



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**LUANA MOREIRA NUNES**

**INTERCORRÊNCIAS RELACIONADAS ÀS MUDANÇAS DE  
IMUNOSSUPRESSORES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

**BRASÍLIA, 2021**

LUANA MOREIRA NUNES

**INTERCORRÊNCIAS RELACIONADAS ÀS MUDANÇAS DE  
IMUNOSSUPRESSORES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial  
para obtenção do grau de  
Farmacêutico, na Universidade de  
Brasília, Faculdade de Ceilândia.**

**Orientador: Prof(a). Dayani Galato**

**Co-orientador: Mariel Umaña-Rivas**

BRASÍLIA, 2021

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

MN972i Moreira Nunes, Luana  
Intercorrências relacionadas às mudanças de  
imunossupressores em pacientes transplantados renais /  
Luana Moreira Nunes; orientador Dayani Galato; co  
orientador Mariel Umaña-Rivas. -- Brasília, 2021.  
50 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2021.

1. Imunossupressores. 2. Transplante de rim. 3. Efeitos  
colaterais. 4. Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.  
I. Galato, Dayani , orient. II. Umaña-Rivas, Mariel, co  
orient. III. Título.

LUANA MOREIRA NUNES

**INTERCORRÊNCIAS RELACIONADAS ÀS MUDANÇAS DE  
IMUNOSSUPRESSORES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador(a): Prof(a). Dra. Dayani Galato

(Curso de Farmácia - Universidade de Brasília- UnB)

---

Co-Orientador(a): Mariel Umanã-Rivas

(Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde -  
UnB)

---

Letícia Santana Da Silva Soares, MSc

(Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde -  
UnB)

---

Prof(a). Dra. Micheline Marie Milward De Azevedo Meiners

(Curso de Farmácia - Universidade de Brasília- UnB)

BRASÍLIA, 2021

## **Agradecimentos**

A Deus, por ter me permitido realizar o meu sonho de entrar na UnB, por ter me dado forças para enfrentar as dificuldades e me abençoado todos os dias.

A toda a minha família, por ter acreditado em mim e me apoiado durante todo o meu curso.

A minha orientadora Dayani Galato e à co-orientadora Mariel Umanã-Rivas, por terem sido minhas companheiras e se dedicado por horas junto comigo para realizar este trabalho. Sem elas isso não teria sido possível.

A minha companheira de vida Rafaela Martins, por ter sido minha base em todos os momentos da minha vida, e desde que passei no vestibular até a reta final. Por todo amor, carinho, atenção, fidelidade e dedicação. Sempre vou te amar!

As minhas amigas de vida Thalita e Aléxia. Obrigada por todos os conselhos, por me ouvirem chorar e me acalmarem quando precisei.

A todos os meus amigos de curso, obrigada por todos os momentos de estudos, viagens, diversões, histórias e risadas. Em especial as minhas amigas Brenda, Mariana, Laura, Marielly e Maria Cecília que vou levar pro resto da vida e que passaram por perrengues, choros e momentos de alegria ao meu lado. Eu amo vocês!

As minhas amigas de estágio Isabella e Jéssica, por toda parceria e por terem sido tão maravilhosas comigo durante esse semestre.

A Bruna, por ter sido meu refúgio e minha calma. Obrigada por toda atenção, amor e momentos bons desde que chegou na minha vida.

## Resumo

**Introdução:** O transplante renal é um dos tratamentos para o doente renal crônico. Esse tratamento necessita do uso dos imunossupressores como forma de minimizar o risco de rejeição do órgão transplantado. Contudo, o esquema de imunossupressão pode trazer riscos e desenvolver outros problemas de saúde. **Objetivo:** Verificar a associação entre o aparecimento de intercorrências e o perfil dos pacientes e do tratamento nos pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e as suas implicações clínicas. **Métodos:** Foi realizado um estudo piloto descritivo com base na análise documental dos prontuários dos pacientes. Foram coletadas informações sobre o perfil dos pacientes, dos transplantes, da dosagem sérica de ureia e creatinina, da dosagem de imunossupressores e das intercorrências relacionadas aos imunossupressores. **Resultados:** Foram incluídos 86 pacientes destes 61,2% eram homens. A idade dos pacientes variou de 19 a 75 anos, com média de 48,7 ( $\pm$  13,2). A maior parte dos transplantes ocorreu até 2013 (57,0%) e os doadores foram predominantemente falecidos (73,1%). Mesmo que as mulheres tenham apresentado valores de ureia (42,4%) e creatinina (34,4%) dentro da normalidade, estes valores não foram significativamente diferentes em relação aos homens que foram 32,7% e 21,6% dentro da normalidade, respectivamente. Os valores de dosagem sérica dos imunossupressores demonstraram em apenas 40,0% dos pacientes com tacrolimo, 54,3% dos pacientes com sirolimo e 66,6% daqueles com everolimo estavam com dosagens dentro dos limites estipulados na última consulta. Houve 31 registros de troca de imunossupressores devido a problemas com a segurança destes medicamentos, entre as quais as mais comuns foram: Diarreia causada pelo micofenolato, Nefrotoxicidade por Tacrolimo, citomegalovirus de difícil tratamento relacionado ao micofenolato e Toxicidade a Alvo da Rapamicina em Mamíferos. Não foram identificadas associações significativas entre a necessidade de mudança de imunossupressores por evento adverso com o perfil do paciente, do transplante, da função renal ou da dosagem atual de imunossupressor. **Conclusão:** Mesmo que os pacientes transplantados estejam sujeitos a diversas intercorrências relacionadas ou não a imunossupressão, não foram identificados fatores associados ao aparecimento das intercorrências que levaram a mudança de imunossupressão.

**Palavras-chave:** imunossupressores, transplante de rim, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

## **Abstract**

**Introduction:** Renal transplant is one of the possible treatments for a patient with chronic renal disease. This treatment requires the use of immunosuppressive therapy as a way to minimize the risk of rejection of the transplanted kidney. However, the immunosuppressive regimen can pose risks and develop other health problems.

**Objective:** Verify the association between the outcomes, the patient's profile, their treatments and clinical characteristics of the kidney transplant recipients of the University Hospital of Brasília (HUB). **Methods:** A descriptive study based on the documental analysis of the patients' medical records. Data collection was based on the patient's profile, type of transplant, urea and creatinine laboratories, immunosuppressant doses and possible outcomes related to immunosuppressants.

**Results:** From the total of 86 patients that were included, 61,1% were men. Recipients age varied from 19 to 75 years, with mean of 48,7 ( $\pm$  13,2). Most transplants occurred until 2013 (57.0%) and donors were predominantly deceased (73.1%). Even though women presented values of urea (42.4%) and creatinine (34.4%) within the normal range, these values were not significantly different compared to men who were 32.7% and 21.6% within the normal range normality, respectively. The serum dosage values of the immunosuppressants demonstrated in only 40.0% of the patients with tacrolimus, 54.3% of the patients with sirolimus and 66.6% of those with everolimus were with dosages within the limits stipulated in the last consultation. There were 31 records of exchange of immunosuppressants due to problems with the safety of these drugs, among which the most common were: Diarrhea caused by mycophenolate, Nephrotoxicity by Tacrolimus, difficult to treat cytomegalovirus related to mycophenolate and Toxicity to m-tor. No significant associations were identified between the need to change immunosuppressants due to an adverse event with the patient's profile, transplantation, renal function or current immunosuppressive dosage. **Conclusion:** Even if transplant patients are subject to several complications related or not to immunosuppression, factors associated with the appearance of complications that led to the change in immunosuppression were not identified.

**Keywords:** Immunosuppressive Agents, Kidney Transplantation, Drug-Related Side

Effects and Adverse Reactions.

## **Lista de Quadros**

**Quadro 1.** Variáveis do perfil dos pacientes, das intercorrências e dos imunossupressores 26

## Lista de Tabelas

**Tabela 1.** Perfil dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto). 29

**Tabela 2.** Valores de creatinina e ureia por sexo dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto) 30

**Tabela 3.** Descrição dos resultados de dosagem dos imunossupressores dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto) 31

**Tabela 4.** Perfil das intercorrências passadas relacionadas a mudança nos imunossupressores dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto) 32

**Tabela 5.** Resultado de associação entre as intercorrências passadas relacionadas aos imunossupressores e as variáveis do transplante e dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto) 33

**Tabela 6.** Perfil das intercorrências atuais dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto) 34

## Lista de Siglas

ACO - Anticoncepcional Oral

AZA - Azatioprina

DRC - Doença Renal Crônica

DRCA - Doença Renal Crônica Avançada

DP - Diálise Peritoneal

ESRD - Doença Renal em Estágio Terminal (do inglês, *end-stage kidney disease*)

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HD - Hemodiálise

HUB - Hospital Universitário de Brasília

ICN - Inibidores de Calcineurina

LRA - Lesão Renal Aguda

ISS - Imunossupressores

mTOR - Alvo da Rapamicina em Mamíferos (do inglês, *mammalian target of rapamycin*)

MMF - Micofenolato

MSE - Membro Superior Esquerdo

MS - Membro Superior

NICE - Instituto Nacional de Excelência Clínica (do inglês, *National Institute for Clinical Excellence*)

RAM - Reação Adversa a Medicamento

SUS - Sistema Único de Saúde

SNT - Sistema Nacional de Transplantes

SCr - Creatinina Sérica (do inglês, *serum creatinine*)

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TSR - Terapia de Substituição renal

PAS - Pressão Arterial Sistêmica

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## Sumário

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| <b>1</b>  | <b>Introdução</b>   | 11 |
| <b>2</b>  | <b>Revisão Bibliográfica</b>                                  | 13 |
| 2.1       | Os transplantes de órgãos no Brasil                           | 13 |
| 2.2       | Doença renal crônica  | 14 |
| 2.3       | Terapia de substituição renal                                 | 16 |
| 2.4       | Transplante renal   | 18 |
| 2.5       | Imunossupressores   | 19 |
| 2.6       | Equipe multiprofissional no cuidado do paciente transplantado | 22 |
| <b>3.</b> | <b>Justificativa</b>  | 24 |
| <b>4.</b> | <b>Objetivos</b>  | 25 |
| 4.1       | Objetivo geral  | 25 |
| 4.2       | Objetivos específicos   | 25 |
| <b>5.</b> | <b>Métodos</b>  | 26 |
| <b>6.</b> | <b>Resultados</b>   | 29 |
| <b>7.</b> | <b>Discussão</b>  | 35 |
| <b>8.</b> | <b>Considerações Finais e perspectivas</b>                    | 41 |
| 8.1       | Considerações Finais  | 41 |
| 8.2       | Perspectivas  | 41 |
|           | <b>Referências</b>  | 42 |

## 1 Introdução

Em 1964 aconteceu o primeiro transplante renal no Brasil no Rio de Janeiro, apesar disso não ter sido considerado o pioneiro pela ausência de relatos científicos. Sendo assim o pioneiro ocorreu na cidade de São Paulo em 1965. (Moura-Neto et al., 2016). Devido às proporções continentais, o Brasil é o segundo maior país em número de transplantes renais no mundo (Piovesan; Nahas, 2018). O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por custear cerca de 96% dos transplantes, tornando o país referência mundial no transplante realizado por sistema público de saúde (Soares et al., 2019).

A doença renal crônica (DRC) é uma das doenças que levam ao transplante e é definida por lesão renal com ou sem redução da taxa de filtração glomerular (TFG), podendo evoluir para insuficiência renal progressiva, riscos cardiovasculares e até mesmo a morte (Sandilands et al., 2013; Ricardo et al., 2015). A lesão renal é identificada por marcadores, principalmente a TFG, além de outros marcadores de função renal como, ureia e creatinina (Oke et al., 2015; Sandilands et al., 2013).

Devido a crescente necessidade de um tratamento para a DRC, surge a terapia de substituição renal (TSR) (Yang et al, 2020), que consiste na hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. O tratamento é iniciado com taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 15 mL/min, ou chamada doença renal crônica avançada (DRCA) (Pecoits e Ribeiro, 2014). O objetivo principal é proporcionar qualidade de vida e recuperação renal ao paciente crítico com lesão renal aguda (LRA) ou crônica (Pasko et al., 2011).

Entre estas terapias, o transplante possibilita ao paciente maior sobrevida, qualidade de vida e vantagens de custo comparado à diálise (Hart et al., 2019). No Brasil, é considerado seguro e eficaz pelo acesso gratuito, otimização da cirurgia, uso dos imunossupressores, entre outros. Porém, o transplante não determina a cura dos problemas de saúde e o paciente deve seguir com os cuidados recomendados no pós-transplante (Soares et al., 2019).

Nos transplantes de órgãos sólidos, os pacientes devem iniciar o uso contínuo de imunossupressores para diminuir o risco de rejeição do enxerto. Normalmente, o esquema é por combinação de diferentes fármacos com distintos mecanismos de ação para possibilitar sinergia. Dentre os medicamentos imunossupressores estão os

inibidores da calcineurina, corticosteróides, inibidores da mTOR e agentes antimetabólicos (Soares et al., 2019, Brasil, 2014). Neste sentido, é importante monitorá-los pelas concentrações no sangue para prevenir eventos adversos como a nefrotoxicidade, bem como a rejeição do órgão transplantado (Han et al., 2016; Jiang Li e Li, 2015), esse monitoramento também permite ajustes nas doses ou mudanças de classes dos imunossupressores. Portanto, o propósito foi de analisar o monitoramento dos marcadores de função renal (ureia e creatinina), dosagens séricas de imunossupressores e também a identificação das intercorrências ocorridas com os pacientes referidas pela equipe relacionadas às mudanças dos imunossupressores.

## 2 Revisão Bibliográfica

### 2.1 Os transplantes de órgãos no Brasil

Em 1964, foi realizado o primeiro transplante no Brasil, no Rio de Janeiro, envolvendo um paciente de 18 anos portador de doença renal crônica secundária, pielonefrite crônica e que fazia diálise peritoneal. O doador tratava-se de uma criança de 9 meses portadora de hidrocefalia. Entretanto, o receptor teve rejeição aguda, perda do enxerto e faleceu por pneumonia uma semana após o procedimento. Contudo, este caso não teve relato científico, tornando-se o pioneiro o transplante renal que aconteceu em 1965, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Moura-Neto et al., 2016).

Em 1997, foi criado o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), considerado o maior programa público de transplantes do mundo. Este sistema tem o objetivo de realizar alocação de órgãos de forma justa e sem qualquer privilégio social e cultural. As despesas envolvidas no programa, incluindo, a procura de órgãos, procedimentos cirúrgicos nos hospitais, tratamento em caso de complicações, atendimento para receptores e doadores vivos e os medicamentos imunossupressores, são disponibilizados pelo Ministério da Saúde (Medina-Pestana et al., 2011), além disso, o programa possui colaboração de algumas empresas e instituições para o transporte dos órgãos como as empresas aéreas, corpo de bombeiros e a polícia militar.

No ano de 2018, o Brasil se tornou referência de transplantes no mundo todo, com cerca de 96% de transplantes financiados pelo SUS. Além disso, é o segundo maior país em número de procedimentos no mundo, com 5.700 transplantes renais por ano. Em primeiro lugar estão os Estados Unidos com 18.000 transplantes, e 60% a mais do que a França, que ocupa o terceiro lugar. Apesar da boa posição do Brasil, essa posição não significa efetividade no sistema de captação e alocação de órgãos, mas sim das grandes proporções continentais dele. Esse fato é gerado pela grande espera de implementação e criação de leis regulamentadas e pela má distribuição regional dos trabalhos de transplantes (Piovesan e Nahas, 2018; Soares et al., 2020).

O primeiro país modelo em doações com uma taxa de doação de 46,9 por milhão de habitantes é a Espanha. Nos EUA, cada estado possui uma legislação própria a respeito dos transplantes. No Brasil, essa taxa é de 16,5 por milhão de

habitantes e mesmo que a pessoa alegue em vida o desejo de ser doador, essa doação apenas pode ocorrer se a família ou responsável legal aceitar após a declaração de morte cerebral do provável doador. Também pode ocorrer doação em vida, como por exemplo de rim ou fígado, mas estas não são muito frequentes, visto os riscos ao doador (ABTO, 2020).

## 2.2 Doença renal crônica

A função renal é importante para o organismo, para a regulação da água e eletrólitos, excreção de produtos residuais, secreção de hormônios e homeostase ácido-base. Assim, a medição da função renal se torna complexa na prática clínica que requer precisão e uma série de métodos distintos para um bom monitoramento (Sandilands et al., 2013).

A DRC é representada pela lesão renal ou redução da TFG, com ou sem a lesão renal por pelo menos três meses (Sandilands et al., 2013). Se tornou um problema de saúde com cerca de 11,5% de prevalência, e conseqüentemente é um risco para os pacientes de desenvolverem insuficiência renal progressiva, efeitos cardiovasculares e até a morte (Ricardo et al., 2015).

A definição de lesão renal é dada por anormalidades morfológicas ou funcionais dos rins que são indicadas por marcadores de lesão renal ou por problemas patológicos (Sandilands et al., 2013).

A creatinina sérica (do inglês, *serum creatinine* - SCr) é usada para identificar a função renal. Normalmente é empregada na identificação, no diagnóstico e no tratamento do DRC e na LRA. Há os marcadores de lesão renal, como a albumina e a proteína urinária que também identificam lesões em qualquer parte do trato urinário, inclusive, no progresso na DRC, na LRA, na doença renal em estágio terminal (do inglês, *end-stage renal disease* - ESRD), como também em casos cardiovasculares na população (Oke et al., 2015).

Apesar desses marcadores, a medição da TFG é considerada a mais importante e que engloba bem os distúrbios renais. Entretanto, ela varia conforme o paciente, dependendo da massa corporal, consumo de proteínas, exercícios físicos e variação diurna, portanto, ela pode ser estabelecida por meio da depuração

plasmática de um marcador de filtração da urina, por não poder ser medida diretamente no paciente (Sandilands et al., 2013).

Instituto Nacional de Excelência Clínica (do inglês, *National Institute for Clinical Excellence*- NICE) sugere que o monitoramento em pacientes com reduções leves e moderadas da função renal deve ser feito todo ano, e em pacientes com doença mais grave deve ser feito a cada três meses. Essa recomendação está relacionada com o tratamento empregado anteriormente, fatores de riscos que levaram à DRC, doenças associadas e resultados dos exames (Feakins et al., 2019).

Os principais fatores de risco cardiovasculares para o dano renal são diabetes, hipertensão, obesidade e tabagismo (Sandsmark et al., 2015). Além da diabetes descontrolada existem outras contribuições para a progressão da doença, como a pressão arterial sistólica elevada e proteinúria não controlada (Ku, Johansen, McCulloch, 2018).

Além disso, a DRC está relacionada com maior risco de comprometimento cognitivo, podendo se manifestar com atraso de memória, dificuldade de aprender e de executar as atividades de planejamento para a ESRD (Harhay et al., 2018).

Estes pacientes, especialmente os de estágio terminal, desenvolvem o aumento precoce e de rigidez arterial, por conta de alterações nas propriedades viscoelásticas das grandes artérias. Apesar de não apresentar os mecanismos totalmente esclarecidos sobre a rigidez arterial na DRC, associa-se com o aumento de risco de mortalidade e de problemas cardiovasculares, mesmo naqueles com função renal reduzida, em que não teve aumento significativo de creatinina sérica (Korogiannou et. al, 2019).

Por isso, é comum obter relação dos pacientes com DRC a outras doenças crônicas, e que após eventos cardiovasculares desenvolverem resultados funcionais negativos e no aumento da mortalidade (Sandsmark et al., 2015).

Diversas diretrizes abordam estratégias visando beneficiar os pacientes nos processos da DRC para a ESRD, como a melhor escolha do tipo de diálise de acordo com o paciente, a inserção preventiva do acesso de diálise adequado e a avaliação preliminar da lista de espera para o transplante renal (Harhay et al., 2018).

### 2.3 Terapia de substituição renal

Devido a necessidade de um tratamento para a DRC, surge um grande interesse pela terapia renal de substituição (TRS). A abordagem do tratamento é específica para cada país, incluindo o conjunto da doença, os recursos financeiros e humanos oferecidos (Yang et al., 2020). Os pacientes nessa situação procuram pela TRS, que consiste na hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal. Geralmente os pacientes que precisam deste tratamento são aqueles que estão com perda progressiva do funcionamento dos rins, podendo levar a DRCA, ou seja, apresenta TFG abaixo de 15 ml/min (Pecoits e Ribeiro, 2014). Isto significa que, aproximadamente 15% da função renal do paciente tem capacidade de funcionamento em comparação a de um ser humano saudável (Pecoits e Ribeiro, 2014).

O conceito da TRS a longo prazo é proporcionar qualidade de vida ao paciente e recuperação renal. Normalmente é realizado em pacientes críticos com LRA, que atua no controle do distúrbio de ácido-base e eletrolíticos, controle metabólito, remove resíduos de nitrogênios, drogas, citocinas, macronutrientes e micronutrientes, e diminui os efeitos da LRA em outros órgãos. Desse modo, ocorre mudança na posologia dos medicamentos e uma dieta nutricional (Pasko et al., 2011, Annigeri et al., 2017).

A diálise peritoneal (DP) é considerada uma alternativa importante para os pacientes com ESRD em que normalmente o escolhem como modo de terapia inicial, entretanto, também é usado por pacientes em situações de falha pós transplante renal. É recomendável que cada paciente receba informações e educação sobre o tratamento da DP, como também a adequada administração individual do cateter conforme as Diretrizes de Acesso Peritoneal da Associação Renal (Cullis et al, 2014).

A DP é feita por meio de um tubo flexível chamado de cateter peritoneal implantado no abdome do paciente. No processo, a solução de diálise é drenada no cateter dentro da cavidade abdominal, se junta com as impurezas do sangue e do excesso de líquido, assim o líquido é drenado e removido. Os mecanismos envolvidos nessa modalidade são difusão, convecção, osmose e ultrafiltração. A difusão e convecção removem o soluto, a osmose elimina o excesso de líquido, e a ultrafiltração retira o líquido, dessa forma, o objetivo é que saia o máximo de líquido do que o volume que entrou no abdome (Pecoits e Ribeiro, 2014).

Já a hemodiálise (HD) é baseada na remoção de solutos por meio de difusão, basicamente, envolve mecanismo de convecção e difusão, ultrafiltração e adsorção

(Neri et al., 2016). O procedimento consiste na retirada do sangue do paciente para ser filtrado por meio de uma máquina. Por meio do dialisador, o sangue e o dialisado (solução de diálise com água purificada) são fluidos, dessa forma, o sangue é retirado, filtrado, e retornado para o paciente. Para a HD acontecer é preciso que o paciente tenha acesso vascular, seja por meio de uma fístula arteriovenosa ou um cateter venoso central. A cada sessão é introduzido duas agulhas, por uma o sangue é removido e por outra, o sangue retorna ao paciente (Pecoits e Ribeiro, 2014).

A HD é o tratamento mais frequente em todo o mundo com cerca de 80% dos pacientes em 2014, enquanto a DP é subutilizada na maioria dos países, possuindo em torno de 9,4% dos pacientes nesse tratamento. Após comparar os dois tratamentos com a expectativa de vida, os custos e as complicações, a DP é considerada a mais custo-efetiva. Isso ocorre mesmo que a expectativa de vida seja semelhante, com a HD em torno de 19,11 anos e da DP de 19,04 anos (Tang Li et al., 2018).

A DP é um tratamento benéfico por ser contínuo e possibilitar ao paciente menos instabilidade cardíaca, variação de pressão e de peso, também pela flexibilidade na dieta e permissão para viajar. Contudo existe o risco de infecções, necessidade de aprender o manual de instruções da máquina e espaço disponível na residência do paciente. Já a HD promove a correção rápida dos distúrbios hidroeletrólíticos e na remoção de líquidos, presença da equipe médica durante as sessões. Porém, compromete os vasos dos membros superiores, dificuldade de viajar, trabalhar ou ir à escola por ter horários fixos das sessões. Por ser um método não contínuo, é necessária dieta e ingestão de água nas pausas do procedimento (Pecoits e Ribeiro, 2014).

Entre os métodos de avaliação de tratamento da TRS, é dada a dose que detecta o volume de sangue eliminado provenientes de produtos residuais e toxinas pelo circuito extracorpóreo por unidade de tempo. Normalmente, a ureia é considerada como soluto representativo e mais usada para a quantificação da dose por ser retido na insuficiência renal. Para a definição de dose na TRS foi estabelecido alguns objetivos, como a dose alvo do paciente (prescrita), dose alvo da máquina (definida), dose atual (a partir dos parâmetros de tratamento), dose média (calculada), dose projetada (estimada), dose efetiva atual e média (medida). Portanto, é importante que a TRS seja acompanhada e tenha uma abordagem multidisciplinar (Neri et al., 2016).

Por fim, o transplante de órgãos é uma estratégia terapêutica para o doente renal crônico em fase terminal (Mathes et al., 2017). No entanto, os pacientes são submetidos, quando necessário, à TSR enquanto aguardam o transplante renal pela falta de disponibilidade de órgãos doados (Tang Li et al., 2018). Este tratamento é associado com pelo menos o dobro de sobrevida do que com a hemodiálise ou diálise peritoneal, em consequência aumenta a qualidade de vida do paciente (Korogiannou et al., 2019).

#### 2.4 Transplante renal

O transplante é 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 receptor (BRASIL, 2014). Essa medida possibilita maior sobrevida para o paciente, bem como qualidade de vida e vantagens de custo do tratamento da diálise (Hart et al., 2019). Com o grande avanço de desenvolvimento na área de imunologia, oncologia, cirurgias e medicamentos, favoreceram para que o transplante de órgãos sólidos ganhasse efetividade clínica nos últimos 60 anos (Leventhal et al., 2013). No Brasil, cerca de 96% dos transplantes foram custeados pelo SUS em 2018, tornando o país uma referência no mundo (Soares et al., 2020).

O transplante renal é o tratamento de sucesso para o doente renal crônico mesmo com associação à rejeição de enxerto após o primeiro ano de transplante. É importante que os enxertos que têm maior chance de rejeição, sejam identificados com antecedência, assim, medidas serão tomadas para que tenham melhores resultados no futuro do transplante. A perda do órgão pode ocorrer por conta de anticorpos do receptor, inflamações, infecções por vírus ou por doenças comuns (Park et al., 2012).

Para o transplante acontecer é necessário a presença de uma equipe multidisciplinar especializada em transplante renal, para que conduza o cuidado ao doador com o propósito de preencher os requisitos dos receptores e do programa de transplantes. O processo de consentimento completo deve ser fornecido para os candidatos pré-transplantes. Após este momento, são realizados os testes de compatibilidade, avaliação pré-operatória que envolve diminuir os riscos de

complicações cardíacas, e avaliar a função renal, albuminúria, fatores de risco, estilo de vida, entre outros (Lentine et al., 2017).

O transplante pode ocorrer de duas maneiras: por meio de doadores vivos, permitido somente para alguns órgãos (como o caso do rim), ou por transplante de doador falecido. Existem alguns requisitos para o doador falecido ser considerado, incluindo o diagnóstico de morte encefálica, funcionamento do órgão doador, e consentimento da família e do receptor (Lei nº 9.434/97).

A partir da necessidade do paciente em receber um órgão doado, é necessário a sua inscrição na lista de espera referente a ele, mas a lista segue ordem de prioridade, conforme os critérios médicos de compatibilidade e gravidade da doença. O transplante é considerado um tratamento seguro e eficaz pelo acesso gratuito, otimização da cirurgia, início dos medicamentos imunossupressores, e entendimento dos mecanismos de rejeição e compatibilidade. Apesar disso, o transplante não determina a cura do problema de saúde e o transplantado deve seguir com os cuidados recomendados pós-transplante (Soares et al., 2020).

## 2.5 Imunossupressores

Na maioria dos transplantes de órgãos sólidos, os pacientes devem iniciar o tratamento de uso contínuo de imunossupressores (ISS) para diminuir o risco de rejeição do enxerto. Normalmente, o esquema é por combinação de diferentes medicamentos com mecanismos de ação distintos para possibilitar sinergia. As doses dos medicamentos são elevadas nos três primeiros meses, sendo progressivamente diminuídas. Existem certos fatores que determinam esses medicamentos e suas doses, como, o tipo de transplante, as características clínicas e imunológicas do transplantado (Soares et al., 2019). No entanto, ainda é um grande desafio determinar um regime de imunossupressores que tenha equilíbrio entre os efeitos adversos e a efetividade do tratamento (Park et al. 2012).

Conforme o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Imunossupressão de Transplante Renal, os medicamentos imunossupressores estão entre as seguintes classes farmacológicas: Inibidores da calcineurina (como por exemplo, tacrolimo e ciclosporina), corticosteróides (como por exemplo, prednisona/prednisolona e metilprednisolona), inibidores da mTOR (como por

exemplo, sirolimo e everolimo) e agentes antimetabólicos (como por exemplo, azatioprina e micofenolato de sódio ou micofenolato de mofetila) (BRASIL, 2014).

Além disso, possui duas estratégias como abordagem terapêutica: indução de imunossupressão e terapia de manutenção. Na terapia de indução, a finalidade é aumentar a efetividade da imunossupressão e assim diminuir o risco de rejeição. Utiliza-se os corticosteróides (metilprednisolona), o anticorpo anti-receptor de interleucina-2 (basiliximab) e a imunoglobulina antitimócitos humanos (coelho) ou timoglobulina. Na terapia de manutenção é recomendada a associação de ciclosporina ou tacrolimo com azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico, ou sirolimo e everolimo e prednisona. Com o objetivo de preservar a função renal, prevenir rejeição e diminuir os efeitos adversos (BRASIL, 2014).

Normalmente o imunossupressor de preferência é o tacrolimo, no sentido de melhor prolongar a sobrevida do enxerto, em comparação aos outros medicamentos da mesma classe. Porém, é preciso atenção na dosagem sérica deste imunossupressor. Doses baixas predispõe a rejeição e doses altas podem acarretar em nefrotoxicidade (Han et al., 2016). Por esse índice terapêutico estreito reforça-se a importância do monitoramento do tacrolimo pelas concentrações no sangue total no vale, ou seja, imediatamente antes da próxima dose (Jiang Li e Li, 2015). Geralmente essa medida no vale é realizada antes da primeira dose diária do medicamento.

O tacrolimo também pode predispor a outros efeitos adversos que são prejudiciais ao paciente transplantado, como diabetes mellitus, neurotoxicidade e efeitos gastrointestinais, com sintomas de tremores, dores de cabeça, diarreia, hiperglicemia, e elevação de creatinina (Jiang Li e Li, 2015). A ciclosporina compartilha com o tacrolimo os efeitos adversos de nefrotoxicidade aguda que é pela disfunção tubular reversível, a nefrotoxicidade crônica pelo uso prolongado de ICN podendo causar perda tardia e dano crônico ao aloenxerto, sendo que o mecanismo de ação desse efeito ainda é desconhecido, existem apenas especulações. A hipertensão é um efeito comum que pode ser um risco significativo após o transplante, agravando o risco cardiovascular. Já a neurotoxicidade é uma reação incomum, porém está associada a um resultado negativo (Fu Rao et al., 2019).

Para tentar reverter esse quadro clínico, manejos clínicos são importantes. Incluindo, em caso de suspeita de nefrotoxicidade com altos níveis séricos de ureia e creatinina, tem a opção de mudança de imunossupressor; sempre verificar os níveis

séricos de potássio e evitar o uso com diuréticos poupadores de potássio; monitorar a função neurológica; e em caso de redução de dose pode ocorrer dor de cabeça e tremor (Soares et al., 2019).

Geralmente, os ICN são mais aceitos como tratamento inicial pós transplante do que os inibidores da mTOR (sirolimo e everolimo), por induzir feridas e prejudicá-las na cicatrização. Incluindo outros efeitos adversos, como distúrbios gastrintestinais, edema periférico, diabetes, proteinúria, tosse, entre outros. No geral, são mais utilizados para terapia de conversão para pacientes que tiveram problemas ou para evitar toxicidade relacionados aos ICN. Sendo assim, apresentam pontos positivos na função renal, associação com taxas reduzidas de câncer de pele, diminuição de ganho de peso e infecções virais (Fantus et al., 2016).

Pelo uso de corticosteróides, o paciente tem maior risco à infecções, efeitos endócrinos, metabólicos, musculoesqueléticos, oftalmológicos e distúrbios de fluidos e eletrolíticos. Para minimizar os efeitos musculoesqueléticos é necessário avaliar se o paciente precisará de suplementos com cálcio e vitamina D, bisfosfonatos e práticas de exercícios físicos para manter a massa muscular. Já para os distúrbios de fluidos e eletrólitos, é preciso uma dieta de restrição ao sal, e possível suplementação de potássio (Soares et al., 2019).

Os agentes antimetabólicos (azatioprina e micofenolato) tem suscetibilidade aumentada à infecção, efeitos hematológicos como neutropenia, leucopenia e anemias, risco de desenvolvimento de linfomas e câncer de pele. A azatioprina (AZA) apresenta mais efeitos gastrintestinais leves como também anormalidade na função hepática diferente do micofenolato de sódio ou micofenolato de mofetila (MMF) (Soares et al., 2019). Estudos mostram que o MMF é mais eficaz na prevenção de rejeição aguda, sem causar nefrotoxicidade em comparação a AZA. Além disso, serve como alternativa para reduzir a calcineurina em longo prazo, com consequências positivas na função renal e imunossupressão adequada (Mihovilovic et al., 2014).

Apesar dos imunossupressores possibilitarem uma sobrevida de anos do enxerto no transplante renal, existe um complexo da não adesão medicamentosa que por sua vez está associada a maior possibilidade de diminuição ou perda do enxerto, e morte precoce. Certos fatores são negativos para a adesão à medicação, como, duração do tratamento, dosagem, esquecimento, problemas financeiros, depressão, isolamento social, idade e, por fim, os efeitos colaterais graves, incluindo ganho de

peso, acne, infecções, diarreias e insônia. Com o objetivo de melhorar a adesão dos pacientes transplantados, novas medidas foram feitas e mostraram resultados positivos, por exemplo, *feedback* com o monitoramento eletrônico, atendimento personalizado, apoio psicossocial, educação, auto monitoramento, e suporte nas decisões (Zhu et al., 2017). Os níveis do vale dos medicamentos imunossupressores subterapêuticos e alta variabilidade de nível do vale de imunossupressores são associadas a perda aguda do enxerto, mas não tem associação entre si (Scheel et al., 2017).

## 2.6 Equipe multiprofissional no cuidado do paciente transplantado

O transplante é considerado uma alternativa terapêutica eficiente para o comprometimento ou funcionamento do órgão com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Visto que, após o transplante existe uma série de medidas importantes a serem feitas, como o tratamento com os imunossupressores, de infecções secundárias e comorbidades, monitoramento da adesão e de interações medicamentosas, uso racional de medicamentos, monitoramento dos níveis séricos de medicamento, entre outros (Oliveira et al., 2019).

A atuação da equipe multiprofissional do transplante torna-se fundamental por se tratar de um cuidado integral que deve ter com o paciente. O farmacêutico clínico faz parte desse cuidado atuando no acompanhamento farmacoterapêutico, com o objetivo do tratamento ser mais efetivo e seguro. Além disso, é capaz de avaliar e monitorar o uso dos medicamentos, desenvolver o acompanhamento dos pacientes, reconciliação medicamentosa, entre outros. Contudo, é possível evitar problemas como a reação adversa a medicamento (RAM) para a segurança do paciente (Oliveira et al., 2019; Gnatta, Keitel e Heineck, 2019). Inclusive, na alta hospitalar do paciente, pode-se atuar verificando os problemas que afetam a adesão ao tratamento. Dessa forma, diminui os riscos de eventos adversos e a necessidade de internações, além de promover o uso racional de medicamentos e melhora a qualidade de vida do paciente (Lima et al., 2016)

O papel do enfermeiro também é importante dentro da equipe por orientar os pacientes quanto à importância do uso dos medicamentos, do acompanhamento do

ambulatório, de realizar exames laboratoriais e de frequentar a rotina das consultas (Inácio et al., 2014).

Estudos apontam que a equipe médica conseguiu trabalhar com a educação em saúde com os transplantados para aumentar a adesão ao tratamento. De forma que os pacientes se sentiam responsáveis por realizar o tratamento corretamente por consideração aos médicos (Jamieson et al., 2016).

Por outro lado, os pacientes transplantados renais estão propícios a desenvolverem transtornos psiquiátricos que podem prejudicar o tratamento e podendo ter riscos de rejeição. A equipe de transplantes tem o trabalho importante de avaliação e monitoramento dos pacientes. Ao mesmo tempo, um bom convívio social e apoio dos familiares são benéficos nessa etapa (De Pasquale et al., 2020).

Nesse sentido, a equipe de psicólogos realiza intervenções psicológicas com ou sem a solicitação dos médicos. Essa ação tem o objetivo de reduzir a ansiedade, melhorar a reabilitação, esclarecer possíveis fantasias sobre o pós transplante (como possíveis perdas do órgão). O psicólogo também intervém no apoio à família do paciente, em relação às questões da recuperação emocional, físico, medos e recuperação do paciente (Garcia, Souza e Holanda, 2005).

Estudos mostram que os pacientes que recebem apoio psicológico antes e depois do transplante melhoram a adesão e tendem a recuperar a qualidade de vida. Além disso, a prática de exercícios físicos e mudança no estilo de vida são fatores positivos na rotina dos pacientes. Durante essa fase, o papel do enfermeiro é essencial para orientar e desenvolver o melhor estilo de vida de acordo com a rotina do paciente (De Pasquale et al., 2020).

### **3 Justificativa**

A prática clínica tem como objetivo acompanhar os pacientes transplantados renais a fim de possibilitar o melhor tratamento pós transplante. Normalmente, os imunossupressores são usados no sentido de melhor prolongar a sobrevida do enxerto, porém, é preciso cautela quanto aos seus efeitos adversos. Portanto, os ISS devem ser monitorados bem como a clínica dos pacientes de forma a identificar suas implicações na saúde dos pacientes e na função renal, pois isso possibilita diminuir os efeitos adversos, e conseqüentemente melhorar a adesão do paciente.

Além disso, o monitoramento dos eventos relacionados aos ISS possibilita a prevenção de danos ao enxerto. Nesse contexto, o estudo tem por finalidade identificar as intercorrências clínicas relacionadas a substituição dos imunossupressores, para aprimorar a prática de cuidado do paciente e da equipe de saúde, bem como, a qualidade de vida dos pacientes transplantados renais.

## 4 Objetivos

### 4.1 Objetivo geral

Verificar a associação entre o aparecimento de intercorrências relacionadas à mudança dos imunossupressores e o perfil dos pacientes e do tratamento nos pacientes transplantados renais do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e as suas implicações clínicas.

### 4.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil dos pacientes atendidos na Unidade de saúde;
- Analisar a função renal dos pacientes transplantados por meio dos níveis de ureia e creatinina registradas da última consulta;
- Descrever as dosagens séricas de imunossupressores registradas na última consulta;
- Identificar as intercorrências relacionadas às mudanças dos imunossupressores referidas pela equipe durante o tratamento dos pacientes atendidos.

## 5 Métodos

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

Para o cálculo da amostra considerou-se que até final de 2019 a unidade contabilizava um total de 294 transplantados renais e destes foram selecionados, para esta análise piloto, 86 participantes, o que contempla uma estimativa de intercorrência de 50% e um limite de confiança de 10%.

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes buscando informações do resumo do histórico do paciente e também 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, por exemplo, a ureia e a creatinina. Além do perfil dos pacientes observados.

As variáveis coletadas foram organizadas conforme o Quadro 1.

**Quadro 1** - Variáveis do perfil dos pacientes, das intercorrências e dos imunossupressores

| <b>Variável</b> | <b>Tipo de variável</b> | <b>Descrição</b>  |
|-----------------|-------------------------|---|
| <b>Sexo</b>     | Categórica              | Sexo fisiológico<br>(1) Masculino ou (2) Feminino   |
| <b>Idade</b>    | Numérica                | Amplitude, média, desvio padrão e mediana<br>Idade em anos categorizada a partir da mediana |

|                                 |            |   |
|---------------------------------|------------|---|
| <b>Tempo de transplante</b>     | Numérica   | Tempo transplante em anos categorizado a partir da mediana  |
| <b>Tipo de transplante</b>      | Categórica | Tipo transplante<br>(1) Falecido (2) Vivo   |
| <b>Doença de Base</b>           | Categórica | Doença pré-existente relacionada ao transplante renal em maior frequência   |
| <b>Imunossupressores</b>        | Categórica | Imunossupressores<br>(1) Tacrolimo (2) Sirolimo (3) Everolimo   |
| <b>Dosagem sérica</b>           | Numérica   | Amplitude, média, desvio padrão e mediana<br>Dosagem sérica dos imunossupressores da última consulta<br>(1) normal (2) baixa (3) alta |
| <b>Intercorrências passadas</b> | Categórica | Informações das intercorrências relacionadas aos imunossupressores  |
| <b>Intercorrências recentes</b> | Categórica | Informações das intercorrências registradas na última consulta  |
| <b>Exames laboratoriais</b>     | Numérica   | Amplitude, média, desvio padrão e mediana<br>Exames laboratoriais de ureia e creatinina<br>(2) normal (2) baixa (3) alta              |

Fonte: Próprio autor.

Foi criado um banco de dados para essa finalidade no programa Excel. Em seguida foi usado o programa SPSS v. 27 para realizar a análise descritiva dos achados e realizar as associações. 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 também 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.

## 6 Resultados

Foram coletadas informações da última consulta realizada no ano de 2020 de 86 pacientes atendidos no ambulatório em estudos. Destes 61,2% eram homens. A idade dos pacientes variou de 19 a 75 anos, com média de 48,7 ( $\pm$  13,2) com mediana de 49,0 anos.

Os transplantes desses pacientes ocorreram entre 2002 a 2020 sendo que a mediana do ano de transplante foi em 2013, ou seja, a maioria dos pacientes transplantados são mais antigos.

Quanto aos doadores, o mais comum foi o doador falecido com 73,1% dos transplantes. O detalhamento do perfil dos pacientes está sendo apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Perfil dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto).

| Variável  | Número absolutos | Frequência relativa (%) |
|---|------------------|-------------------------|
| <b>Idade (n=86)</b>                                   |                  |                         |
| Até 49 anos   | 45               | 52,3                    |
| 50 ou mais  | 41               | 47,7                    |
| <b>Sexo (n=85)</b>                                    |                  |                         |
| Feminino  | 33               | 38,8                    |
| Masculino   | 52               | 61,2                    |
| <b>Ano do transplante (n=86)</b>                      |                  |                         |
| Até 2013  | 49               | 57,0                    |
| 2014 ou mais  | 37               | 43,0                    |
| <b>Tipo de doador (n=78)</b>                          |                  |                         |
| Vivo  | 21               | 26,9                    |
| Falecido  | 57               | 73,1                    |
| <b>Causas dos transplantes mais frequentes (n=81)</b> |                  |                         |
| DRC de etiologia indeterminada                        | 39               | 48,1                    |
| DRC relacionada à Diabetes Mellitus                   | 7                | 8,6                     |
| DRC relacionada à HAS                                 | 6                | 7,4                     |
| DRC relacionada ao Lúpus                              | 4                | 5,0                     |
| DRC relacionada Glomerulonefrite                      | 3                | 3,8                     |
| Outras causas   | 22               | 27,1                    |

DRC: Doença Renal Crônica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

Fonte: Próprio autor.

Considerando os exames de função renal, observamos os seguintes valores por sexo de ureia e creatinina dos pacientes transplantados renais, representados na Tabela 2.

A Tabela 2 apresenta os valores laboratoriais por sexo de ureia e creatinina, dois marcadores de função renal.

**Tabela 2.** Valores de creatinina e ureia por sexo dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto).

| <b>Parâmetro</b>  | <b>Mínimo e máximo</b> | <b>Média (desvio padrão); Mediana</b> | <b>N (%) valores normais<br/>N (%) valores acima</b> |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------|--|
| <b>Ureia</b>      |                        |                                       |  |
| Homens            | 24-227                 | 63,0 (38,0)<br>51,5                   | 17 (32,7)<br>35 (67,3)                               |
| Mulheres          | 19-147                 | 52,8 (29,7)<br>46,5                   | 14 (42,4)<br>19 (57,6)                               |
| <b>Creatinina</b> |                        |                                       |  |
| Homens            | 0,78-4,60              | 1,93 (0,83)<br>1,70                   | 11 (21,6)<br>40 (78,4)                               |
| Mulheres          | 0,70 - 8,30            | 1,58 (1,33)<br>1,35                   | 11 (34,4)<br>21 (65,6)                               |

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.

Fonte: Próprio autor.

Não foi observado diferenças significativas entre os valores de função renal de ureia ( $p=0,364$ ) e de creatinina ( $p=0,198$ ) por sexo dos pacientes.

A dosagem dos imunossupressores está presente na Tabela 3.

**Tabela 3.** Descrição dos resultados de dosagem dos imunossupressores dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto).

| <b>Imunossupressores</b> | <b>Mínimo e máximo</b> | <b>Média e desvio padrão; Mediana</b> | <b>N (%) pacientes dentro dos limites estipulados</b> | <b>N (%) de sobre dose e n (%) de subdose</b> |
|--------------------------|------------------------|---------------------------------------|---|---|
| <b>Tacrolimo (n=60)</b>  | 3,10-11,20             | 6,13 (1,72);<br>6,06                  | 24 (40,0)   | 30 (50,0)<br>6 (10,0)                         |
| <b>Sirolimo (n=35)</b>   | 3,00-18,00             | 8,17 (3,16);<br>8,00                  | 19 (54,3)   | 3 (8,6)<br>13 (37,1)                          |
| <b>Everolimo (n=3)</b>   | 2,00-6,00              | 4,03 (1,86);<br>3,80                  | 2 (66,6)  | 0 (0,0)<br>1 (33,3)                           |

Valores de referência no ambulatório em estudo para tacrolimo: 6 a 8 ng/mL nos primeiros seis meses e após os seis meses: 4-6 ng/mL (HuB); Valor de sirolimo: 8 a 12 ng/mL (HuB); Valor de everolimo: 3 a 8 ng/mL.

Fonte: Próprio autor.

Dos pacientes, 40 (46,5%) possuíam registro de mudança de imunossupressores, sendo que 31 (36,0%) foram relacionados às intercorrências clínicas passadas (Tabela 4). Dos nove pacientes em que houve alteração sem descrição de intercorrências, essas ocorreram em sua maioria por necessidade de conversão dos ISS por indisponibilidade de realização de dosagem no sangue para monitoramento.

**Tabela 4.** Perfil das intercorrências passadas relacionadas a mudança nos imunossupressores dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto).

| <b>Variável</b>   | <b>Número absolutos</b> | <b>Frequência relativa (%)</b> |
|---|-------------------------|--------------------------------|
| <b>Intercorrências passadas (n=31)</b>                    |                         |                                |
| Diarreia causada pelo MMF                                 | 8                       | 9,6                            |
| Nefrotoxicidade por Tacrolimo                             | 4                       | 4,8                            |
| CMV de difícil tratamento relacionado a MMF               | 4                       | 4,8                            |
| Toxicidade a m-tor  | 2                       | 2,4                            |
| Anemia associada a leucopenia por AZA                     | 1                       | 1,2                            |
| Microangiopatia trombótica por Tacrolimo e Sirolimo       | 1                       | 1,2                            |
| Mielotoxicidade associada à hepatotoxicidade por AZA      | 1                       | 1,2                            |
| Sepse por Tacrolimo e MMF                                 | 1                       | 1,2                            |
| Níveis baixos de m-tor persistente                        | 1                       | 1,2                            |
| Rejeição aguda celular por Sirolimo                       | 1                       | 1,2                            |
| Nefrotoxicidade por MMF                                   | 1                       | 1,2                            |
| Quadro neoplásico por Tacrolimo                           | 1                       | 1,2                            |
| Leucopenia por AZA  | 1                       | 1,2                            |
| Dislipidemia refratária e proteinúria por Everolimo       | 1                       | 1,2                            |
| Hérnia incisional e deiscência de aponeurose por Sirolimo | 1                       | 1,2                            |
| Pós biópsia-hematúria por Tacrolimo*                      |                         |                                |
| HAS de difícil controle por Tacrolimo                     | 1                       | 1,2                            |
| Troca do MMF por desejo de gravidez                       | 1                       | 1,2                            |
| Leucoencefalopatia secundária por Tacrolimo               | 1                       | 1,2                            |
| Rejeição aguda por Sirolimo                               | 1                       | 1,2                            |
| Troca de Tacrolimo por diagnóstico de Câncer              | 1                       | 1,2                            |
|   | 1                       | 1,2                            |

MMF: Micofenolato; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; AZA: Azatioprina; CMV: Citomegalovírus.

Fonte: Próprio autor.

Não foram observados resultados significativos entre a dosagem sérica dos imunossupressores e a ocorrência de intercorrências passadas, tacrolimo ( $p=0,060$ ) e sirolimo ( $p=0,227$ ). O mesmo foi observado com as intercorrências da última consulta, tacrolimo ( $p=0,242$ ) e sirolimo ( $p=0,623$ ).

Os resultados de associações realizadas estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Resultado de associação entre as intercorrências passadas relacionadas aos imunossupressores e as variáveis do transplante e dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto).

|                                      | <b>Com<br/>Intercorrên<br/>cia com ISS</b> | <b>Sem<br/>intercorrên<br/>cia com<br/>ISS</b> | <b>p (valor)</b> | <b>OR (IC 95%)</b>  |
|--------------------------------------|--|--|------------------|---------------------|
| <b>Sexo (n=84)</b>                   |  |  | 0,706            |                     |
| Feminino                             | 11   | 21   |                  | 0,838 (0,334-2,101) |
| Masculino                            | 20   | 32   |                  | 1                   |
| <b>Tipo de doador<br/>(n=77)</b>     |  |  | 0,161            |                     |
| Falecido                             | 23   | 33   |                  | 2,230 (0,716-6,950) |
| Vivo                                 | 5  | 16   |                  | 1                   |
| <b>Ano do transplante<br/>(n=85)</b> |  |  | 0,112            |                     |
| Até 2013                             | 21   | 27   |                  | 2,100 (0,835-5,284) |
| 2014 ou mais                         | 10   | 27   |                  | 1                   |
| <b>Idade (n=85)</b>                  |  |  | 0,378            |                     |
| Até 49 anos                          | 18   | 26   |                  | 1,491 (0,612-3,635) |
| 50 anos ou mais                      | 13   | 28   |                  | 1                   |
| <b>Creatinina (n= 82)</b>            |  |  | 0,070            |                     |
| Normal                               | 4  | 17   |                  | 0,339 (0,102-1,128) |
| Alterada                             | 25   | 36   |                  | 1                   |
| <b>Ureia (n= 85)</b>                 |  |  | 0,122            |                     |
| Normal                               | 8  | 23   |                  | 0,469 (0,178-1,235) |
| Alterada                             | 23   | 31   |                  | 1                   |

Valores significantes  $p < 0,05$ .

Fonte: Próprio autor.

Além disso, 41 (48,8%) possuíam registros de intercorrências relatadas na última consulta (Tabela 6).

**Tabela 6.** Perfil das intercorrências atuais dos pacientes transplantados renais em atendimento ambulatorial na última consulta de 2020, Centro Oeste, Brasil (estudo piloto).

| <b>Intercorrências registradas na última consulta</b> | <b>Número absolutos</b> | <b>Frequência relativa (%)</b> |
|---|-------------------------|--------------------------------|
| <b>Intercorrências atuais (n=41)</b>                  |                         |                                |
| Edema membro inferior                                 | 5                       | 6,0                            |
| PAS alta  | 5                       | 6,0                            |
| Perda de força no MSE                                 | 4                       | 4,8                            |
| Diarreia  | 4                       | 4,8                            |
| Ganho de peso   | 3                       | 3,6                            |
| Perda de peso   | 2                       | 2,4                            |
| Epigastralgia/Dispepsia                               | 2                       | 2,4                            |
| Enxaqueca   | 2                       | 2,4                            |
| Piora do perfil glicêmico                             | 2                       | 2,4                            |
| Hipoacusia  | 2                       | 2,4                            |
| Palpitação e tontura                                  | 2                       | 2,4                            |
| Dor no pé   | 2                       | 2,4                            |
| Odinofagia  | 1                       | 1,2                            |
| Piora da função renal                                 | 1                       | 1,2                            |
| Hiponatremia  | 1                       | 1,2                            |
| Metrorragia após suspensão ACO                        | 1                       | 1,2                            |
| Interrupção de medicamento de base por RAM            | 1                       | 1,2                            |
| Piora de acuidade visual                              | 1                       | 1,2                            |
| Fotofobia por interrupção do uso do medicamento       | 1                       | 1,2                            |
| Infecção do trato urinário                            | 1                       | 1,2                            |
| Hipertrigliceridemia                                  | 1                       | 1,2                            |
| Hipotensão postural                                   | 1                       | 1,2                            |
| Tosse seca crônica                                    | 1                       | 1,2                            |
| Hiperuricemia   | 1                       | 1,2                            |
| Alopecia  | 1                       | 1,2                            |
| Dor no local do transplante                           | 1                       | 1,2                            |
| Ansiedade   | 1                       | 1,2                            |
| Creatinina alta                                       | 1                       | 1,2                            |
| Úlcera região plantar                                 | 1                       | 1,2                            |
| Espumúria   | 1                       | 1,2                            |
| Tremor  | 1                       | 1,2                            |
| Cisto no rim transplantado                            | 1                       | 1,2                            |
| Parestesia MS   | 1                       | 1,2                            |
| Dor miccional   | 1                       | 1,2                            |
| Edema bucal por RAM                                   | 1                       | 1,2                            |

MSE: Membro Superior Esquerdo; MS: Membro Superior; PAS: Pressão Arterial Sistêmica; RAM: Reação Adversa a Medicamento.

Fonte: Próprio autor.

## 7 Discussão

Os resultados apresentados representam o conjunto de informações coletadas das últimas consultas dos pacientes transplantados renais, entre os 86 pacientes, 40 (46,5%) tiveram mudanças de imunossupressores, segundo os registros. Destes pacientes, 31 (36,0%) foram relacionados às intercorrências clínicas passadas. Neste estudo mostrou-se que não houve associação entre o perfil dos pacientes às intercorrências dos imunossupressores. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os valores de função renal de ureia e creatinina por sexo, e nem em relação a dosagem sérica atual dos imunossupressores com as intercorrências passadas.

Em relação ao perfil dos pacientes, a maioria foi do sexo masculino com idade entre 19 e 75 anos, com mediana de 49 anos. Quanto ao transplante, a mediana do grupo referente ao ano em que foi realizado foi de 2013, ou seja, nos últimos 7 anos, e com a maioria por doadores falecidos. Observando as causas dos transplantes mais frequentes, a DRC de etiologia indeterminada representou quase a metade dos casos, seguido de DRC relacionada à diabetes mellitus e à HAS. No estudo de Ribeiro et al (2018), também houve prevalência do sexo masculino (67%) com média de idade de 47,6 anos. A prevalência do sexo masculino é esperado, pelo fato da DRC ser mais comum entre os homens. Já a idade superior dos pacientes observados no presente estudo, está relacionada com o critério adotado pelo ambulatório de transplante do HUB, em que o paciente de qualquer idade pode realizar o transplante, ou seja, até os idosos, neste caso com pacientes de maior diálise. Também pode-se citar sobre o doador com critério expandido (DCE) que são aqueles relacionados a idade superior ou igual a 50 anos, ou com 50 a 59 anos (Mota, et al, 2015).

Ainda segundo Ribeiro et al (2018) as causas do transplante mais frequentes foram de etiologia indeterminada (45,1%), seguido de rins policísticos (15,7%), HAS (13,7%) e diabetes mellitus (5,9%). Para esses autores (Ribeiro et al., 2018), os casos não especificados ocorrem devido a falta de diagnóstico pela equipe ou a falta de informações do acompanhamento ambulatorial prévio ao transplante. Situação que também pode ter ocorrido com os pacientes do presente trabalho.

No estudo de Ecker, Beltrame e Dallacosta (2019) obteve resultados semelhantes aos da presente pesquisa, ou seja, predominantemente os órgãos

doados foram de doadores falecidos. Em pacientes que receberam órgãos de doadores falecidos demonstraram ter mais chances de complicações em relação ao enxerto, o que pode ser explicado pelo tempo de isquemia fria. Além disso, apresentam mais episódios de rejeição e as taxas de sobrevida dos pacientes são menores em comparação aos transplantes por doadores vivos (Junior et al., 2010). Além do efeito dos imunossupressores, outros fatores como doadores falecidos, idade avançada e incompatibilidade de HLA estão associados à rejeição (Cippà et al., 2015). Contudo, neste estudo menos da metade dos pacientes transplantados com órgãos de doadores falecidos não tiveram intercorrências que levaram a mudança dos imunossupressores, sendo que não houve diferenças significativas entre esses e aqueles que receberam, órgão de doadores vivos.

Os valores dos marcadores de função renal atual dos pacientes transplantados do presente trabalho foram analisados por sexo e demonstraram maior frequência de resultados dentro da normalidade para as mulheres, contudo esse achado não foi significativo do ponto de vista estatístico. De acordo com o estudo de Malyszko et al (2015), a creatinina pode sofrer alterações devido a dieta, medicamentos, metabolismo, sexo, entre outros. Em casos de falha de 50% da função renal, a concentração de creatinina aumenta. A ureia também é um marcador de função renal, mas existem fatores que podem modificar os valores plasmáticos, como a taxa de produção hepática e dieta. Na prática clínica, a ureia pode ser mais utilizada em associação com a creatinina, podendo indicar casos de diferentes doenças (Sodré et al, 2007). Neste caso, os homens pelo próprio metabolismo acabam sobrecarregando o órgão transplantado, o que pode explicar os piores escores observados. Outro fator é que mesmo que a maioria dos receptores sejam homens, alguns órgãos doados a estes pacientes podem ser de mulheres e também pelo critério expandido, de doadores mais velhos. Contudo, não foi observada diferença estatística nestes achados, o que pode estar relacionado a força do tamanho da amostra.

A análise das dosagens de imunossupressores foi feita conforme o registro na última consulta e por sexo dos pacientes. Dos imunossupressores, três tiveram registros de dosagens, sendo tacrolimo, sirolimo e everolimo. Desses o tacrolimo foi aquele onde menos da metade dos pacientes apresentaram valores dentro dos limites esperados, já os demais pouco mais da metade dos pacientes estavam no intervalo

descrito. Os valores adotados no ambulatório consideram faixas menores que os do PCDT (BRASIL, 2014), pois consideram estudos como o de Ekberg et al (2007) que demonstraram por meio de um ensaio clínico que para reduzir os efeitos colaterais de imunossupressores associados com tacrolimo e sirolimo é possível adotar doses mais baixas e garantir a melhora da função renal, rejeição menos aguda e melhor sobrevida do enxerto quando comparado ao uso de ciclosporina em doses baixas ou com associação com sirolimo. Além disso, cabe destacar que a análise realizada não considerou 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 atual) e não o histórico de imunossupressão do paciente.

Além disso, as mudanças de imunossupressores realizadas após as intercorrências seguiram recomendações descritas na literatura. Nesse caso, Oberbauer et al (2009) apresentou que a proposta de conversão tardia (6 meses após o transplante) dos inibidores de calcineurina para os inibidores de mTOR, resultou na falta de benefícios do enxerto, sobrevida do paciente ou na histologia renal. Já na conversão antecipada (primeiros 6 meses após o transplante) obteve mais pacientes interrompendo o tratamento por eventos adversos com o sirolimo do que com os inibidores de calcineurina. As alterações dos imunossupressores, seja para mudanças de doses conforme as dosagens séricas ou para outra classe, servem como alternativa para otimizar o tratamento do paciente, conforme o surgimento das intercorrências. Para evitar episódios de rejeição, incidência de infecções e outros eventos adversos, os pacientes devem ser monitorados quanto à imunossupressão, mas além disso, deve ser observada a complexidade do tratamento farmacológico e também o manejo dos outros problemas de saúde (Brito, 2019).

Em relação ao perfil das intercorrências passadas relacionadas à mudança de imunossupressores, o evento com maior frequência foi da diarreia relacionada ao uso de micofenolato. Apesar do diagnóstico da diarreia ser de difícil detecção, os imunossupressores, principalmente o micofenolato, foram associados como causa nos pacientes. Do mesmo modo, pode ocorrer toxicidade medicamentosa relacionada a outros tratamentos e desencadeando a diarreia. Por muitas vezes a diarreia é benigna mas pode evoluir trazendo prejuízos ao paciente, como desidratação, perda de peso, níveis altos de creatinina, e até piora no funcionamento do enxerto. Dessa forma, são feitos exames incluindo o diagnóstico microbiológico, onde na maioria das

vezes alteram o tratamento imunossupressor acompanhada de risco de rejeição aguda ou crônica (Coste et al., 2013).

O everolimo demonstrou ter correlação com o desenvolvimento de dislipidemia e proteinúria nos pacientes levando a necessidade de mudança na imunossupressão. De acordo com Pascual et al (2018), avaliou que o everolimo apresentou maior taxa de eventos adversos por hiperlipidemia e proteinúria comparado ao micofenolato. Somados a outros fatores levou à descontinuação do tratamento. O everolimo demonstra ser responsável pela alteração do perfil lipídico, levando ao uso de hipolipemiantes, além de desenvolver risco cardiovasculares. Caso o uso de hipolipemiantes não seja suficiente, é possível mudança do tratamento imunossupressor evitando prejuízos na função renal, podendo ocorrer redução dos riscos e melhora clínica, como observado no presente estudo.

O relatório de recomendação para a imunossupressão no transplante renal (BRASIL, 2020) sugere que a combinação de tacrolimo com inibidores de mTOR (sirolimo e everolimo) é muito eficaz, inclusive na prevenção de rejeição aguda e na menor incidência de citomegalovírus (CMV). No presente estudo foi descrito que a ocorrência de CMV que levou a substituição da imunossupressão por micofenolato teve frequência de 4,8% nos pacientes observados. Apesar dos imunossupressores evitarem que o órgão transplantado sofra rejeição, podem aumentar o risco de desenvolverem infecções, principalmente por CMV. Dessa forma, não é recomendado o uso de micofenolato em pacientes com alto risco de infecção pelo CMV (Soares et al., 2019). É importante realizar um diagnóstico para dar início a terapia antimicrobiana, naqueles pacientes que têm maiores riscos de infecções recorrentes por estarem em doses elevadas de imunossupressão. Por outro lado, se houver redução da imunossupressão aumenta o risco de rejeição (Fishman, 2017).

O estudo de Tizo e Macedo (2015) relacionou que é comum a hipertensão arterial acometer os pacientes transplantados. Esta intercorrência está mais associada ao uso dos inibidores de calcineurina. Cabe destacar que pode haver perda progressiva da função dos enxertos a longo prazo quando a pressão arterial está descontrolada, ou seja, pacientes com a pressão arterial controlada mostraram aumento sobrevida do enxerto (Manfro, 2011). Caso o paciente tenha hipertensão grave, os inibidores de calcineurina devem ser evitados (Soares et al, 2019). Neste

estudo foi visto que a hipertensão arterial sistêmica também esteve relacionada à substituição do tacrolimo.

Em pacientes transplantados hipertensos, além dos imunossupressores, é adequado realizar o tratamento com anti-hipertensivos para o controle da pressão (Manfro, 2011) ou reduzir as doses do inibidor de calcineurina, caso o paciente se queixar de sinais de toxicidade renal, como a hipertensão (Soares et al., 2019). Como observado para cinco dos pacientes da presente pesquisa, foi observado que houve troca de classe dos imunossupressores.

Ainda sobre o tacrolimo, foi visto como intercorrência comum que levou a sua substituição a nefrotoxicidade. Apesar dos inibidores de calcineurina serem eficazes na terapia imunossupressora, podem causar esse prejuízo ao órgão transplantado (Manfro, 2011). Soares et al (2019) sugerem que quando houver suspeita de nefrotoxicidade deve-se avaliar a função renal e a necessidade de ajuste de dose ou ainda de modificar o tratamento para outra classe imunossupressora, como observado na presente pesquisa para quatro pacientes. Dessa forma, a equipe de cuidado poderá evitar ou minimizar esse efeito, com objetivo de não causar danos ou perdas progressivas da função do enxerto.

Outras intercorrências também levaram a mudança na imunossupressão, mas por serem menos frequentes não foram discutidas neste trabalho.

Por outro lado, as intercorrências registradas na última consulta não necessariamente estão relacionadas com os imunossupressores, mas são importantes para demonstrar a quantidade de fatores presentes na rotina dos pacientes. Os eventos adversos relacionados aos imunossupressores, como diarreia e tremor, podem ser provenientes de doses maiores do que aquelas do alvo terapêutico em relação às concentrações plasmáticas. Há também a possibilidade de que os efeitos possam ser causados pelo aumento súbito da concentração sérica. Do mesmo modo, os efeitos metabólicos podem desencadear ou agravar diabetes mellitus e alterar o perfil lipídico. Além disso, existem os casos de infecções, onde a equipe deve orientar a respeito da higiene, monitorar os sinais e sintomas e indicar um possível tratamento ao paciente. Também existem intercorrências como os efeitos vasculares (como edema), efeitos cardiovasculares (como pressão arterial alta), e efeitos sobre a função renal (como aumento de creatinina e hiperuricemia) (Soares et al., 2019). Neste caso, a equipe de cuidado deve avaliar com cautela as queixas dos

pacientes, bem como os sinais e exames alterados para melhor conduta e também melhor prognóstico.

Como limitações pode-se citar que se trata de um estudo piloto, ou seja, o instrumento de estudo não foi baseado em larga escala. Outro fator foi que a estratégia de coleta de dados foi por análise documental, o que pode reduzir a confiabilidade das informações. Além disso, considerando a pandemia da covid-19, os exames laboratoriais de alguns pacientes podem estar desatualizados e não correspondentes à última consulta ou que os mesmos também tiveram dificuldades ou não compareceram às consultas.

## 8 Considerações Finais e perspectivas

### 8.1 Considerações Finais

Os pacientes atendidos no ambulatório observados neste estudo eram na maioria do sexo masculino, com mediana de idade de 49 anos e receptores de órgãos de doadores falecidos. De acordo com as causas dos transplantes mais frequentes, a doença renal crônica de etiologia indeterminada representou quase metade dos casos, seguida da doença renal crônica relacionada à diabetes mellitus e à hipertensão arterial.

As análises dos marcadores da função renal (ureia e creatinina) dos pacientes na última consulta demonstraram que as mulheres obtiveram maior frequência de resultados dentro dos parâmetros de normalidade. No entanto, na presente pesquisa não houve diferença estatística nesses resultados em relação ao sexo.

A dosagem dos imunossupressores na última consulta demonstrou que pouco mais da metade dos pacientes estavam com níveis diferentes dos intervalos especificados, contudo, sem associação com intercorrências anteriores que levaram à mudança de imunossupressores.

Apesar das intercorrências relacionadas com as mudanças de imunossupressores serem comuns no grupo observado, não se identificou associação com as variáveis relacionadas ao perfil dos pacientes ou dos transplantes.

As intercorrências registradas na forma de queixas dos pacientes na última consulta foram muito frequentes e não necessariamente possuem relação com intercorrências antigas que levaram a troca de imunossupressores ou mesmo com a imunossupressão.

### 8.2 Perspectivas

Como perspectiva têm-se a necessidade de aumento no número de observações e a identificação de outras intercorrências relacionadas aos imunossupressores que não levam, necessariamente, a alteração dos medicamentos imunossupressores, mas que foram manejadas de outras maneiras.

## Referências

ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. RBT - Registro Brasileiro de Transplantes [internet]. São Paulo - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2020. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxvi-no-3-jan-set-de-2020/>. Acesso em: 30 de novembro de 2020.

Annigeri Ra, Ostermann M, Tolwani A, Vazquez-rangel A, Ponce D, Bagga A, Chakravarthi R, Mehta RI. Renal Support for Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney Int Rep*, v.2, n.4, p.559-578, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 712, de 13 de agosto de 2014. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/agosto/14/IMUNOSSUPRESSA-O-TRANSPLANTE-RENAL-MINUTA-Portaria-SAS-PCDT.pdf>. Acesso em: 9 de abril de 2021.

BRASIL. LEI Nº 9.434/97, DE 4 DE FEVEREIRO DE 1997. *Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências.* Disponível em: [https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop\\_mostrarintegra;jsessionid=EFAA5C58A38F396B9E0B40136D059E3E.proposicoesWebExterno1?codteor=257311&fileame=LegislacaoCitada+-PL+4582/2004](https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=EFAA5C58A38F396B9E0B40136D059E3E.proposicoesWebExterno1?codteor=257311&fileame=LegislacaoCitada+-PL+4582/2004). Acesso em: 10 de Maio de 2021.

Brito ES. Perfil clínico e uso de medicamentos de pacientes pós-transplante renal. Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) - Universidade de Brasília, 2020.

Cullis B, Abdelraheem M, Abrahams G, Balbi A, Cruz DN, Frishberg Y, Koch V, McCulloch M, Numanoglu A, Nourse P, Pecoits-Filho R, Ponce D, Warady B, Yeates K, Finkelstein FO. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit dial int.*, v.34, n.5, p.494-517, 2014.

Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H, van Gelder T, Mueller NJ, Cao CA, Fehr T, Bernasconi C. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.*, v.10, n.12, p.2213-20, 2015.

Coste JF, Vuiblet V, Moustapha B, Bouin A, Lavaud S, Toupance O, de Rougemont A, Benejat L, Megraud F, Wolak-Thierry A, Villena I, Chemla C, Le Magrex E, de Champs C, Andreoletti L, Rieu P, Leveque N. Microbiological diagnosis of severe diarrhea in kidney transplant recipients by use of multiplex PCR assays. *J Clin Microbiol*, v.51, n.6, p.1841-1849, 2013.

De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, Indelicato L, Biffa G, Bennardi N, Zoncheddu P, Martinelli V, Giaquinta A, Veroux P. Psychological and Psychopathological Aspects of Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Front Psychiatry*, v.11, p.106, 2020.

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*, n.357, p.2562-2575, 2007.

Ecker R, Beltrame V, Dallacosta FM. Mortalidade pós-transplante renal. RIES, v.9, n.2, p.18, 2019. Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/1544/1082>. Acesso em: 17 de Maio de 2021.

Feakins B, Oke J, Mcfadden E, Aronson J, Lasserson D, O'callaghan C, Taylor C, Hill N, Stevens R, Perera R. Trends in kidney function testing in UK primary care since the introduction of the quality and outcomes framework: a retrospective cohort study using CPRD. *BMJ Open*, v.9, n.6, p.e028062, 2019.

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 Pharmacol Sin*, v.40, n.2, p.151–159, 2019.

Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, n.17, p.856–879, 2017.

Fantus D, Rogers NM, Grahammer F, Huber TB, Thomson AW. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol.*, v.12, n.10, p. 587–609, 2016.

Gnatta D, Keitel E, Heineck I. Interventions Performed by Clinical Pharmacist in the Renal Transplant Ambulatory Care. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 2019. Disponível em: <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/355/417>. Acesso em: 14 de Maio de 2021.

Garcia MLP, Souza AMA, Holanda TC. Intervenção psicológica em uma unidade de transplante renal de um hospital universitário. *Psicol. cienc. prof.*, v.25, n.3, 2005.

Harhay Mn, Xie D, Zhang X, Hsu Cy, Vittinghoff E, Go As, Sozio Sm, Blumenthal J, Seliger S, Chen J, Deo R, Dobre M, Akkina S, Reese Pp, Lash Jp, Yaffe K, Tamura MK. CRIC Study Investigators. Cognitive Impairment in Non-Dialysis-Dependent CKD

and the Transition to Dialysis: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am J Kidney Dis.*, v.72, n.4, p.499-508, 2018.

Hart A, Gustafson SK, Wey A, Salkowski N, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. The association between loss of Medicare, immunosuppressive medication use, and kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.*, v.19, n.7, p. 1964-1971, 2019.

HAN SS, YANG SH, KIM MC, CHO JY, MIN SI, LEE JP, KIM DK, HAN J, KIM YS. Monitoring the Intracellular Tacrolimus Concentration in Kidney Transplant Recipients with Stable Graft Function. *PloS one*, v. 11, n. 4. p.e0153491, 2016.

Inácio LA, Montezeli JH, Sade PMC, Caveião C, Hey AP. Atuação do enfermeiro nas orientações de alta ao paciente pós-transplante renal. *Rev Enferm UFSM*, 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/10186>. Acesso em: 20 de Abril de 2021.

Junior AAG, Acúrcio FA, Andrade ELG, Cherchiglia ML, Cesar CC, Queiroz OV, Silva GD. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *Cad. Saúde Pública*, v.26, n.1, 2010.

Jamieson NJ, Hanson CS, BPsych (Hons), Josephson MA, Gordon EJ, Craig JC, Halleck F, Budde K, Tong A. Motivations, Challenges, and Attitudes to Self-management in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Am J Kidney Dis*, v.67, n.3, p.461-478, 2016.

Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes. *Front Cardiovasc Med*, v.6, n.67, 2019.

Ku E, Johansen KL, Mcculloch CE. Time-Centered Approach to Understanding Risk Factors for the Progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, v.13, n.5, p.693-701, 2018.

Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*, v.101, n.8S Suppl 1, p.S1-S109, 2017.

Leventhal J, Miller J, Abecassis M, Tollerud DJ, Ildstad ST. Evolving approaches of hematopoietic stem cell-based therapies to induce tolerance to organ transplants: the long road to tolerance. *Clin Pharmacol Ther*, v.93, n.1, p.36-45, 2013.

Lima LF, Martins BCC, Oliveira FRP, Cavalcante RMA, Magalhães VP, Firmino PYM, Adriano LS, Silva AM, Flor MJN, Néri EDR. Orientação farmacêutica na alta hospitalar de pacientes transplantados: estratégia para a segurança do paciente. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 359-365, Setembro 2016.

Li CJ, Li L. Tacrolimus in preventing transplant rejection in Chinese patients--optimizing use. *Drug Des Devel Ther*, v.9, p.473-485, 2015.

Li HT, Liu FC, Lin JR, Pang ST, Yu HP. Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study. *BMJ Open*, v.8, n.6, p.e020558, 2018.

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 Reviews*, v.6, n.1, p.236-249, 2017.

Medina-pestana JO, Galante NZ, Silva Jr HT, Harada KM, Garcia VD, Abbud-filho M, Campos HH, Sabbaga E. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J. Bras. Nefrol*, v.33, n.4, p.472-484, 2011.

Malyszko J, Lukaszuk E, Glowinska L, Durluk M. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Sci Rep*, n.5 (11684), 2015.

Manfro RC. Manejo da doença crônica do enxerto renal. *J. Bras. Nefrol*, v.33, n.4, 2011.

Mota LS, Oliveira CMC, Junior FMLP, Santos LCO, Nóbrega DG, Fernandes PFBC, Costa AAM, Silva SL. Estudo comparativo entre transplantes renais com doador falecido, critério expandido e critério padrão em um único centro no Brasil. *J. Bras. Nefrol*, v.38, n.3, p.334-343, 2016.

Mihovilović K, Maksimović B, Kocman B, Guštin D, Vidas Z, Bulimbašić S, Ljubanović DG, Matovinović MS, Knotek M. Effect of mycophenolate mofetil on progression of interstitial fibrosis and tubular atrophy after kidney transplantation: a retrospective study. *BMJ Open*, v.4, n.7, p.e005005, 2014.

Moura-neto JA, Moura AF, Souza E. Cinquenta anos do primeiro transplante no Brasil. *J Bras Transpl*, v.19, n.4, p.1-155, 2016.

Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, Ferrari F, Guggia S, Joannidis M, Kellum J, Kim JC, Mehta RL, Ricci Z, Trevisani A, Marafon S, Clark WR, Vincent JL, Ronco C. Nomenclature Standardization Initiative (NSI) alliance. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles.

Crit Care, 2016. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1489-9>. Acesso em: 30 de novembro de 2020.

Oke J, Shine B, Mcfadden E, Stevens R, Lasserson D, Perera R. Trends in serum creatinine testing in Oxfordshire, UK, 1993–2013: a population-based cohort study. *BMJ Open*, v.5, n.12, p.e009459, 2015.

Oliveira FRP, Magalhães VP, Cavalcante RMA, Guedes MM, Fonteles MMF, Silva LJ, Martins BCC. Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de internação pós-transplante: descrição e análise. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.6, n.E, 2019.

Oberbauer R. Protocol Conversion From a Calcineurin Inhibitor Based Therapy to Sirolimus. *Transplantation*, v.87, p.S7-S10, 2009.

Park WD, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Identification and characterization of kidney transplants with good glomerular filtration rate at 1 year but subsequent progressive loss of renal function. *Transplantation*, v.94, n.9, p.931-939, 2012.

Pasko DA, Churchwell MD, Salama NN, Mueller BA. Longitudinal Hemodiafilter Performance in Modeled Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*, v.32, n.2, p.82-88, 2011.

Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, Chadban S, Oppenheimer F, Sommerer C, Oberbauer R, Watarai Y, Legendre C, Citterio F, Henry M, Srinivas TR, Luo WL, Marti AM, Bernhardt P, Vincenti F. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *JASN*, v.29, n.7, p.1979-1991, 2018.

Pecoits RFS, Ribeiro SC. Modalidades de terapia renal substitutiva: hemodiálise e diálise peritoneal. Universidade Federal do Maranhão. *UNASUS/UFMA* - São Luís, 2014. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/2800>. Acesso em: 30 de Novembro de 2020.

Piovesan A, Nahas WC. Estado atual do transplante renal no Brasil e sua inserção no contexto mundial. *Rev Med (São Paulo)*, v.97, n.3, p.334-339, 2018.

Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, Fink JC, Frydrych A, Jensvold N, Lustigova E, Nessel LC, Porter AC, Rahman M, Wright JA, Daviglius ML, Lash JP. Healthy Lifestyle and Risk of Kidney Disease Progression, Atherosclerotic Events, and Death in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*, v.65, n.3, p.412-424, 2015.

Ribeiro MVG, Zanesco C, Berlezi GF, Silva DTR. Perfil e desfecho clínico de pacientes transplantados renais em um serviço especializado. *Cidadania em Ação: Revista de Extensão e Cultura*, [S. l.], v.2, n.2, p.19-30, 2018.

Sandilands EA, Dhaun N, Dear JW, Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*, v.76, n.4, p.504-515, 2013.

Sandsmark DK, Messé SR, Zhang X, Roy J, Nessel L, Lee Hamm L, He J, Horwitz EJ, Jaar BG, Kallem RR, Kusek JW, Mohler ER 3rd, Porter A, Seliger SL, Sozio SM, Townsend RR, Feldman HL, Kasner SE. CRIC Study Investigators. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke*, v.46, n.8, p.2075-2080, 2015.

Soares L, Brito E, Silva E, Galato D. Eventos adversos relacionados ao uso de imunossupressores em pacientes transplantados. *Bol Farmacot*, v.23, n.3, p.11-17, 2019.

Soares L, Brito E, Magedanz L, França FA, Araújo WN, Galato D. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017\*. *Epidemiol Serv Saúde*, v.29, n.1, p.e2018512, 2020.

Sodré FL, Costa JCB, Lima JCC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab*, v.43, n.5, p.329-337, 2007.

Scheel J, Reber S, Stoessel L, Waldmann E, Jank S, Eckardt KU, Grundmann F, Vitinius F, De Zwaan M, Bertram A, Erim Y. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC neph*, v.18, n.1, p.10, 2017.

Tizo Jm, Macedo Lc. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. *Revista Uningá Review*, v.24, n.1, p.62-70, 2015.

Wiseman Ac. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Neph: CJASN*, v.11, n.2, p. 332-343, 2016.

Yang CW, Harris DCH, Luyckx VA, Nangaku M, Hou FF, Garcia GG, Abu-aisha H, Niang A, Sola L, Bunnag S, Eiam-ong S, Tungsanga K, Richards M, Richards N, Goh BL, Dreyer G, Evans R, Mzingajira H, Twahir A, Mcculloch MI, Ahn C, Osafo C, Hsu HH, Barnieh L, Donner JA, Tonelli M. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. *Kidney Int Suppl* (2011), v.10, n.1, p.e24 -- e48, 2020.

Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*, v.65, n.7, p.1049-1056, 2017.