

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA**

ISABELA DINIZ GUSMÃO DE OLIVEIRA

**INTEGRAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA DO TACROLIMO AO  
GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA EM TRANSPLANTADOS  
RENAIS**

Belo Horizonte

2022

ISABELA DINIZ GUSMÃO DE OLIVEIRA

**INTEGRAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA DO TACROLIMO AO  
GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA EM TRANSPLANTADOS  
RENAIS**

**Versão final**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Clarice Chemello  
Coorientadora: Dra. Ana Paula  
Lucas Mota

Belo Horizonte

2022

O48i Oliveira, Isabela Diniz Gusmão de.  
Integração da farmacogenética do tacrolimo ao gerenciamento da terapia medicamentosa em transplantados renais / Isabela Diniz Gusmão de Oliveira. – 2022.  
122 f. : il.

Orientadora: Clarice Chemello.  
Coorientadora: Ana Paula Lucas Mota.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Farmacogenética – Teses. 2. Rins – Transplantes – Teses. 3. Terapia medicamentosa – Gerenciamento – Teses. 4. Farmacoterapêutica – Teses. 5. Farmácia clínica – Teses. 6. Polimorfismo de nucleotídeo único – Teses. I. Chemello, Clarice. II. Mota, Ana Paula Lucas. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 362.1042



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

### FOLHA DE APROVAÇÃO

#### INTEGRAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA DO TACROLIMO AO GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA EM TRANSPLANTADOS RENAI

ISABELA DINIZ GUSMÃO DE OLIVEIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 08 de FEVEREIRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Clarice Chemello - Orientadora (FAFAR-UFMG)  
Profa. Ana Paula Lucas Mota (FAFAR-UFMG)  
Profa. Karina Braga Gomes Borges (FAFAR-UFMG)  
Prof. Adriano Max Moreira Reis (FAFAR-UFMG)  
Profa. Michelle Teodoro Alves (Fundação Hemominas/MG)  
Profa. Dayani Galato (UNB).



Documento assinado eletronicamente por **Karina Braga Gomes Borges, Professora do Magistério Superior**, em 08/02/2022, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Chefe de departamento**, em 08/02/2022, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Dayani Galato, Usuária Externa**, em 08/02/2022, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Lucas Mota, Professora do Magistério Superior**, em 08/02/2022, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Clarice Chemello, Professora do Magistério Superior**, em 08/02/2022, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Michelle Teodoro Alves Vieira, Usuário Externo**, em 08/02/2022, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1190495** e o código CRC **187C0F2D**.

---

Dedico esse trabalho ao meu filho Igor, que passou por tudo isso comigo sem entender a complexidade da situação. A minha mãe, Ana Lúcia e minhas irmãs Ana Patrícia e Amanda, que me deram apoio incondicional para as mudanças que ocorreram ao longo dessa trajetória.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer é um ato nobre e desafiador. Diante de tantas provações ao longo da jornada desse doutorado, algumas pessoas foram essenciais por me incentivarem até o final, enquanto outras me acalmaram sem terem consciência disso.

Além disso, durante esses anos mudei minha vida profissional, minha perspectiva de vida, mudei com a família para outra cidade e tudo isso em meio a um turbilhão de emoções, maternidade e família.

Por isso, primeiramente agradeço a minha mãe e minhas irmãs, que facilitaram meus momentos de angústias e incertezas e vibraram com as minhas vitórias ao longo desta trajetória na pesquisa. E ao meu pai que eternamente estará conosco!

Agradeço também ao meu marido Fabiano que escutou minhas inseguranças, meus medos e frustrações ao longo do doutorado. Soubemos manter um casamento sólido e feliz. Te amo!

Ao meu filho Igor, eu peço desculpas pelos momentos de impaciência fruto das incertezas da vida profissional e acadêmica. Mas, como você é uma pessoa especial, soube do seu jeitinho, entender a situação. Você é meu tudo!

A minha orientadora Clarice, que me direcionou a rumos diferentes para a pesquisa, quando enxergava apenas as portas se fechando. E por ser muito compreensiva, porque assim como eu, também concilia a maternidade com a pesquisa científica e conhece os desafios dessa jornada dupla.

A minha amiga Patrícia Mara Reis, que sofreu junto comigo para obtermos os dados da pesquisa e sempre foi muito gentil e positiva diante das nossas dificuldades. Aos demais orientandos da profa Clarice, Aline Foppa, Maria Vilas Boas, Brígida Dias, Carlos Eduardo e Rafaela pelos momentos de descontração e convivência científica. Ao colega do PPGMAF, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida, pelas colaborações científicas e ajuda nos trabalhos acadêmicos.

A minha coorientadora Ana Paula Lucas Mota, pela viabilidade do campo de pesquisa e no acompanhamento para realização dos exames laboratoriais necessários. À professora Karina Braga pelos ensinamentos valiosos para entender a farmacogenética.

As minhas amigas Lilian Braga, Fernanda Moura, Thalita Macedo e Maria Cecília pelos encontros periódicos para relaxarmos e aproveitar a vida. Vinhos, risadas e confeitaria sempre serão bem-vindos!

Aos encontros dominicais com a minha família, base de tudo que nos fortalece.

Ao PPGMAF, na figura de seus professores e do Silas, que sempre foi muito prestativo.



## RESUMO

Tacrolimo faz parte do esquema de imunossupressão de manutenção no transplante renal, porém devido ao seu intervalo terapêutico estreito, a monitorização sérica é recomendada. A metabolização do tacrolimo é realizada pela enzima CYP3A5 e polimorfismos neste gene alteram sua farmacocinética. Dessa forma, indivíduos com pelo menos o alelo funcional \*1 são denominados expressores de CYP3A5 (*CYP3A5* \*1/\*1 e \*1/\*3), e os demais não expressores (*CYP3A5* \*3/\*3). A identificação dos polimorfismos no gene *CYP3A5* pode ser uma estratégia complementar ao gerenciamento da terapia medicamentosa. Objetivou-se com o presente estudo utilizar os dados farmacogenéticos para auxiliar na avaliação clínico-situacional de pacientes transplantados renais em uso de tacrolimo em Gerenciamento da Terapia Medicamentosa, a fim de melhorar a efetividade e segurança da farmacoterapia. Inicialmente foi realizada uma revisão sistemática para identificar polimorfismos genéticos que influenciam na farmacocinética do tacrolimo. Paralelamente, foi realizado um estudo observacional objetivando descrever o serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa em um ambulatório de transplantes de um hospital em Belo Horizonte, Minas Gerais, bem como a análise dos polimorfismos nas variantes alélicas *CYP3A5*\*3, \*6 e \*7. A revisão sistemática mostrou outros polimorfismos que interferem nos parâmetros farmacocinéticos do tacrolimo, porém apenas no gene *CYP3A5* foram encontrados desfechos clínicos significativos em curto prazo. No estudo observacional, foram incluídos 70 pacientes, dos quais 42 estavam no gerenciamento da terapia medicamentosa, 41 (58,6%) era do sexo masculino, 22 (33,8%) com idade entre 31 a 40 anos, 40 (71,4%) receberam o rim de doador falecido e 34 (52,3%) tinham entre 6 a 9 meses pós-transplante. Observou-se maior concentração sérica de tacrolimo nos expressores de *CYP3A5*, mas sem alteração na dose média desse medicamento entre os grupos. Em relação à frequência de problemas relacionados a medicamentos, observou-se que 11(27,%) pacientes não apresentaram nenhum, 19 (47,5%) apresentaram apenas um, e 5 (12,5%), dois ou três, e nenhum relacionado ao esquema imunossupressor. Portanto, a utilização de dados farmacogenéticos pode ser útil para otimizar a farmacoterapia com tacrolimo no contexto do Gerenciamento da Terapia Medicamentosa, auxiliando à tomada de decisão da equipe multidisciplinar relacionada à efetividade, segurança e adesão.

Palavras-chave: farmacogenética; transplante renal; gerenciamento da terapia medicamentosa; acompanhamento farmacoterapêutico; problema relacionado a medicamento; farmácia clínica; polimorfismo de nucleotídeo único; CYP3A5.

## ABSTRACT

Tacrolimus is part of the maintenance immunosuppression regimen in renal transplantation, but due to its narrow therapeutic range, serum monitoring is recommended. The enzyme CYP3A5 performs metabolism of tacrolimus and polymorphisms in this gene alter its pharmacokinetics. Thus, individuals with at least one functional allele \*1 are called CYP3A5 expressors (*CYP3A5* \*1/\*1 and \*1/\*3), and the others are not expressors (*CYP3A5* \*3/\*3). The identification of polymorphisms in the CYP3A5 gene may be a complementary strategy to the management of drug therapy. The objective of the present study was to use pharmacogenetic data to assist in the clinical and situational assessment of renal transplant patients using tacrolimus in Medication Therapy Management, in order to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy. Initially, a systematic review was performed to identify genetic polymorphisms that influence the pharmacokinetics of tacrolimus. At the same time, an observational study was carried out to describe the Medication Therapy Management service in a transplant clinic of a hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais, as well as the analysis of polymorphisms in the variant alleles *CYP3A5*\*3, \*6 and \*7. The systematic review showed other polymorphisms that interfere with the pharmacokinetic parameters of tacrolimus, but only in the CYP3A5 gene were significant short-term clinical outcomes found. In the observational study, 70 patients were included, of which 42 were on Medication Therapy Management, 41 (58.6%) were male, 22 (33.8%) were aged between 31 and 40 years, 40 (71, 4%) received a kidney from a deceased donor and 34 (52.3%) were between 6 and 9 months post-transplant. A higher serum concentration of tacrolimus was observed in CYP3A5 expressors, but no change in the mean dose of this drug between the groups. Regarding the frequency of drug-related problems, it was observed that 11 (27.%) patients had none, 19 (47.5%) had only one, and 5 (12.5%) had two or three, and none related to the immunosuppressive regimen. Therefore, the use of pharmacogenetic data can be useful to optimize tacrolimus pharmacotherapy in the context of Medication Therapy Management, helping the multidisciplinary team to make decisions related to effectiveness, safety and adherence.

Keywords: pharmacogenetics; medication therapy management; kidney transplantation; comprehensive medication management; drug related problem;

clinical pharmacy; single nucleotide polymorphism; CYP3A5.

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Assistência Farmacêutica, como requisito parcial para a obtenção do grau de doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato de Artigo Científico, conforme estabelecido no regulamento do programa, no seu Capítulo VIII, Art. 64, Parágrafo 1º.

Este estudo faz parte do projeto "Integração da farmacogenômica no gerenciamento da terapia medicamentosa de pacientes transplantados renais" aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (CAEE 56059216.8.0000.5149 - APÊNDICE 1).

A pergunta norteadora da pesquisa foi: é possível integrar a farmacogenética do tacrolimo a um serviço clínico farmacêutico nos pacientes transplantados renais?

O objetivo desta tese foi apresentar a integração da farmacogenética a um serviço clínico farmacêutico no âmbito ambulatorial para pacientes transplantados renais.

Este volume contém:

1. Considerações iniciais;
2. Justificativa do estudo
3. Apresentação dos objetivos da tese que serão respondidos nos artigos científicos;
4. Apresentação dos métodos;
5. Resultados:

**Artigo 1:** No primeiro artigo foi realizada uma revisão sistemática sobre os polimorfismos genéticos que influenciam a farmacocinética do tacrolimo em transplantados renais. Esse estudo foi elaborado seguindo a pergunta estruturada baseada no acrônimo PECO que significa Paciente, Exposição, Comparação e "Outcomes (desfechos)", e posterior análise da qualidade da evidência para recomendação na prática clínica.

**Artigo 2:** O segundo artigo, intitulado “Integração da farmacogenética do tacrolimo ao gerenciamento da terapia medicamentosa em transplantados renais” é resultado do estudo observacional realizado em um ambulatório de transplantes de um hospital em Belo Horizonte, Minas Gerais, caracterizando os pacientes quanto ao polimorfismo no gene *CYP3A5* e seus alelos e posteriormente analisando os problemas relacionados ao uso de medicamentos a partir da análise farmacogenética.

**6. Considerações finais:** são apresentadas as conclusões da tese relacionando os principais resultados dos artigos, bem como, as perspectivas sobre a inserção de testes farmacogenéticos na prática clínica ambulatorial, voltadas para o acompanhamento de pacientes com transplante de rim, além das principais limitações do estudo.

**7. Conclusão**

**8. Perspectivas para a pesquisa e a para a assistência ao paciente.**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág
<b>Figura 1-</b> Mecanismo de ação imunossupressora do tacrolimo	32
<b>Quadro 1-</b> Descrição dos polimorfismos de nucleotídeo único de CYP3A5 e seus respectivos genótipos	40
<b>Quadro 2 -</b> Caracterização morfofuncional da enzima CYP3A5	41
<b>Quadro 3 -</b> Classificação fenotípica e genotípica dos SNP de CYP3A5 envolvidos na metabolização do tacrolimo	46
<b>Quadro 4 -</b> Classificação dos Problemas Relacionados ao uso do Medicamentos	61
<b>Artigo 1</b>	
• <b>Figure [1]</b> – Summary of evidence	76
• <b>Table 1-</b> General descriptions of the included studies	99
• <b>Table 2 -</b> Methodology qualities of study	127
<b>Artigo 2</b>	
• <b>Tabela 1</b> – Características gerais dos pacientes com transplante de rim em uso de tacrolimo	188
• <b>Tabela 2</b> – Frequência dos alelos de CYP3A5 e respectivo fenótipo nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo	189
• <b>Tabela 3</b> – Relação entre o fenótipo de CYP3A5 e os dados farmacocinéticos de tacrolimo nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo	189
• <b>Tabela 4</b> – Número e classificação dos PRM encontrados durante o GTM nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo	190
• <b>Tabela 5</b> – Classificação farmacológica dos medicamentos causadores de PRM nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo	190

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABCB1	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
ABTO	Associação Brasileira para Transplante de Órgãos
AC	Antes de Cristo
ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNS	Cartão Nacional do Sistema Único de Saúde (SUS)
CEAF	Componente Especializado de Assistência Farmacêutica
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CMM	Comprehensive medication management
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIT	Comissão Intergestora Tripartite
CPha	Canadian Pharmacist Association
CPIC	Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium
CYP450	Citocromo P450
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
DCE	Doador de critério expandido
DCN	Diretrizes Curriculares Nacionais
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPWG	Dutch Pharmacogenetics Working Group
FDA	Food and Drug Administration
FTE	Função tardia do enxerto
GTM	Gerenciamento da terapia medicamentosa
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij Pharmacie
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento
MCCP	Método Clínico Centrado na Pessoa
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
MS	Ministério da Saúde



MTM	Medication Therapy Management
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
ORF	Open Reading frame
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
P-gP	Glicoproteína P do transportador de efluxo
PHARMAGKB	Pharmacogenomics Knowledge Base
PPAR $\alpha$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alfa
PRM	Problema Relacionado ao uso do Medicamento
PWDT	Pharmacist's Workup of Drug Therapy
PXR	Pregnane X Receptor
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RNA <sub>m</sub>	Ácido Ribonucleico do tipo mensageiro
RNPGX	French National Network of Pharmacogenetics
ROB	Risk of Bias
RPS	Royal Pharmaceutical Society
SAES	Secretaria de Atenção Especializada em Saúde
SBFC	Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SNT	Sistema Nacional de Transplante de Órgãos
SUS	Sistema Único de Saúde
TOM	Therapeutic Outcomes Monitoring
UFRN	Universidade Federal do Rio Grande do Norte
WHO	World Health Organisation

# SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>19</b>
1.1 Panorama do transplante renal no Brasil e no mundo.....	21
1.2 Da Função Tardia do Enxerto aos tipos de rejeição do transplante.....	22
1.3 Aspectos medicamentosos do transplante renal.....	25
1.3.1 Corticosteroides.....	26
1.3.2 Antiproliferativos.....	27
1.3.3 Precusores do ácido fenólico.....	28
1.3.4 Inibidores da calcineurina.....	29
1.3.4.1 Farmacologia do tacrolimo.....	31
1.4 Acesso do tacrolimo pelo Sistema Único de Saúde (SUS).....	33
1.5 Aspectos conceituais da farmacogenética.....	35
1.5.1 A influência dos polimorfismos na farmacocinética do tacrolimo.....	37
1.5.2 Recomendações farmacogenéticas no transplante renal .....	44
1.5.3 Estudos no Brasil sobre a farmacogenética da imunossupressão renal .....	47
1.6 Da farmácia clínica ao cuidado farmacêutico .....	49
1.6.1 Serviços clínicos providos pelo farmacêutico.....	54
1.6.1.1 Métodos de acompanhamento farmacoterapêutico.....	58
<b>2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>62</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>64</b>
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>65</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>70</b>
5.1 Artigo 1 - Gene polymorphisms and the pharmacokinetics of tacrolimus post-kidney transplant:A Systematic eview.....	70
5.2 Artigo 2- Integração da farmacogenética do tacrolimo ao gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes com transplante de rim.....	129
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>146</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>148</b>
<b>8 PERSPECTIVAS PARA A PESQUISA E PARA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE</b> .....	<b>149</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>150</b>
<b>APÊNDICE 1 - CARTA APROVAÇÃO CONEP.....</b>	<b>168</b>
<b>APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E</b> <b>ESCLARECIDO.....</b>	<b>176</b>

<b>APÊNDICE 3 - FORMULÁRIO RESULTADO GENOTIPAGEM CYP3A5.....</b>	<b>178</b>
<b>APÊNDICE 4 – FORMULÁRIO GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA.....</b>	<b>181</b>
<b>ANEXO 1- ARTIGO PUBLICADO.....</b>	<b>183</b>

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O transplante renal é a opção terapêutica de escolha para pacientes com doença renal crônica devido a uma melhor sobrevida e diminuição da morbidade se comparado à diálise, constituindo a terapia de menor custo em longo prazo, além de restabelecer a qualidade de vida dos pacientes (BRASIL,2021a; HOSSAIN *et al.*,2015; WONG *et al.*, 2012; MOLNAR VAGA *et al.*,2011).

No entanto, para garantir a sobrevida do enxerto e do paciente é fundamental o manejo das variáveis clínicas dos doadores e receptores que vão desde as características do órgão transplantado até o esquema imunossupressor utilizado no ambiente hospitalar e ambulatorial (BRASIL,2021a; COVERT *et al.*,2017).

Em relação à indução e manutenção da imunossupressão no transplante renal, estratégias para manter a efetividade da farmacoterapia são influenciadas pelas características individuais e comportamentais do paciente e, mais recentemente, pelos polimorfismos genéticos (GENVIGIR *et al.*,2020; ANUTRAKULCHAI *et al.*,2019; KHAN *et al.*,2020; ROJAS *et al.*,2015).

No Brasil, o protocolo de imunossupressão no transplante renal foi recentemente atualizado e aprovado por meio da publicação da Portaria Conjunta da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SAES/SCTIE) nº 1 em 05 de janeiro de 2021,contemplando aspectos clínicos, medicamentosos e de monitoramento do paciente com transplante de rim. Nesse documento técnico, o esquema de imunossupressão é composto por corticosteroides, agentes antiproliferativos e inibidores da calcineurina, os quais otimizam a resposta terapêutica, evitando as rejeições aguda e crônica e o aparecimento de doenças oportunistas (BRASIL, 2021a).

Dentre os inibidores da calcineurina utilizados na terapia imunossupressora, o tacrolimo é o mais utilizado. Todavia, esse medicamento possui intervalo terapêutico estreito, sendo recomendada sua monitorização sérica periódica(BRASIL, 2021a; BRUNET *et al.*,2019; LIU *et al.*,2016).

A concentração sérica do tacrolimo é influenciada pela presença de polimorfismos genéticos das enzimas metabolizadoras no fígado, principalmente da família do citocromo P450 (CYP450), subfamília CYP3A. Este grupo é mais expressado no

fígado e intestino, representando cerca de 30 a 70% do conteúdo total dessas enzimas (CHEN *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2018).

Diversos estudos farmacogenéticos já demonstraram que a dose personalizada de tacrolimo para o paciente transplantado renal pode ser obtida por meio da identificação dos alelos de *CYP3A5*. Sabe-se que os expressores do gene *CYP3A5*, que possuem o alelo funcional  $*1(*1/*1*$  e  $*1/*3$ ), apresentam atividade normal da enzima metabolizadora do tacrolimo se comparados aos não expressores ( $*3/*3$ ), os quais não possuem atividade enzimática significativa. Sendo assim, a dose inicial necessária desse medicamento difere entre expressores e não expressores desse gene, sendo a determinação desses genótipos uma estratégia adicional para aqueles pacientes que não respondem à dose inicial padrão e, conseqüentemente, não alcançam níveis séricos adequados (ANUTRAKULCHAI *et al.*, 2019; YAU *et al.*, 2019; CAMPAGNE *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2018; SODA *et al.*, 2017; SHUKER *et al.*, 2016; YAOWAKULPATANA *et al.*, 2016; BIRDWELL *et al.*, 2015; TAVIRA *et al.*, 2011; THERVET *et al.*, 2010; CAPRON *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2005).

No entanto, a complexidade para interpretar os dados farmacogenéticos e integrá-los aos conhecimentos em farmacologia, terapêutica das doenças, parâmetros laboratoriais e aplicá-los na prática clínica, em especial na nefrologia, ainda é um desafio para todos os profissionais, embora alguns autores identifiquem o farmacêutico como o mais recomendado para essa atividade (WANG *et al.*, 2019; ADAM *et al.*, 2018; SAM *et al.*, 2018; O'CONNOR *et al.*, 2012).

Sabe-se, também, que a aplicação da farmacogenética (que faz parte dos preceitos da medicina de precisão) avalia os determinantes genéticos que possam alterar a farmacoterapia, e deve ser englobada em um serviço clínico mais abrangente, dentre eles, o gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM). O GTM é o serviço no qual o farmacêutico acompanha o paciente durante o uso da sua farmacoterapia com o objetivo de otimizá-la, prevenindo e resolvendo problemas relacionados com os medicamentos (AMERICAN PHARMACIST ASSOCIATION, 2021). A integração do GTM à farmacogenética possibilita ao profissional de saúde interpretar a informação genética do paciente para otimizar a resposta terapêutica, conforme já descrito na literatura no contexto da farmácia comunitária, principalmente nos Estados Unidos (ROEDERER *et al.*, 2017; AMERICAN PHARMACIST ASSOCIATION, 2016 e 2008; O'CONNOR *et al.*, 2012).

Considerando a farmacogenética inserida no GTM é possível trazer mais benefícios clínicos e medicamentosos ao paciente, a fim de alcançar os objetivos terapêuticos mais rapidamente e evitar o aparecimento de eventos adversos, em especial as rejeições aguda e crônica.

### **1.1-Panorama do transplante renal no Brasil e no Mundo**

Transplantes de células, tecidos ou órgãos são modalidades que salvam ou restauram funções vitais nos pacientes sem alternativas terapêuticas efetivas. No entanto, existem diferenças significativas entre os países do mundo em relação à disponibilidade dos órgãos bem como na avaliação dos critérios clínicos e terapêuticos para a realização da cirurgia de transplantação (WHO, 2020).

Baseado nos dados de 2020 obtidos pelo GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION (GODT), que constitui um centro colaborador da Organização Mundial de Saúde (OMS), observa-se valor mais alto da taxa de transplantes renais por milhão da população (pmp) nas Américas correspondendo a 33,91, seguida pela Europa com 25,88, Pacífico oeste com 8,53, mediterrâneo com 5,68 e sudeste da Ásia com 3,95 (GODT, 2021).

Em 2019, a taxa de transplante no Brasil foi de 22,9 pmp, reduzindo para 20,8 em 2020 (BRASIL, 2020a; ABTO, 2020; WHO, 2020; GARCIA *et al.*, 2012). O número absoluto de transplantes renais entre os anos de 1964 e 2019 foi de 113.032 procedimentos (BRASIL, 2020b).

Informações da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) mostram que o transplante renal ainda permanece como o procedimento mais realizado ao longo dos anos. Nos últimos dezessete anos, o número de transplantes renais aumentou mais de 40% passando de 2.672 procedimentos em 2001, para 5.999 em 2018. Considerando os dados compilados entre os períodos de 2011 até setembro de 2021, foram realizados 58.973 procedimentos (ABTO, 2021).

Conforme informações obtidas do sítio eletrônico Tabnet que abarca o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) foram realizados, até dezembro de 2021, 4.020 transplantes renais provenientes de doadores vivos e falecidos (SIH/SUS, 2021).

Destaca-se também que em 2018, o Brasil bateu um novo recorde no número de doadores efetivos, tanto em números absolutos (3.529 doadores), quanto por milhão da população. O avanço também foi observado no percentual de efetivação do potencial doador, passando de 32,2% em 2017 para 32,7% em 2018 (BRASIL, 2020 a,b).

O Brasil é referência mundial no financiamento público dos transplantes, constituindo o maior sistema público de transplantes. O Sistema Nacional de Transplante de Órgãos (SNT) é responsável pelos processos relacionados à captação de órgãos, identificação da compatibilidade entre doador e receptor, procedimentos cirúrgicos e dispensação de medicamentos imunossupressores (BRASIL, 2021a; 2017a; 1997). Por meio das normatizações brasileiras, é possível realizar o transplante renal com doadores vivos ou falecidos, o que aumentam as chances do potencial receptor. Contudo, os critérios para doação intervivos e de órgãos duplos devem ser rigorosamente obedecidos conforme a Lei 9434/1997 e o Decreto 9175/ 2017. Os pacientes também recebem assistência integral e gratuita, incluindo exames preparatórios, cirurgia e acompanhamento ambulatorial além da dispensação de medicamentos imunossupressores (BRASIL, 2021a; 2017a; 1997).

Em 2020, foram contabilizados cerca de 600 centros transplantadores autorizados no país, embora a capacidade para a realização de transplantes segue preponderantemente instalada na região Sul e no Sudeste, o que cria vazios assistenciais que promovem o aumento das desigualdades regionais no que se refere à assistência em saúde (BRASIL, 2020b). Em relação aos centros transplantadores que realizam transplante de rim, em 2018 somavam 129 unidades, reduzindo para 126 em 2021 (ABTO, 2021; SOARES *et al.*, 2020)

## **1.2- Da função tardia do enxerto aos tipos de rejeição do transplante**

A sobrevida do enxerto e do paciente depende consideravelmente da funcionalidade do órgão transplantado. Por isso, é fundamental monitorar os parâmetros clínicos, medicamentosos e comportamentais do paciente, a fim de antever qualquer evento capaz de influenciar nesse processo (BRASIL,2021a).

Descreve-se a seguir os desfechos negativos que podem ocorrer no paciente transplantado:

#### a) Função tardia do enxerto

A função tardia do enxerto (FTE) é uma complicação frequente após transplantes renais, com repercussões sobre o prognóstico do transplante, uma vez que está associada a desfechos clínicos negativos em curto e longo prazo e altas taxas de rejeição do enxerto. É estimada em 30,8% quando provenientes de doadores falecidos, aumentando para 45 a 55,1% quando a causa da morte for cardíaca, devido à duração do tempo isquêmico perfundido entre extubação e assistolia, condição conhecida como isquemia quente (BAHR *et al.*,2019). No estudo de HELFER (2018), a incidência de FTE correspondeu a 69,3% dos procedimentos (HELFER *et al.*,2018).

A FTE se manifesta como uma lesão renal aguda, caracterizada por pequenas alterações nos marcadores da função renal até necessidade de terapia de substituição renal, ainda na primeira semana pós transplante. Usualmente está associada a resposta imune inata, devido a ativação do sistema complemento e outras vias moleculares durante a injúria isquêmica (BAHL *et al.*, 2019; KELLUM *et al.*,2012).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de FTE podem estar relacionados ao doador, ao receptor e as condições da cirurgia e do enxerto.

No estudo unicêntrico brasileiro realizado por HELFER (2018), os fatores de risco para FTE foram avaliados com os dados demográficos dos receptores (idade, sexo, etnia, tempo em terapia renal substitutiva, doença renal primária, incompatibilidade HLA, presença de anticorpos doador-específicos, anticorpos reativos ao painel e regime imunossupressor com uso de terapia de indução com anticorpos. As variáveis relacionadas ao doador estudadas além dos dados demográficos foram creatinina sérica final, causa de óbito, histórico de hipertensão e classificação como doador de critério expandido (DCE). Também foram descritos fatores relacionados à cirurgia de transplante e ao enxerto tais como o tempo de isquemia fria e biópsia pré-implante. Os resultados mostraram que idade do doador ( $45,7 \pm 0,87$ ), última creatinina sérica antes da captação do órgão ( $1,75 \pm 0,07$ ) e histórico de hipertensão foram fatores de risco para o desenvolvimento da FTE enquanto no receptor as variáveis relacionadas foram uso de terapia de indução com anticorpos (92,2%) e o número de incompatibilidades HLA (ABDR-  $3,39 \pm 0,06$ ). As variáveis relacionadas ao enxerto, tempo de isquemia fria, e biópsia pré-implante para avaliação da adequação do enxerto também contribuíram significativamente para o desenvolvimento da FTE.



O tratamento da FTE ainda é um fator limitador, pois existem poucas alternativas terapêuticas e caso não seja identificada previamente, esse problema pode favorecer o desenvolvimento de rejeição aguda ou crônica e complicar sobremaneira o prognóstico do paciente (BAHL *et al.*, 2019, KELLUM *et al.*,2012)

#### b) Rejeição

A rejeição é baseada na presença de disfunção aguda do enxerto, caracterizada pela redução abrupta (dentro de 48h) da função renal, expressa pelo aumento absoluto da creatinina sérica de  $\geq 0,3$  mg/dL, um aumento percentual de  $\geq 50\%$  do seu valor basal ou redução do volume de diurese ( $< 0,5$  mL/Kg/h por mais de 6h). Adicionalmente, é preciso avaliar os critérios histológicos do tipo de rejeição, que serão identificados por biópsia renal, podendo estar normal ou com achados inespecíficos ou identificadas alterações mediadas por anticorpos (BRASIL,2021a; NAIK, 2021).

Assim, dependendo da característica imunológica e histopatológica, a rejeição do transplante renal pode ser classificada em:

- Rejeição hiperaguda: ocorre minutos após o transplante e está relacionada a incompatibilidade do sistema ABO.
- Rejeição aguda: pode ocorrer em qualquer período após o transplante, usualmente entre dias ou semanas e pode ser diferenciada em:
  - Rejeição mediada por anticorpos: evidência de circulação de aloanticorpos específicos do doador com conseqüente injúria renal, se assemelhando a inflamação do tipo glomerulonefrite ou nos capilares peritubulares.
  - Rejeição aguda mediada por célula T – caracterizada pela infiltração de linfócitos nos túbulos renais, interstício e algumas vezes na artéria íntima.
- Rejeição crônica: é normalmente desenvolvida com mais de três meses pós transplante e pode ser tanto mediada por anticorpos ou por células T.

Felizmente, a taxa de incidência e prevalência de rejeição aguda do enxerto tem diminuído, sendo de 7,9% no primeiro ano pós transplante, podendo ser menor quando realizada a partir de rim de doadores vivos (NAIK, 2021).

Entretanto, as complicações associadas à rejeição aguda, quando não tratadas adequadamente a cada episódio, podem reduzir a sobrevida do enxerto. Isso porque

o tratamento da rejeição aguda impacta no estado imunológico do paciente e pode ocasionar diversos efeitos adversos associados, tais como: aumento do risco cardiovascular, desenvolvimento de diabetes pós transplante, dislipidemia, diversas malignidades (carcinoma, doenças linfoproliferativas pós transplante, etc) e aparecimento de doenças oportunistas (citomegalovírus, histoplasmose, coccidiomicose, etc) (NAIK, 2021).

O critério clínico da doença renal crônica é a perda lenta e progressiva da função renal que ocorre após o primeiro ano do procedimento de transplantação, sendo importante diferenciá-la da fibrose intersticial e da atrofia tubular de origem não imunológica (BRASIL,2021a; NAIK,2021; KELLUM *et al.*,2012).

### **1.3 Aspectos medicamentosos do transplante renal**

O procedimento cirúrgico para implantação do rim no receptor é complexo e de longa duração. Dentre os principais fatores influenciadores na efetividade e segurança do transplante renal, conforme a realidade de cada localidade citam-se o sexo e idade do doador e do receptor, tempo de isquemia fria durante o procedimento, causa da morte do doador, infecção renal prévia do receptor, preexistência de outras comorbidades, uso de tacrolimo na imunossupressão, rejeição imunológica aguda ou crônica, toxicidade dos medicamentos etc. Essas variáveis, quando em desequilíbrio, podem favorecer os episódios de disfunção tardia do enxerto, rejeição aguda e crônica (AUGLIENÉ *et al.*, 2017; GHONEIM, *et al.*, 2013).

Após a cirurgia, o paciente se recuperará em centros de terapia intensiva e será submetido à terapia imunossupressora que é dividida em duas fases: indução e manutenção. A primeira é usada imediatamente antes ou após o transplante e tem por objetivo aumentar a efetividade da imunossupressão, reduzir o risco de rejeição aguda e otimizar o esquema medicamentoso para a próxima fase. Os medicamentos preconizados na indução são a metilprednisolona, basiliximabe e imunoglobulina antitimócito (BRASIL, 2021a; WHO,2017). A imunossupressão de manutenção é o esquema utilizado em longo prazo, baseado em uma combinação de medicamentos e pode ser iniciada antes do transplante ou até 24 horas após a cirurgia. O objetivo também é prevenir a rejeição, porém em longo prazo, preservando a função renal, minimizando os efeitos adversos além de evitar o retransplante (BRASIL, 2021a).

A escolha do esquema medicamentoso na manutenção do transplante renal

dependerá das características da combinação doador-receptor. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Imunossupressão no Transplante Renal, preconiza-se a associação de um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), com fármacos antiproliferativos (azatioprina ou micofenolato de mofetila ou sódico), ou um inibidor de *mamalian target* (mTOR), sirolimo ou everolimo e corticosteróide (prednisona/prednisolona) (BRASIL, 2021a).

Dentre os imunossupressores utilizados para prevenção da rejeição do enxerto, sabe-se que alguns possuem intervalo terapêutico estreito, podendo levar a danos ao órgão transplantado ou perda do transplante. Ao passo que, em doses elevadas, esses imunossupressores podem aumentar o risco de infecção ou complicações específicas de cada medicamento, o que inclui o desenvolvimento de diabetes e nefrotoxicidade (YAU *et al.*, 2018; COVERT *et al.*, 2017). Dessa forma, é fundamental fazer a monitoração clínica e terapêutica dos medicamentos, a fim de evitar o aparecimento de eventos adversos.

### **1.3.1- Corticosteróides**

A prednisona ou prednisolona é um corticoide que deve ser mantido em dose inicial de 0,5 a 1,0mg/kg com desmame gradual, objetivando a dose de manutenção de 5mg em 1 a 3 meses pós-transplante. Embora os efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores sejam conhecidos, o mecanismo de ação exato ainda não foi completamente elucidado (BRASIL, 2021a; ANVISA, 2017).

Os principais efeitos adversos descritos são retenção de líquidos, elevação da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, osteoporose, úlceras estomacais, pancreatite, dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito (BRASIL, 2021a). Diante disso, a monitorização clínica e laboratorial do corticosteróides deve ser feita incluindo aferição da pressão arterial, avaliação da glicemia e eletrólitos, sendo realizados conforme intervalo definido a critério médico (BRASIL, 2021a; SPASIC *et al.*, 2019).

Apesar do uso ser indicado, muitas pesquisas tem questionado a utilização em longo prazo da prednisona devido à possibilidade de desenvolver hipertensão, intolerância a glicose, hiperlipidemia, catarata, perda da densidade mineral, dentre outros. Alguns estudos já mostraram os benefícios da retirada desse medicamento em um

acompanhamento de 10 anos (RIZZARI *et al.*, 2012).

No entanto, ressalta-se que os esquemas com retirada dos corticosteroides estão associados a maior incidência de rejeição aguda, por isso devem ser considerados apenas em pacientes de baixo risco imunológico, notadamente aqueles com maior risco de desenvolver os eventos adversos associados ao uso crônico destes fármacos, como crianças, idosos, obesos e diabéticos. A retirada dos corticoesteroides pode ser feita precocemente, em até cinco a sete dias após o transplante, ou tardiamente, entre 3 e 12 meses após o transplante (BRASIL, 2021a).

A prednisona (comprimidos de 5 mg e de 20 mg) está incluída no Componente Básico e no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e a prednisolona 1mg/ml e 3mg/ml, no Componente Básico da Assistência Farmacêutica e está na Renome (BRASIL, 2022).

### **1.3.2- Antiproliferativos**

A azatioprina é uma pró-droga da 6-mercaptopurina (6-MP). A 6-MP é inativa, mas age como um antagonista da purina e requer captação celular e anabolismo intracelular aos nucleotídeos da tioguanina (TGNs) para imunossupressão. Outros potenciais mecanismos da azatioprina incluem a inibição de muitas vias na biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo, assim, a proliferação de células envolvidas na determinação e amplificação da resposta imune (ANVISA, 2017).

A utilização de azatioprina em combinação com tacrolimo é uma boa opção para pacientes de baixo risco imunológico. Apesar de estar associada a maior incidência de rejeição aguda, este esquema proporciona sobrevida do enxerto e do paciente em longo prazo similar à do esquema baseado em tacrolimo + micofenolato, com o benefício de menor incidência de doença invasiva por citomegalovírus e eventos adversos gastrointestinais (BRASIL, 2021a).

Os principais eventos adversos da azatioprina são leucopenia, anemia, trombocitopenia, dor abdominal, fezes com sangue, febre, calafrios, diminuição de apetite, alopecia, hipotensão, entre outros. Sendo assim, deve-se realizar hemograma em intervalos semanais nos primeiros 2 meses de uso e suspender esse medicamento quando os leucócitos totais estiverem abaixo de 3.000/mm<sup>3</sup>, uma vez que a depuração dos metabólitos 6-tioguanina (6-TGN0), responsáveis pela mielotoxicidade, é lenta e se estende, dependendo do nível atingido, por 2 a 3

semanas até o total desaparecimento celular (BRASIL, 2021a; PACHECO NETO *et al.*,2008).

Hepatotoxicidade (hepatite, colestase, doença hepática venoclusiva) também pode ocorrer, devendo ser avaliadas as provas de função hepática e testes de colestase (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas), em intervalos definidos a critério médico (PACHECO NETO *et al.*,2008).

A determinação da 6-metilmercaptapurina (6-MMP) e da 6-TGN intra-eritrocitários, bem a como a avaliação de polimorfismo genético da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) podem ser úteis para monitorar dose e minimizar eventos adversos, contudo não são utilizados na prática clínica rotineira (BRASIL, 2021a).

A azatioprina (comprimidos de 50 mg) está incluída no Componente Especializado Assistência Farmacêutica e está na Rename (BRASIL,2022).

### **1.3.3-Precursos do ácido fenólico**

O micofenolato de mofetila ou de sódio é indicado para substituir a azatioprina em situações de intolerância ao medicamento ou quando aparecerem reações adversas graves. Quando associados ao tacrolimo, no esquema de imunossupressão de manutenção, apresentam elevada eficácia na prevenção de rejeição aguda celular e mediada por anticorpos, sendo o padrão de tratamento para pacientes de alto risco e, também, uma das opções para pacientes de baixo risco imunológico (BRASIL, 2021a). O ácido micofenólico é uma droga antiproliferativa que age na biossíntese das purinas. É um potente inibidor, não competitivo, da enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), que é a chave da via de novo da biossíntese das purinas. A inibição do IMPDH pelo ácido micofenólico leva ao bloqueio da síntese de nucleotídeos de guanossina (GTP e dGTP), que são substratos para a síntese de DNA e RNA. Desta forma, ocorre inibição da síntese de DNA e RNA e consequentemente da proliferação celular (BRASIL,2021a; NORONHA *et al.*, 1997).

A dose geralmente recomendada para o micofenolato de mofetila é 1.000mg de 12 em 12 horas, enquanto que para micofenolato de sódio é de 720mg de 12 em 12 horas. Os efeitos hematológicos que ocorrem com a utilização desses dois tipos de medicamentos incluem anemia, leucopenia, trombocitopenia. Também são relatados como efeitos adversos o aparecimento de hipotensão, trombose, insuficiência cardíaca, desmaio, sintomas de ansiedade, hipotireoidismo, inchaço, hipofosfatemia,

hiperpotassemia, hipocloremia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse, entre outros (BRASIL,2021a; SOBIAK *et al.*, 2013).

Devido a isso, o hemograma deve ser solicitado em intervalos definidos a critério médico. A contraindicação expressa para utilização desses medicamentos é para aqueles pacientes com doença péptica ulcerosa ativa (BRASIL,2021a).

O micofenolato de mofetila (comprimidos de 500 mg) e o micofenolato de sódio (comprimido de 180mg e comprimido de 360mg) estão incluídos no Componente Especializado e Hospitalar da Assistência Farmacêutica e está na Rename (BRASIL,2022).

#### **1.3.4- Inibidores da calcineurina**

Os inibidores da calcineurina são representados pela ciclosporina e o tacrolimo, que possuem mecanismo de ação semelhante, porém parâmetros distintos de segurança e efetividade nos transplantados renais. Os estudos têm demonstrado resultados clínicos mais favoráveis para os indivíduos que utilizam tacrolimo quando comparados à ciclosporina, na taxa de sobrevida do enxerto e do paciente após 6, 12 e 24 meses. Ademais, concluíram que houve menor taxa de rejeição aguda, hipercolesterolemia e mortalidade nos pacientes em uso do tacrolimo, além de associarem com maior redução de custo, possivelmente pela diminuição da rejeição que necessita de pulsoterapia com esteroides ou de imunoterapia. Todavia, essas pesquisas ressaltam que o uso do tacrolimo nesses indivíduos pode levar a uma maior probabilidade de desenvolver diabetes (AZARFAR *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2016).

Em conformidade com PCDT para Imunossupressão em transplante renal, a dose inicial de tacrolimo para imunossupressão ambulatorial em adultos é de 0,05 a 0,15 mg/Kg de 12 em 12h, recomendando diferentes intervalos da concentração sérica desse medicamento quando associado a outros imunossupressores. Sendo assim, para tacrolimo e micofenolato, por exemplo, a concentração sérica deve ser mantida entre 4-11ng/mL durante todo o período de transplante, porém esse intervalo será de 3-7ng/mL naqueles com baixo risco imunológico. Quando o tacrolimo estiver associado à azatioprina, os intervalos variam entre 7 a 20ng/mL nos primeiros três meses e entre 5 a 15ng/mL a partir desse período, enquanto que no uso associado a inibidores de mTOR, a concentração alvo é de 3-8ng/mL (BRASIL, 2021a).

No âmbito internacional, existe grande discrepância entre a dose inicial e a concentração plasmática. Os estudos recomendam dose inicial que varia de 0,075 mg/kg (LIU *et al.*, 2016; BERGMAN *et al.*, 2013; BARRACLOUGH *et al.*, 2012), 0,04mg/kg (STEFANOVIC *et al.*, 2015), 0,05mg/kg (YAOWAKULPATANA *et al.*, 2016), 0,1mg/kg (STRATA *et al.*, 2012), 0,15mg/kg (ZHANG *et al.*, 2005; TSUCHIYA *et al.*, 2004), 0,2mg/kg (SHUKER *et al.*, 2016; TAVIRA *et al.*, 2011; CAPRON *et al.*, 2010) até 0,3mg/kg (KRAVILJACA *et al.*, 2016).

Em relação à monitorização sérica, a divergência é ainda maior, pois as pesquisas reportam diversos intervalos de tempo para essa aferição que varia em dias, semanas ou meses. Assim, o intervalo aceitável pode variar entre 5ng/mL até 15ng/mL (YAU *et al.*, 2019; SODA *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2016; SHUKER *et al.*, 2016; XING *et al.*, 2015; VANNAPRASAHT *et al.*, 2013; OGASAWARA *et al.*, 2013; STRATA *et al.*, 2012; KUYPERS *et al.*, 2010).

Nesse contexto, entende-se que a predição da dose inicial a partir do peso corporal e o alcance da concentração sérica pré-determinada são considerados os desfechos clínicos intermediários de efetividade dos imunossupressores, enquanto a sobrevida do enxerto e do paciente em longo prazo podem ser considerados desfechos finalísticos em longo prazo. Isso porque, os desfechos em saúde são caracterizados por resultados clínicos, humanísticos e econômicos que trarão benefícios na aplicação prática. Preferencialmente deve-se trabalhar com desfechos finalísticos (primordiais) que proporcionam melhor qualidade de vida do paciente (SILVA *et al.*, 2016).

Os desfechos de segurança são aqueles relacionados ao desenvolvimento da FTE, rejeição aguda e crônica, o que impacta significativamente na taxa de retransplante (KHAN *et al.*, 2021; ROJAs *et al.*, 2015). Diante disso, diversos estudos experimentais têm avaliado desfechos clínicos de efetividade e segurança partir da dose inicial do tacrolimo, guiada pela caracterização dos polimorfismos no gene *CYP3A5* (ANUTRAKULCHAI *et al.*, 2019; CAMPAGNE *et al.*, 2018; SHUKER *et al.*, 2016; THERVET *et al.*, 2010).

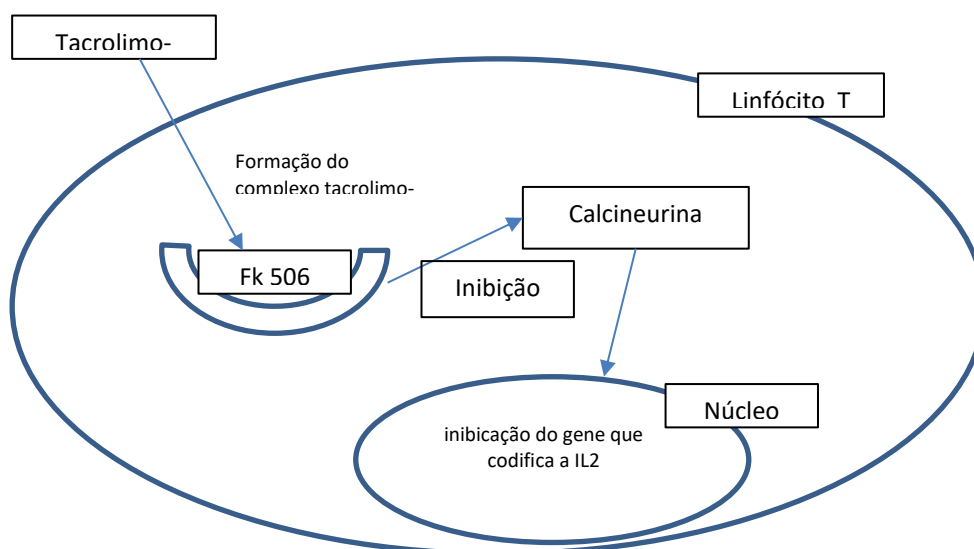
#### **1.3.4.1- Farmacologia do tacrolimo**

O tacrolimo é um peptídeo cíclico sintetizado a partir do fungo *Streptomyces tsukubaensis*, encontrado no solo das montanhas Tsukuba, no Japão. A nível molecular, os efeitos do tacrolimo parecem ser mediados pela ligação à uma proteína

citoplasmática (FKBP12), responsável pelo acúmulo intracelular do composto. O complexo FKBP12-tacrolimo se liga especificamente à calcineurina proporcionando uma inibição dependente de cálcio das vias de transdução de sinal das células (ANVISA, 2015; SCOTT *et al.*, 2003).

Sua principal ação na célula se dá por meio da inibição da transcrição de genes que codificam citocinas, especialmente a interleucina 2 (IL-2). O tacrolimo se liga ao complexo FK 506, inibindo a calcineurina, responsável pela estimulação dos genes que codificam as citocinas. Dessa forma, a ação final resulta na supressão ativação das células T, a proliferação de células T-helper dependentes de células B, bem como a formação de linfocinas (tais como interleucinas-2, 3 e a expressão do receptor de interferon gama). Em particular, o tacrolimo inibe a formação de linfócitos citotóxicos que são principalmente responsáveis pela rejeição do enxerto (ANVISA, 2015; SCOTT *et al.*, 2003), conforme mostrado na figura 1.

**Figura 1 - Mecanismo de ação imunossupressora do tacrolimo**



**Fonte:** Adaptado de KHAN, 2016.

O perfil farmacocinético do tacrolimo é caracterizado por alto grau de variabilidade inter e intraindividual. Após a administração oral, o tacrolimo é rapidamente absorvido principalmente no duodeno e jejuno, sendo que a taxa e extensão da absorção de tacrolimo é maior quando submetida a condições de jejum. A presença de alimentos diminui a taxa e a extensão da absorção do tacrolimo, sendo que esse efeito é mais pronunciado após uma refeição rica em lipídios e menor se comparado aos alimentos que contém carboidratos (ANDREU *et al.*, 2017).



Dessa forma, a fração absorvida é muito variável e corresponde, em média, de 20% a 25% da quantidade administrada, não diferindo entre pacientes transplantados de fígado ou de rim, mas em relação às características individuais e comportamentais (ANDREU *et al.*, 2017; ANVISA, 2015; SCOTT *et al.*, 2003).

A biodisponibilidade desse medicamento é errática variando de 5 a 93%. A concentração máxima no sangue é alcançada em uma a três horas após a administração do fármaco por via oral, na maioria dos pacientes. Esse medicamento se distribui pelas hemácias, e fração não ligada à proteína plasmática é <1%. Esse fármaco é rotineiramente medido por meio de sua concentração no sangue total apesar da fração não ligada ser a responsável pelo efeito farmacológico. É sabido que a avaliação de alguns parâmetros farmacocinéticos baseada na identificação do polimorfismo genético pode ser usada para determinar a dose oral inicial, minimizando o risco de baixa ou alta da imunossupressão no estágio imediato ao pós-transplante renal (RESÉNDIZ-GALVÁN *et al.*, 2019).

Outra característica importante é o metabolismo pré-sistêmico e a afinidade pelos eritrócitos (ANDREU *et al.*, 2017; SCOTT *et al.*, 2003), sendo que pacientes com hematócrito baixo (<25%) requerem dose maior de tacrolimo para alcançar a concentração terapêutica quando comparado a pacientes com dose mediana ou alta do hematócrito. Isso porque, o valor baixo do hematócrito presumivelmente resulta em menor fração ligada do tacrolimo e, conseqüentemente, uma metabolização mais rápida da fração livre no plasma. Sendo assim, é importante considerar o valor do hematócrito no momento de individualização da terapia (RESÉNDIZ-GALVÁN *et al.*, 2019).

O metabolismo do fármaco ocorre principalmente no fígado. As isoformas CYP3A4 e CYP3A5 são responsáveis pela O-demetilação, hidroxilação e/ou reações metabólicas oxidativas nos microsomas hepáticos. No intestino, o tacrolimo também é metabolizado pelo mesmo complexo enzimático, porém com menor intensidade (RESÉNDIZ-GALVÁN *et al.*, 2019; SCOTT *et al.*, 2003).

A meia vida do tacrolimo apresenta ampla variação entre diferentes pacientes. No voluntário saudável, a meia vida é de 43 horas, enquanto nos pacientes submetidos ao transplante de rim, a meia vida do tacrolimo é de 15,6 horas. A eliminação ocorre, principalmente, por meio de excreção na bile, na forma de seus metabólitos. Pequeno percentual da dose absorvida é eliminada na urina (ANDREU *et al.*, 2017). Apesar de

o tacrolimo ser um medicamento efetivo para a imunossupressão de manutenção no transplante renal, seu intervalo terapêutico estreito requer monitorização frequente para evitar rejeição, suscetibilidade e reações adversas como disfunção renal, hiperglicemia, distúrbios neurológicos e risco de ocorrência de infecções por diversos microrganismos (YU *et al.*, 2018; ANDREU *et al.*, 2017).

#### **1.4 Acesso ao tacrolimo pelo Sistema Único de Saúde (SUS)**

O acesso do tacrolimo se dá por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), preconizado pela Portaria GM/MS nº 1.554/2013. Em 2017, as regras de financiamento e execução do CEAF foram atualizadas sendo que portaria supramencionada foi substituída pelas Portarias de Consolidação GM/MS nº 2 e nº 6, ambas de 28 de setembro de 2017, que consolidam, respectivamente, as normas sobre as políticas nacionais de saúde SUS e sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e serviços de saúde do SUS. Neste componente, os medicamentos são classificados em três grupos, a saber:

- Grupo 1: são elencados devido à complexidade do tratamento da doença, refratariedade ou intolerância à primeira ou segunda linha de tratamento, itens que representam um elevado impacto financeiro, e medicamentos incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde. O Grupo 1 subdivide-se em Grupo 1A - medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde (MS) e Grupo 1B - medicamentos adquiridos pelos Estados, porém com transferência de recursos financeiros advindos do MS. A responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos é das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), devendo ser dispensados somente para as doenças (CID-10) contempladas nas portarias relacionadas ao CEAF.
- Grupo 2: é constituído por medicamentos destinados a doenças com tratamento de menor complexidade em relação aos elencados no Grupo 1 e aos casos de refratariedade ou intolerância à primeira linha de tratamento. A responsabilidade pelo financiamento, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação é das Secretarias Estaduais de Saúde.
- Grupo 3: é constituído por medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição,

programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2017b).

No que tange à disponibilização de medicamentos pelo CEAF, a Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017 determina, que deve haver a decisão de incorporação publicada por meio de portaria, pactuação de financiamento no âmbito da Comissão Intergestora Tripartite (CIT) e publicação do PCDT em sua versão final (BRASIL, 2017b).

O tacrolimo 1mg (por comprimido) e 5mg (por comprimido) pertence ao grupo 1A do CEAF e está preconizado na imunossupressão do transplante renal, cardíaco e hepático em adultos e crianças como também, para síndrome nefrótica primária em conformidade aos PCDT específicos para as condições clínicas mencionadas (BRASIL, 2021a,b; 2020d; 2019b).

Para ter acesso ao tacrolimo, o paciente deve atender aos critérios de inclusão do PCDT, comparecer à farmácia do CEAF da unidade federativa que reside, com os documentos listados a seguir:

- 1 Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS/Cartão SUS) do paciente.
- 2 Cópia de documento de identidade do paciente;
- 3 Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), adequadamente preenchido;
- 4 Prescrição médica devidamente preenchida;
- 5 Documentos e exames exigidos nos PCDT, conforme a situação clínica e medicamento solicitado;
- 6 Cópia do Comprovante de Residência; (De acordo com a Lei nº 7.115, de 29 de agosto de 1983, uma declaração firmada pelo interessado ou responsável pode ser considerada como comprovante de residência).

As etapas referentes ao processo de execução do CEAF são a avaliação, que corresponde à análise técnica dos documentos supracitados e a autorização, que configura o parecer para aprovação da dispensação do medicamento. Finalizadas as etapas anteriores, será realizada a dispensação do medicamento ao paciente ou seu responsável nas farmácias do Componente Especializado de Assistência

Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2017b).

### **1.5 Aspectos conceituais da farmacogenética**

As influências das características genéticas vêm sendo estudadas desde 510 AC, quando Pitágoras reconheceu os efeitos nocivos da ingestão de ervilhas em alguns indivíduos, que em 1956 foi desvendado por Carson *et al*, devido à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Entre esses períodos é notório destacar a descoberta de Mendel em 1866, estabelecendo as regras da hereditariedade (CARSON *et al.*, 1956; MENDEL, 1866).

GURWITZ e MOTULSK, 1957 chegaram à conclusão de que alguns defeitos no metabolismo poderiam ser explicados por diferenças individuais na resposta aos medicamentos e em 1958, VOGEL cunhou o termo “farmacogenética” (VOGEL, 1958; GURWITZ e MOTULSK, 1957).

A farmacogenética é o estudo da variabilidade interindividual de resposta medicamentosa devido à hereditariedade. O termo farmacogenômica tem sido associado à área da pesquisa que engloba todos os genes do genoma que podem determinar a resposta ao fármaco, diferente da farmacogenética que se especializa no estudo de genes específicos que alteram a resposta aos fármacos em cada indivíduo (EVANS *et al.*, 1999; NEBERT, 1999).

Farmacogenética e farmacogenômica têm sido reconhecidas como estratégias importantes para a chamada medicina de precisão, sendo vista como uma promessa para os cuidados clínicos. O uso desses dados moleculares visa classificar melhor as doenças para facilitar o desenvolvimento e a validação de novos alvos terapêuticos, bem como tratar com maior especificidade e eficácia e com menores reações adversas, além de determinar a predisposição de um indivíduo a uma determinada doença (MINI *et al.*, 2009).

Com a evolução dos conhecimentos científicos e das técnicas de biologia molecular, foi possível mapear o genoma humano mediante uma parceria público-privada, finalizada em 2000. Nesse estudo, foram mapeados cerca de 25.000 genes, organizados em sequências de nucleotídeos. Também foram caracterizados 1,42 milhões dos polimorfismos genéticos de nucleotídeo único, termo proveniente do inglês, *Single Nucleotide Polimorphism* (SNP), considerados como variantes no DNA

que ocorrem com frequência igual ou superior a 1%, em determinada população e podem ser deleções, mutações ou substituições de base única (MCPHERSON *et al.*, 2001). As variações nessas sequências do DNA podem alterar as etapas da farmacocinética e da farmacodinâmica dos fármacos, modificando a resposta esperada, podendo resultar em inefetividade ou insegurança da farmacoterapia. Desse modo, a genética do paciente tem sido reconhecida como um importante papel na resposta ao tratamento medicamentoso (HAGA *et al.*, 2015; MINI *et al.*, 2009).

A identificação dos SNP pode ser uma estratégia para evitar reações adversas, prever a dose terapêutica e contribuir para a individualização da terapia medicamentosa, podendo afetar tanto a farmacocinética, quanto à farmacodinâmica e produzir respostas medicamentosas diferentes (HAGA *et al.*, 2015; HAN *et al.*, 2014; OWEN, 2011).

Em virtude disso, diversos estudos envolvendo o uso de testes farmacogenéticos têm sido avaliados para otimizar a terapêutica das doenças, como nos distúrbios do humor, manejo da dor controlada por opioides, cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, etc (FRANCESCHINI, *et al.*, 2018; CHANG, *et al.*, 2018; SERRETTI, *et al.*, 2017; OWUSU OBENG *et al.*, 2017).

Devido ao crescente interesse e da modernização das técnicas de biologia molecular, alguns países iniciaram também projetos na temática da medicina de precisão. Em 2015, o então presidente dos Estados Unidos da América (EUA), Barack Obama, lançou o “*Precision Medicine Initiative*” com o objetivo de permitir uma nova era da medicina por meio da pesquisa, tecnologia e políticas que capacitam pacientes, pesquisadores e fornecedores para trabalhar juntos para o desenvolvimento de tratamentos individualizados (TERRY, 2015). No Brasil, o MS instituiu o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão – Genomas Brasil publicado por meio da Portaria GM/MS nº 1.949/2020 (BRASIL, 2020d). Nessa portaria, a saúde de precisão foi conceituada como um conjunto de técnicas que utilizam informações clínicas e biológicas do indivíduo ou de subgrupos da população para personalizar o cuidado em saúde. Nesse sentido, a partir do estudo do genoma humano, que é um dos instrumentos para a medicina de precisão, a farmacogenética também poderia contribuir nesse contexto, uma vez que identificaria os genes que influenciam a resposta clínica ao fármaco (BRASIL, 2020d; NEGRI e UZIEL, 2020).

Sendo assim, os testes genéticos (baseados em informações ômicas), que são

considerados uma das tecnologias da medicina de precisão 1.0 (aquela voltada para o diagnóstico), atualmente podem indicar: a) o curso da doença e informações sobre o tratamento, b) o risco de desenvolver determinada doença, c) a resposta a determinado tratamento além de informações sobre a terapia de escolha (NEGRI e UZIEL, 2020).

### **1.5.1. A influência dos polimorfismos genéticos na farmacocinética do tacrolimo**

O tacrolimo é metabolizado pela enzima CYP3A5, pertencente a subfamília CYP3A que é uma das principais do sistema P450, uma superfamília de proteínas que possuem um papel significativo na metabolização de compostos endógenos e exógenos. As enzimas individuais dentro da superfamília do citocromo P450 são categorizadas por similaridades na sequência de aminoácidos. Cada enzima é nomeada de acordo com o número da família, a letra da subfamília, número da enzima individual e um asterisco seguido do número para cada variante. Usando como exemplo a denotação do gene *CYP3A5\*3* em que CYP se refere ao citocromo P450, o número 3 significa o número da família, depois prossegue a letra A que identifica a subfamília, seguindo do número 5 que caracteriza a isoenzima 5. A continuação vem do asterisco que indica uma variante alélica, seguido do número correspondente, que neste exemplo é o 3. Sendo assim, tem-se as variantes \*3, \*6 e \*7 de interesse para esse estudo (CHEN *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2018).

As variantes nos genes do complexo 450 codificam enzimas com atividades nula, reduzidas, alteradas ou aumentadas. A atividade nula é observada quando o gene é deletado, mas também, por diversas causas como o *splicing* alternativo do RNAm, códons de parada, sítios de início transcricional abolido e trocas por aminoácidos deletérios. A atividade reduzida é observada quando há uma variante nos sítios de reconhecimento de substrato, sendo que este fenótipo é também evidenciado quando surge uma variante no sítio de dobragem ou *foldi*ng da proteína. O aumento da atividade é observado em pacientes que carregam uma ou mais cópias de um gene ativo da CYP450. Sendo assim, a condição funcional das variantes alélicas vai desde a não funcionalidade até uma atividade aumentada da enzima correspondente (YU *et al.*, 2018).

As duas famílias de enzimas relacionadas ao metabolismo do tacrolimo são CYP3A4

e CYP3A5, monoxigenases catalisadoras de reações que envolvem síntese de colesterol, esteroides e outros lipídeos, e fazem parte do *cluster* de genes do citocromo P450 7q21.1. Também são capazes de metabolizar uma variedade de compostos químicos por reações de hidroxilação, oxidação e redução (CYP3A5, 2021; KLEIN *et al.*, 2013).

Em humanos, quatro diferentes isoenzimas de CYP3A foram identificadas: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A47 (YU *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2018). Porém, elas diferem em relação a sua expressão dentro do organismo e nas populações. A CYP3A4 é mais encontrada no retículo endoplasmático e sua taxa de atividade pode variar em até 10 vezes entre diferentes populações. Essa enzima é mais expressada nos eritrócitos intestinais, com níveis não relacionados aos encontrados no fígado e contribui significativamente para o metabolismo de primeira passagem dos medicamentos administrados oralmente. Em outros tecidos extrahepáticos, incluindo trato respiratório, cérebro e rim, a expressão de CYP3A4 parece ser predominantemente maior (CYP3A5, 2021; YU *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2013).

O sítio de atividade da CYP3A4 é amplo e flexível e pode acomodar e metabolizar compostos, preferencialmente, lipofílicos com estrutura complexa tais como ciclosporina e tacrolimo, macrolídeos, como também fármacos menores como ifosfamida, tamoxifeno, benzodiazepínicos, antidepressivos, entre outros (YU *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2013).

Existe uma alta similaridade entre as isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5 em aproximadamente 85%, proporcionando uma seletividade comparável entre as isoformas (YU *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2013).

A enzima CYP3A5 é proveniente de um gene contendo 13 éxons que codifica uma proteína de 502 resíduos de aminoácidos. A expressão de CYP3A5 no fígado é polimórfica e a frequência está presente entre 5 a 10% nos caucasianos, 60% ou mais nos africanos ou afroamericanos. Essa diferença étnica é largamente explicada pela presença de outras variantes alélicas (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION/GENE/CYP3A5, 2022).

O SNP mais estudado é aquele que se encontra na posição 6986 (6986A>G), localizado no intron 3 (CYP3A5\*3) do gene do CYP3A5 que cria um sítio de processamento no pré-RNA que resulta na incorporação de 131 pb no intron 3 no

RNA<sub>m</sub> maduro (pseudoéxon 3B). Essa inserção causa uma mudança na fase de leitura aberta (*open Reading frame* – ORF) do RNA<sub>m</sub> e pode envolver deleções subsequentes de éxons e/ou inserções de outras sequências intrônicas (TORNIO AND BACKMAN, 2018, KLEIN *et al.*, 2013).

Outras isoformas importantes para o contexto brasileiro incluem a *CYP3A5\*6* e *CYP3A5\*7*. A primeira isoforma codifica uma transição de G para A na posição 14690, causando uma variante *splicing* do RNA<sub>m</sub> e deleção do exon 7, resultado em uma proteína não funcional. Já o alelo nulo *CYP3A5\*7*, contribui em 50% do conteúdo das proteínas microssomais, causa uma inserção de base única no códon 346, gerando uma mutação de mudança de quadro de leitura (*frameshift*) e resultando em um RNA<sub>m</sub> truncado e não funcional (TORNIO E BACKMAN, 2018, YU *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2013).

O Quadro 1 mostra os principais polimorfismos encontrados na enzima CYP3A5.

**Quadro 1** - Descrição dos polimorfismos de nucleotídeo único de CYP3A5 e seus respectivos genótipos

Alelo	Rs ID	Mudança nucleotídeo	Efeito	SNP	Genótipos possíveis		
CYP3A5*3	776746	6986A>G	<i>Inserção</i>	CYP3A5*3C	*1/1* (AA)	*1/*3 (AG)	*3/*3 (GG)
CYP3A5*6	10264272	14690G>A	<i>Splicing e deleção</i>	CYP3A5*6	*1/1* (GG)	*1/*6 (GA)	*6/*6 (AA)
CYP3A5*7	41303343	27131_27132insA	<i>Splicing</i>	CYP3A5*7	*1/1* (- -)	*1/*7 (A -)	*7/*7 (AA)

Fonte: adaptado de GenBank<sup>2</sup>, 2021.

Portanto, para o gene *CYP3A5\*3*, indivíduos que carregam pelo menos uma cópia do nucleotídeo A são definidos como selvagens e são conhecidos como expressores. Esse alelo é associado com alta expressão da enzima CYP3A5. Aqueles indivíduos sendo homocigoto GG no nucleotídeo na posição 6986 são conhecidos como carreadores \*3/\*3 e são considerados não expressores de CYP3A5. Essa substituição de G para A gera um *splicing* incorreto do RNA<sub>m</sub>, levando a uma parada precoce que resulta em não funcionamento da enzima. O genótipo AA para a variante \*3 aumenta o clearance dos medicamentos em até 2 vezes, enquanto o heterocigoto AG resulta em elevação de aproximadamente 1,7 vezes quando comparado aos indivíduos com



apresentação GG, que têm 48% menor clearance renal em relação aos expressores (CHEN *et al.*, 2018) conforme mostrado no Quadro 2.

**Quadro 2 - Caracterização morfofuncional da enzima CYP3A5**

Perfil do paciente	Genótipo	SNP	Efeito	Nível de concentração do tacrolimo	Dose requerida de tacrolimo
CYP3A5 expressores	*1/*1	Rs 6986 AA	RNAm <i>splicing</i> corretamente levando a quantidade suficiente da enzima	↓	↑
	*1/*3	Rs 6986AG		↓	↑
CYP3A5 não expressores	*3/*3	Rs 6986GG	RNA <i>splice</i> incorreto levando a proteína não funcional	↑	↓

Fonte: Adaptado de CHEN *et al.*, 2018.

Alguns estudos já demonstraram a forte relação entre a caracterização genotípica de *CYP3A5*, evidenciando que a variante \*3 proporciona um baixo clearance de tacrolimo e consequente alta concentração sérica desse medicamento (CHEN *et al.*, 2018; STAATZ *et al.*, 2010).

Os resultados da literatura apontam também que o *CYP3A5*\*3 poderia explicar 39% da variabilidade na concentração sérica do tacrolimo na razão concentração/dose, comparado com 46% relacionado a outros parâmetros clínicos. Sendo assim, pode-se inferir que idade, raça/etnia, o uso de medicamentos concomitantes, correspondem a, aproximadamente, metade da variabilidade interindividual da concentração/dose, sugerindo, assim, que algoritmos sobre guias farmacogenéticos para o tacrolimo seriam úteis na prática clínica (BIRDWELL *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2010).

Dessa forma, o genótipo de *CYP3A5* em relação à variante \*3 tem sido extensivamente verificado, e alguns estudos clínicos randomizados e controlados têm sugerido que a caracterização desses genótipos poderiam prever a dose inicial de tacrolimo, mas as pesquisas são divergentes em demonstrar a efetividade desta estratégia no contexto clínico para avaliação de desfechos em longo prazo (ANUTRAKULCHAI *et al.*, 2019; CAMPAGNE *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2018; THERVET

*et al.*, 2010).

Além das alterações da farmacocinética do tacrolimo com base na expressão das variantes genóticas do gene *CYP3A5*, outros polimorfismos também têm sido estudados como fatores influenciadores nesse contexto, a saber:

- *ABCB1/MDR-1*

O gene *ABCB1* (*ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1*), também conhecido como proteína 1 de resistência a múltiplas drogas (MDR-1), localizado no cromossomo 7q21.1, é composto de 28 exons e codifica a glicoproteína P do transportador de efluxo (P-gp), que interage com diversos substratos, tais como, alcaloides da vinca, anti-hipertensivos, antibióticos, imunossupressores, entre outros (YU *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2006).

Entre os 50 SNP do gene *ABCB1* (*MDR1*), os mais importantes para o metabolismo do tacrolimo são C3435T (exon 26; rs 1045642) e C1236T (exon 12; rs 1128503), que são variantes silenciosas. O G2677T/A (rs 2032582) é uma transversoão no exon 21 que resulta em uma mudança de aminoácido de Ala para Ser /Thr no códon 893. (*CYP3A5*, 2021; YU *et al.*, 2018).

O SNP da posição 3435 apresenta as variantes alélicas C e T. Para esse polimorfismo, o alelo C é considerado do tipo selvagem. Os resultados da associação do gene *ABCB1* com a dose requerida de tacrolimo em transplantados renais mostram que homozigotos selvagens 3435T (CC) necessitaram de doses maiores para alcançar a concentração sérica pré-determinada desse medicamento. Uma das explicações é que indivíduos com o genótipo CC apresentam expressão intestinal da enzima P-gp duas vezes menor, se comparado ao genótipo homozigoto mutado TT. A expressão de *ABCB1* nos túbulos renais limitaria o acúmulo local de tacrolimo e seus metabólitos no rim, facilitando a sua excreção. Então, a baixa expressão de *ABCB1* estaria associada ao aumento do risco de dano crônico renal causado pelo tacrolimo (AKBAS *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2006).

Todavia, outros estudos não encontraram significância estatística entre a dose e a concentração sérica de tacrolimo na imunossupressão renal, mesmo em associação com o *CYP3A5* no desenvolvimento de efeitos adversos em longo prazo (QUTEINEH *et al.*, 2008; KUYPERS *et al.*, 2007).

Azam (2021), demonstraram que pacientes transplantados hepáticos que

apresentavam o genótipo CC de ABCB1 (rs 1045642) apresentaram uma menor taxa de concentração/dose de tacrolimo quando comparados aos demais genótipos (CT e TT) na primeira semana pós transplante, concluindo que a identificação desse polimorfismo em ABCB1 (rs1045642, rs2032582 e rs1128503) pode encurtar o tempo para atingir níveis ótimos de tacrolimo durante a titulação da dose, prevenindo assim a ocorrência de efeitos adversos (AZAM *et al.*, 2021).

- POR (P450 oxiredutase)

O gene do Citocromo P450 Oxidoredutase (*POR*), contém 16 exons, sendo identificados mais de 40 SNPs. Dentre eles, o polimorfismo POR \*28 (rs 1057868) é o mais estudado, pois codifica enzimas essenciais para a oxidação mediada por CYP e suas variantes genéticas aumentariam a atividade de CYP3A4 e CYP3A5, impactando indiretamente no metabolismo do tacrolimo. Além disso, também tem sido relatado com frequência que carreadores de POR\*28 têm menor dose ajustada de tacrolimo no transplante renal, contudo a força dessa associação ainda é pouco robusta (YU *et al.*, 2018).

- *PPAR*  $\alpha$

O gene *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha* (*PPAR*  $\alpha$ ) está relacionado à variabilidade intra e interindividual do tacrolimo. Duas variantes do gene *PPAR*  $\alpha$  (c.209-1003G>A e c.208+3819A>G), podem reduzir a expressão de CYP3A4 (YU *et al.*, 2018; VAHEAD *et al.*, 2011; SANTORO *et al.*, 2011). No estudo de De Jonge (2011), foi demonstrado que expressores de CYP3A5 recebendo a dose padronizada de 0.2 mg/kg de tacrolimo em associação aos carreadores do alelo T de POR\*28 apresentam baixa concentração inicial de tacrolimo nos primeiros dias pós transplante e alcançaram a concentração sérica pré-determinada mais tardiamente quando comparados aos carreadores CC de POR \*28. Sendo assim, a dose requerida para os carreadores do alelo T de POR\*28 foi maior ao longo do primeiro ano pós transplantes e para os não expressores de CYP3A5, o polimorfismo em POR \*28 não alterou a farmacocinética do tacrolimo (DE JONGE *et al.*, 2011).

Os resultados da influência desses três SNP POR\*28, Chr7:75619677 e Chr7:75614288 demonstraram concentração sérica de tacrolimo alterada após 3,6 e mais de 12 meses pós transplante. Nos expressores de CYP3A5, a presença de pelo

menos um alelo funcional T de POR\*28 está associada à baixa concentração de tacrolimo se comparado ao homozigoto CC mutado POR\*28. O genótipo \*1/\*1 de CYP3A5 concomitante a presença do alelo funcional T de POR\*28 apresentou aproximadamente 25% de maior dose requerida, quando comparado ao homozigoto CC mutado de POR\*28, sendo que a diferença permaneceu até 5 anos pós transplante (SI *et al.*, 2019; DE JONGE *et al.*, 2011).

- CAR e PXR (pregnane X receptor)

Há evidências sugerindo que o receptor constitutivo ativo/androstano (CAR), codificado pelo gene do membro 3 do grupo I da subfamília 1 do receptor nuclear (NR 113), e o receptor do pregnano X, codificado pelo gene do membro 2 do grupo I da subfamília 1 do receptor nuclear (NR 112) estejam relacionados à alteração na concentração plasmática de tacrolimo. Isso ocorre porque o receptor do pregnano X regula a expressão das enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo do tacrolimo, enquanto o receptor nuclear ativado pelo gene NR112 seria responsável pela regulação da expressão de CYP3A e ABCB1. O SNP (2585C>T) de NR112 tem sido relacionado com a farmacocinética do tacrolimo (LI *et al.*, 2015).

Os resultados sobre a influência dos genótipos de NR 112 são conflitantes. Benkali (2009) demonstraram que os valores de clearance são 1,2 a 1,5 vezes maior nos NR112-2385 homozigotos mutados (CC) do que os genótipos CT e TT, sugerindo que NR112 -25385C > T diminui a expressão de CYP3A e P-gp. Enquanto Li (2011) encontraram que a dose do homozigoto TT é relativamente maior quando comparada aos demais genótipos, porém sem significância estatística (LI *et al.*, 2015; BENKALI *et al.*, 2010).

### **1.5.2-Recomendações farmacogenéticas do tacrolimo no transplante renal**

Diante da relevância da influência dos polimorfismos em CYP3A5 na dose inicial do tacrolimo para a imunossupressão renal, guidelines com recomendações para utilização desse medicamento de acordo com genótipo do indivíduo foram publicados. Em 2000 foi idealizada uma base de dados de livre acesso na internet sobre farmacogenômica, o *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmaGKB) com

financiamento proveniente da Rede de Pesquisas em Farmacogenética. O acesso é gratuito aos estudantes, pesquisadores e demais interessados em visualizar tópicos como anotações clínicas, vias de sinalização, entender sobre os níveis de evidência da recomendação genética, dentre outras possibilidades, contemplando informações sobre diversos medicamentos, inclusive o tacrolimo (PHARMACOGENOMICS KNOWLEDGE BASE, 2022).

No sítio eletrônico da PharmaGKB, estão hospedados os guias de farmacogenética clínica desenvolvidos pelo Consórcio da Implementação da Farmacogenética Clínica proveniente do inglês *Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium* (CPIC), com o propósito de transformar o conhecimento farmacogenético na prática clínica, prover evidências baseadas em diretrizes e avaliar como os resultados dos testes genéticos poderão ser usados para otimizar a terapia. Tanto o CPIC, quanto o *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG - Grupo de Trabalho em Farmacogenética Holandês) disponibilizam guidelines sobre o tacrolimo (TORNIO e BACKMAN, 2018; JANNE, 2018; BIRDWELL, 2015).

De acordo com a classificação convencional de fenótipos baseada na aceitação das relações de dominância e recessividade alélicas, sendo que o fenótipo é determinado pelo haplotipo (combinação completa de polimorfismos em um cromossomo), são identificados quatro fenótipos mediante o uso de técnicas de genotipagem:

- Metabolizadores lentos (*poor metabolizer*) são aqueles que carecem de enzima funcional;
- Metabolizadores intermediários (*intermediated metabolizers*) que são heterozigotos para um alelo deficiente ou carregam dois alelos que causam atividade reduzida;
- Metabolizadores extensivos ou normais (*extensive metabolizers*) que tem dois alelos selvagens;
- Metabolizadores ultrarrápidos (*ultrarapid metabolizers*) que tem duas ou mais cópias do mesmo gene funcional com atividade intensa, uma característica de herança dominante (PHARMACOGENOMICS KNOWLEDGE BASE, 2022; TORNIO AND BACKMAN, 2018; KLEIN *et al.*, 2013).

Para o gene CYP3A5, foi proposto por Birdwell *et al.*, 2015 a seguinte classificação, conforme Quadro 3.

**Quadro 3** - Classificação fenotípica e genotípica dos SNP de CYP3A5 envolvidos na metabolização do tacrolimo

Fenótipo	Genótipo	Exemplo de diplotipos
Metabolizadores extensivos	Indivíduos que carregam dois alelos funcionais	*1/*1
Metabolizadores intermediários	Indivíduos que carregam um alelo funcional e outro não funcional	*1/*3, *1/*6 e *1/*7
Metabolizadores pobres	Indivíduos que carregam dois alelos não funcionais	*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *6/*7

Fonte: Adaptado de Birdwell et al, 2015.

Em 2015, foi publicado por Birdwell *et al.*, o documento *Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium* (CPIC) para recomendação da dose de tacrolimo conforme os genótipos de CYP3A5. Para os pacientes classificados como extensivos e intermediários, a dose deve ser ajustada de 1,5 a 2,0 vezes em relação a dose inicial. Para os metabolizadores lentos deve-se iniciar pela dose padrão recomendada, desde que não exceda 0,3mg/kg. Essas recomendações foram classificadas como nível 1A de evidência, ou seja, é suportada pelas diretrizes do CPIC, ou pela classe médica. No entanto, para os alelos *CYP3A5\*6* e *CYP3A5\*7*, o nível de evidência é limitado (PHARMA COGENOMICS KNOWLEDGE BASE, 2022; BIRDWELL *et al.*, 2015).

Em 2017, houve uma atualização dessas diretrizes pela Rede Nacional Francesa de Farmacogenética (*French National Network of Pharmacogenetics*) (RNPGx), considerando importante avaliar os polimorfismos genéticos de *CYP3A5\*3* concomitante à monitorização plasmática de tacrolimo (WOILLARD *et al.*, 2017).

Uma atualização feita em maio de 2020, pela Associação Real de Farmacêuticos da Holanda – Grupo de Trabalho em Farmacogenética (*Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group*) avaliou as recomendações para aumentar a dose inicial seguida de ajuste com base no monitoramento sérico de tacrolimo nos expressores e não expressores da enzima CYP3A5 (KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ PHARMACIE, 2020).

Abdullah-Koolmees (2021), fizeram um estudo comparativo das recomendações divulgadas pelas entidades de farmacogenéticas. Os autores analisaram a DPWG, CPIC, *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS), e *French National Network (Réseau) of Pharmacogenetics*. Os autores apontaram que em relação ao tacrolimo, RNPGx e CPIC recomendam a mesma dose inicial (1,5 a 2 vezes) tanto para os metabolizadores intermediários quanto extensivos. Por outro lado, a recomendação do DPWG é que seja 1,5 vezes a dose inicial padronizada de tacrolimo para expressor heterozigoto e 2,5 vezes para aqueles pacientes com fenótipo expressor homozigoto (ABDULLAH-KOOLMEES *et al.*, 2021).

No que tange aos aspectos econômicos, pesquisadores estão trabalhando na avaliação de custo efetividade da implantação das ferramentas farmacogenéticas, como a determinação de genótipos no impacto na terapêutica a fim de trazer melhores desfechos clínicos para os pacientes.

Em 2009, Cook, Hunter e Vernon projetaram que a partir dos dados obtidos do Projeto Genoma Humano, esperava-se uma redução de 100 mil óbitos e de mais de 2 milhões de hospitalizações nos Estados Unidos com o desenvolvimento da farmacogenômica (COOK, HUNTER e VERNON, 2009).

Plumpton (2016) realizaram uma revisão sistemática de estudos entre 1999 e 2015 que mensurassem o impacto econômico de triagem farmacogenômica. A maioria dos estudos indicou que a testagem gerou um impacto positivo no prognóstico do paciente, embora com custos também maiores. Apesar disso, os estudos indicaram que a implementação de vários desses testes foi custo-efetiva (PLUMPTON *et al.*, 2016). Verbelen (2017) fizeram uma comparação entre os custos da aplicação dos testes farmacogenéticos com base nas recomendações contidas nos rótulos dos medicamentos preconizados pelo órgão sanitário americano *Food and Drug Administration* (FDA).

Dentre as 44 avaliações econômicas realizadas, mais da metade resultou em uma estratégia custo efetiva positiva se comparada ao tratamento padrão. Os autores concluíram que existe uma visão favorável à implantação da farmacogenética, em especial para os medicamentos varfarina, azatioprina, clopidogrel, abacavir, carbamazepina, irinotecano, citalopram, clozapina e mercaptopurina. Todavia, essa pesquisa também relatou muitas discrepâncias no custo do teste farmacogenético, principalmente aqueles praticados nos Estados Unidos e Canadá. Os autores

observaram que o custo do teste genético após correção da inflação e considerando o ano de 2014 variavam de US\$ 33 a US\$ 175, com média de US\$ 175 (VERBELEN *et al.*, 2017).

Vannaprasaht (2019), concluíram após um estudo observacional com 125 transplantados renais, que aqueles com genótipo *CYP3A5* \*1/\*1 requerem altas doses de tacrolimo e possuem um custo de hospitalização maior quando comparado aos pacientes com genótipo *CYP3A5*\*3/\*3 (VANNAPRASAHT *et al.*, 2019).

Ressalta-se que, até o presente momento, não houve publicação sobre a avaliação econômica da utilização do teste farmacogenético do tacrolimo no transplante renal no contexto brasileiro, reforçando a necessidade desse estudo para corroborar com os resultados clínicos já encontrados na literatura.

### **1.5.3- Estudos no Brasil sobre a farmacogenética do tacrolimo no transplante renal**

No Brasil, foi realizado o mapeamento genético de alguns farmacogenes relacionados ao CYP450, que são capazes de influenciar a resposta aos medicamentos. Suarez Kurtz (2018; 2014) fizeram um levantamento dos polimorfismos no gene *CYP3A5* e sua distribuição genotípica nas diferentes regiões brasileiras correlacionado a raça/etnia, incluindo também os genótipos relacionados ao alelo \*6 e \*7, importantes para o contexto nacional (SUAREZ KURTZ *et al.*, 2018; 2014). Bonifaz- Pena (2014) quando analisaram a população brasileira e mexicana, demonstraram maior porcentagem do genótipo \*1/\*1, correspondendo a aproximadamente 21% da população branca, 33% dos pardos e 35,4% dos pretos. Para a variante \*3 de *CYP3A5* esse percentual correspondeu a aproximadamente 75,6% dos brancos, 62,7% dos pardos e 54% dos pretos (BONIFAZ-PEÑA *et al.*, 2014).

Um dos primeiros estudos brasileiros publicados sobre a influência da farmacogenética no transplante renal foi publicado por Santoro (2011), concluindo que o ajuste da dose inicial a partir da caracterização de *CYP3A5*\*3, \*6 e \*7 seria interessante no contexto da prática clínica para pacientes em uso de tacrolimo e ciclosporina. Cusinato (2014) , concluíram que a influência dos polimorfismos de *CYP3A5* não pode ser considerada unicamente, pois as variações no gene *ABCB1* também seria coresponsáveis por influenciar na disposição plasmática de tacrolimo



(CUSINATO *et al.*, 2014; SANTORO *et al.*, 2011).

Salgado (2017), analisaram a variante *PPP3CA* c.249G>A nos desfechos clínicos de 148 brasileiros transplantados renais após 90 dias de cirurgia, demonstrando que esse polimorfismo não influencia na exposição precoce de tacrolimo, nos níveis de ureia, creatina, glicose e contagem de hemácias, como também não tem efeito cumulativo na incidência de rejeição aguda ou função tardia de enxerto (SALGADO *et al.*, 2017). Tamashiro (2017) publicaram um estudo exploratório e prospectivo com 46 pacientes transplantados renais, sendo monitorados entre o 3º e o 24º mês pós-cirurgia, em uso de sirolimo e tacrolimo, genotipados para *CYP3A4* rs2242480 (g.20230G>A), *CYP3A5* rs15524 (g.31611C>T), *CYP2C8* rs10509681 (c.1196A>G), *ABCB1* rs1045642 (c.3435C>T), rs 1128503 (c.1236C>T), e rs 2032582 (c.2677G>T/A). Os resultados dessa pesquisa mostraram que nos pacientes (n=21) em uso de tacrolimo, os carregadores do alelo *CYP3A4* (rs 2242480) apresentam menor relação concentração/dose. Dessa forma, os autores concluíram que *CYP3A4* rs 2242480 e *CYP3A5* (rs 15524) são responsáveis por mudanças significativas na relação concentração/dose em diferentes tempos pós-transplante (TAMASHIRO *et al.*, 2017; SALGADO *et al.*, 2017). Everton (2019), avaliou a influência dos polimorfismos nos genes *CYP3A5*, *PPARA* e *POR* na farmacocinética do tacrolimo, nefrotoxicidade e disfunção do enxerto, identificando o papel principal do polimorfismo no gene *CYP3A5* e não evidenciando significância estatística com os demais SNPs (EVERTON, 2019). Genvigir (2020; 2017;2016) publicaram resultados também sobre a influência de *ABCB1* na concentração/dose do tacrolimo após 30 dias de transplante renal. Recentemente, este grupo estudou as variantes em *CYP2C8*, *CYP2J2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *POR*, *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLCO1B1* e *SLCO2B1*, concluindo que *CYP3A5*\*3 está associada a um aumento precoce da exposição ao tacrolimo e que a *CYP2C8*\*3 encontrada nos doadores vivos parecer ter um efeito protetor evitando o desenvolvimento da função tardia do enxerto nos transplantados renais (GENVIGIR *et al.*, 2020; 2017; 2016).

Os estudos farmacogenéticos no contexto brasileiro idealizados por Suarez Kurtz (2014) embasaram a criação, em 2003, da Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN) com o objetivo de promover e coordenar projetos nesta área, sendo uma iniciativa de pesquisadores brasileiros (REFAGEN, 2021).

A determinação dos polimorfismos genéticos no paciente transplantado renal em uso

de tacrolimo é uma estratégia adicional importante, porém não abarca todas as variáveis clínicas e comportamentais relacionadas ao sucesso da terapêutica. Nesse sentido, incorporar essa ferramenta em serviços clínicos mais abrangentes, com o gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM) pode trazer mais benefícios clínicos (HAGA *et al.*, 2015; STRATA, 2012).

### **1.6. Da farmácia clínica ao cuidado farmacêutico: aspectos históricos e conceituais**

A responsabilidade do farmacêutico no acompanhamento do paciente transplantado renal está inserida nas atividades da farmácia clínica, definida como uma disciplina em que os farmacêuticos prestam atendimento/cuidado ao paciente, objetivando otimizar a terapia medicamentosa, melhorando a qualidade de vida, por meio de ações para promoção de saúde e bem estar, prevenção de doenças, embasando suas condutas em evidências terapêuticas disponíveis (AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, 2018; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

A prática da farmácia clínica, foi desenvolvida primeiramente no âmbito hospitalar nos Estados Unidos, sendo que o primeiro programa educacional de Farmácia Clínica foi idealizado na Universidade de Iowa por William Tester e Jerry Black, em 1964 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019). As atividades clínicas dos farmacêuticos com pacientes transplantados datam de 1976, sendo relacionadas ao monitoramento de doses e instrução sobre a terapia imunossupressora, ressaltando que farmacêutico deve ser um membro ativo da equipe de transplantes renais (MITCHELL, 1976).

As atividades realizadas por farmacêuticos em pacientes transplantados renais e descritas por Michel, incluíam em primeiro momento, a visita a beira de leito com a equipe médica, para a definição de condutas terapêuticas conjuntas (PEREIRA e FREITAS, 2008; MITCHELL, 1976).

A demanda por farmacêutico para a área de transplantes aumentou significativamente, o que levou o Colégio Americano de Farmacêuticos Clínicos /Rede de Pesquisa e Prática de Transplantes/ Imunologia e a Sociedade Americana de Transplantes a publicarem as atividades e responsabilidades deste profissional:

- Exercer exclusivamente cuidados clínicos em pacientes transplantados,
- Assistir diariamente e fazer a evolução prospectiva da farmacoterapia

do paciente,

- Coordenar o desenvolvimento e a implementação dos protocolos terapêuticos assegurando a adesão ao tratamento e medindo os resultados,
- Educar os profissionais e os integrantes da equipe multiprofissional de transplantes,
- Instituir a conciliação medicamentosa e o gerenciamento da terapia medicamentosa (ALLOWAY *et al*, 2011).

Chisholm (2016) descreveram a experiência do farmacêutico clínico no acompanhamento de pacientes transplantados renais, principalmente na adesão aos imunossupressores. Os autores observaram que o benefício da atuação farmacêutica na adesão medicamentosa se manteve em 75% dos pacientes do grupo da intervenção farmacêutica se comparado ao controle, mesmo após um ano de acompanhamento (CHISHOLM-BURNS *et al.*, 2016).

Também são descritos outros serviços clínicos como recomendações farmacêuticas direcionadas aos pacientes e prescritores, educação ou aconselhamento ao transplantado renal, revisão e otimização da terapia medicamentosa e conciliação dos medicamentos. Os desfechos clínicos analisados após a intervenção farmacêutica se referiram à melhora da função renal, normalização do colesterol total e nos níveis glicêmicos, intervenções aceitas pelos médicos em relação a ajuste de dose, descontinuação de medicamentos e sobre o regime medicamentoso utilizado (YANG *et al.*, 2019; SAM *et al.*, 2018; JOOST *et al.* 2014). Todavia, nessa época, os pesquisadores americanos já reforçavam a necessidade de capacitação dos farmacêuticos para essa atuação além de mais investimentos em projetos de acompanhamento clínico, sugerindo um estágio curricular de cinco semanas no ambulatório de transplantes de órgãos sólidos. Nesse processo, os futuros farmacêuticos aprenderiam a revisar o regime terapêutico, inserir-se como profissional na equipe multidisciplinar e propor orientações clínicas com o aval do preceptor (SAM *et al.*, 2018; CHISHOLM-BURNS *et al.*, 2016; JOOST *et al.*,2014).

Na América Latina, o conceito de farmácia clínica e a transformações da profissão com orientações voltadas para o atendimento ao paciente, geraram um crise de identidade nos farmacêuticos até 1990. Enquanto isso, novos pesquisadores já alertavam para que o foco que outrora se relacionava ao medicamento fosse

deslocado para o paciente como um todo, conforme descreve Brodie (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019; BRODIE, 1980, 1968).

Na tentativa de resolver essa crise, muitas discussões ocorreram ao longo do tempo, e, diversos pesquisadores se debruçavam para definir um conceito mais abrangente, e atender uma demanda social e latente relacionada ao uso de medicamentos, como propõe o conceito de *Pharmaceutical Care*, definido em (1990, p.539) por Hepler e Strand como:

Provisão responsável da terapia medicamentosa com o propósito de alcançar resultados definidos e mensuráveis relacionados à cura da doença, eliminação ou redução dos sintomas, diminuição da progressão da doença e prevenção de novos agravos.

A utilização do termo *Pharmaceutical Care* e a publicação desse artigo foi um marco para a classe profissional, pois evidenciava a participação do farmacêutico enquanto profissional de saúde no cuidado ao paciente, sendo reafirmado na Declaração de Tóquio, em 1993, como uma prática profissional em que o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019; HEPLER AND STRAND, 1990).

No Brasil, a origem da Farmácia Clínica está ligada aos professores José Aleixo Prates e Silva, Tarcísio José Palhano, Lúcia de Araújo Costa (Lúcia Noblat) e Ivonete Batista de Araújo, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019).

Entretanto, ainda há muitas discussões em torno dos conceitos de Farmácia Clínica e Cuidado Farmacêutico (correta tradução para o português do termo "*Pharmaceutical Care*"). Assim, em 2008, o "*American College of Clinical Pharmacy (ACCP)*", em uma definição abreviada, descreveu a Farmácia Clínica como a área da Farmácia relacionada à ciência e prática do uso racional de medicamentos, afirmando que a prática da Farmácia Clínica engloba a filosofia do Cuidado Farmacêutico (AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, 2008). De acordo com Hepler (2010), a definição de Cuidado Farmacêutico foi criada como uma extensão da Farmácia Clínica, não havendo a intenção de substituí-la. No entanto, ainda há a interpretação errônea de que ambas são dissociadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019, HEPLER, 2010).

No Brasil, o termo Atenção Farmacêutica foi adotado em 2002 e oficializado a partir de discussões entre Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Organização

Mundial de Saúde (OMS), MS, entre outras entidades clínicas e especialistas da área, resultando no documento de Proposta de Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, definida como:

“Um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades biopsicosociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde.” (OPAS – Proposta de Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, 2002).

Entretanto, houve interpretação equivocada ao termo “atenção farmacêutica” pelos pesquisadores brasileiros, pois enquanto alguns a classificavam como uma prática ou a comparavam com os serviços de assistência farmacêutica, outros a vinculavam a uma filosofia profissional (OLIVEIRA, 2011; PEREIRA e FREITAS; CARE *et al.*, 2007; CIPOLLE *et al.*, 2004).

Com o propósito de padronizar os termos e incentivar a participação do farmacêutico brasileiro no cuidado clínico, em 2013, foi publicada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), a resolução nº 585, que descreve as atribuições clínicas do farmacêutico e a Lei nº 13.021/2014, redefinindo a farmácia como um estabelecimento de saúde para fornecer assistência farmacêutica, cuidados em saúde, orientação em saúde, individual e coletiva, dispensação de medicamentos, cosméticos e outros produtos farmacêuticos relacionados (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013; BRASIL, 2014a).

Paralelo a isso, as atribuições clínicas do farmacêutico no acompanhamento de pacientes transplantados renais foi formalizada pela publicação da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 712/2014 que aprovou o PCDT de Imunossupressão no Transplante Renal (BRASIL, 2014b). A responsabilidade desse profissional seria a entrevista farmacoterapêutica inicial para orientar os pacientes sobre a utilização dos imunossupressores, sendo que a dispensação desses medicamentos estaria condicionada a monitorização clínica e, se houvesse algum problema decorrente da farmacoterapia, esse processo não ocorreria (BRASIL, 2014b). Em 2021, essa portaria

foi revogada, com a publicação do novo protocolo de imunossupressão renal, conforme Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 1 de 05 de janeiro de 2021, porém não contemplando as atividades da clínica farmacêutica no acompanhamento desses pacientes (BRASIL, 2021;2014b).

Destaca-se ao longo da última década, a atuação clínica dos farmacêuticos brasileiros em hospitais, ambulatórios, unidades de saúde (atenção primária) e farmácias comunitárias, públicas e privadas, além das ações provenientes do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF/MS), em especial, sobre a realização de um projeto piloto de implantação do cuidado farmacêutico em unidades básicas de saúde no município de Curitiba, o que deu origem à publicação de quatro volumes sobre o Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica (BRASIL, 2015).

A partir dessa publicação, o termo Cuidado Farmacêutico substituiu o termo “atenção farmacêutica” no âmbito do MS, sendo conceituado como:

Conjunto de ações e serviços desenvolvidos no âmbito do SUS que inclui a educação em saúde e usuário, atividades de promoção da saúde de caráter geral e de ações de promoção do uso racional de medicamentos, com o desenvolvimento de atividades clínico- assistenciais e técnico-pedagógicas (BRASIL, 2015).

Em 2016, o CFF, considerando os preceitos de valorização da atuação clínica farmacêutica e da falta de harmonia na designação de termos sobre essa temática dentro do país, elaborou o documento intitulado “*Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual*” como um referencial para os profissionais (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Atualmente, o termo cuidado farmacêutico é mais aceito e abrangente no contexto de saúde pública brasileira, sendo conceituado como:

Conjunto de ações e serviços realizados pelo profissional farmacêutico levando em consideração as concepções do indivíduo, família, comunidade e equipe de saúde, com foco na prevenção e resolução de problemas de saúde, além da sua promoção, proteção, prevenção de danos e recuperação, incluindo não só a dimensão clínica assistencial, como também a técnico-pedagógica do trabalho em saúde (BRASIL, 2020d).

Nesse sentido, o MS está capacitando farmacêuticos, por meio da aplicação do método clínico, na atenção básica/primária em saúde, com a publicação da coleção “Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica: aplicação do método clínico”. Destaca-se

que esse conteúdo, apesar de ser direcionado a atenção primária, também pode ser utilizado no contexto ambulatorial e hospitalar, pois o método clínico centrado na pessoa é a base de qualquer serviço clínico profissional (BRASIL, 2020d).

Destacam outros marcos históricos sobre a farmácia clínica no contexto nacional como a publicação da Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do Curso de Graduação em Farmácia – Resolução 06/2017, criação da área relacionada à Farmácia Clínica pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação no Brasil (Capes), e o credenciamento de hospitais pela Organização Nacional de Acreditação (ONA), o que motivou diversos hospitais brasileiros a contratar farmacêuticos com formação em Farmácia Clínica, além do I Encontro Nacional de Educadores em Farmácia Clínica (I ENEFC, Gramado, 2015), e a criação da Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (FELDMAN, GATTO, CUNHA, 2005, CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2017, SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA, 2019; BRASIL, 2017). Em 2022, foi publicado também o Relatório do I Encontro dos Gestores Estaduais do Cuidado Farmacêutico com o objetivo de conhecer e discutir as diferentes realidades, barreiras e potencialidades locais, assim como levantar subsídios e elaborar estratégias para a implantação, a implementação e a consolidação de serviços de cuidado farmacêutico.(BRASIL,2022).

### **1.6.1- Serviços clínicos providos pelo farmacêutico**

Observa-se que, ao longo dos anos e com as diferentes concepções determinadas pelos países, novos conceitos, abrangências e responsabilidades foram surgindo para denominar as atividades dentro do serviço clínico farmacêutico.

Além disso, observa-se que o cuidado farmacêutico foi idealizado no Brasil sob a ótica de domínios/dimensões, constando os serviços clínicos associados. Nesse sentido, os serviços técnico/clínico assistenciais englobariam a dispensação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, monitorização terapêutica de medicamentos, (re)conciliação medicamentosa, rastreamento em saúde e acompanhamento farmacoterapêutico (BRASIL, 2020d).

Sendo assim, os serviços técnico/clínico assistenciais de relevância para esse trabalho são:

- **Revisão da farmacoterapia:** serviço pelo qual o farmacêutico faz uma análise estruturada e crítica sobre os medicamentos utilizados pelo paciente, com os objetivos de minimizar a ocorrência de problemas relacionados à farmacoterapia, melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos, bem como reduzir o desperdício de recursos (CONSELHO NACIONAL DAS SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE, 2020; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).
- **Farmacovigilância:** consiste da ciência e das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos tradicionais e complementares, produtos fitoterápicos, hemoterápicos; produtos biológicos, produtos para a saúde e vacinas (CONSELHO NACIONAL DAS SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE, 2020; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).
- **Monitorização terapêutica de medicamentos:** serviço que compreende a mensuração e a interpretação dos níveis séricos de fármacos, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras (CONSELHO NACIONAL DAS SECRETARIAS MUNICIPAIS DE SAÚDE, 2020; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).
- **Acompanhamento farmacoterapêutico:** serviço pelo qual o farmacêutico realiza o gerenciamento da farmacoterapia, por meio da análise das condições de saúde, dos fatores de risco e do tratamento do paciente, da implantação de um conjunto de intervenções gerenciais, educacionais e do acompanhamento do paciente, com o objetivo principal de prevenir e resolver problemas da farmacoterapia, a fim de alcançar bons resultados clínicos, reduzir os riscos, e contribuir para a melhoria da eficiência e da qualidade. Termos relacionados: seguimento farmacoterapêutico, gestão da terapêutica, gestão da farmacoterapia, gerenciamento da terapia medicamentosa, manejo da farmacoterapia, serviço de gerenciamento integral da farmacoterapia, manejo da farmacoterapia, *medicines management*, *pharmacotheapeutic follow up*, *medication management*, *drug therapy management*, *seguimento farmacoterapêutico* (CONSELHO NACIONAL DAS SECRETARIAS



MUNICIPAIS DE SAÚDE,2020; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

No Canadá, o termo relacionado ao acompanhamento farmacoterapêutico é denominado de “*medication management*” sendo conceituado como um gerenciamento que envolve os cuidados centrados no paciente para otimizar a segurança, efetividade e uso apropriado dos medicamentos conforme definido pela *Canadian Pharmacist Association* (CPhA). Essa instituição também preconiza as responsabilidades do farmacêutico nesse serviço como a assistência ao paciente no que se refere às necessidades do medicamento, formulação e implementação do plano de cuidados para prevenir ou resolver problemas relacionados a medicamentos, recomendação para ajustes de doses e colaboração com a comunidade e demais profissionais de saúde em parceria com os pacientes (CANADIAN PHARMACIST ASSOCIATION, 2021; AUSTIN, 2017).

No Reino Unido, o termo é descrito como “*medicines management*” conceituado pela *UK’s Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) no uso clínico, seguro e custo efetivo dos medicamentos para obter o máximo benefício, ao mesmo tempo em que minimizam os potenciais danos. Alguns serviços clínicos são descritos e pactuados entre farmacêuticos e enfermeiros, como é a otimização de medicamentos. Para a *Royal Pharmaceutical Society* (RPS) são descritos os seguintes atividades englobadas no termo Cuidado Farmacêutico : checagem clínica, aconselhamento terapêutico para pacientes, adesão medicamentosa, revisão da terapia, transferência de cuidados, entre outros (ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY, 2020; AUSTIN, 2017).

Nos Estados Unidos, o termo “*medication therapy management (MTM)*” foi cunhado em resposta as determinações da Lei de Modernização e Melhorias da Prescrição Medicamentosa apresentado em 2003. Sendo assim, a Associação de Farmacêuticos Americanos facilitou esse processo na medida em que descreveu as responsabilidades do farmacêutico para o desenvolvimento do MTM na Parte D do sistema *Medicare*. Dessa forma, alguns esclarecimentos foram necessários como sendo o MTM um serviço que otimiza os resultados terapêuticos de forma individual, que a atividade era independente da provisão dos produtos e que seria uma ampla gama de ações do farmacêutico licenciado como de outros profissionais de saúde, dentro do escopo da prática. Ainda ressaltavam que as necessidades dos pacientes

seriam atendidas mediante a formulação do plano de tratamento, monitorização da resposta do paciente a terapia, incluindo padrões de segurança e efetividade, possibilidade de oferecer educação verbal além de resolver e prevenir os problemas relacionados a medicamentos (AMERICAN PHARMACIST ASSOCIATION, 2021). O serviço de GTM tem como propósito resolver questões relacionadas à polifarmácia, prevenir eventos adversos, otimizar a adesão medicamentosa e o uso racional dos medicamentos. Para tanto, são ofertados dentro desse contexto, as atividades referentes à revisão da terapia medicamentosa, consultas farmacoterapêuticas, manejo de doenças crônicas, técnicas de imunização, atividades de saúde pública e bem-estar, gerenciamento dos anticoagulantes e aplicações farmacogenômicas (AMERICAN PHARMACIST ASSOCIATION, 2021; 2008 ;VISWANATHAN *et al.*, 2014).

Ressalta-se que o GTM de forma geral é conhecido pelo termo *Comprehensive Medication Management* (CMM) sendo um processo de atendimento ao paciente fornecido por farmacêuticos clínicos em ambientes de atenção primária, secundária e terciária (TRIPICCHIO *et al.*, 2020).

No Brasil, alguns estudos sobre as atividades clínicas direcionadas aos pacientes transplantados renais surgiram a partir de 2013. No estudo de Martins (2015), foi demonstrado os desfechos clínicos encontrados após o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes transplantados renais, realizado no Ambulatório do Serviço de Transplante Renal de um Hospital Universitário no período de janeiro a dezembro/2013 (MARTINS, 2015). Gnatta (2019) também descreveu a atuação clínica do farmacêutico, especialmente em relação à adesão à terapia imunossupressora, concluindo que os pacientes que receberam os cuidados do farmacêutico pesquisador juntamente com o atendimento clínico de rotina mostraram uma melhora significativa da adesão ao tratamento por meio de autorrelato (GNATTA, 2019; MARTINS, 2015).

Pinheiro (2019) publicaram os resultados de um estudo transversal realizado na Unidade de Farmácia Clínica de um Hospital Universitário em Fortaleza, Brasil, no qual foram descritas 1.241 recomendações farmacêuticas envolvendo 325 pacientes e 1.466 medicamentos demonstrando que esse processo pode contribuir para a redução de resultados negativos associados aos medicamentos e aumentar a segurança do paciente (PINHEIRO *et al.*, 2019).

### 1.6.1.1- Métodos de acompanhamento farmacoterapêutico

Independente do termo utilizado para acompanhamento farmacoterapêutico, é imprescindível adotar alguns preceitos básicos que englobam a avaliação do paciente, análise da farmacoterapia, estabelecimento de plano de cuidados e monitoramento. Além disso, para garantir uma prática clínica sustentável ao longo do tempo, o farmacêutico necessita desenvolver competências que subsidiem sua atuação, como habilidades de comunicação, visão integral do usuário, adoção de um método clínico universal e, sobretudo, de um sistema eficiente de organização e registro do paciente. (BRASIL, 2020d).

Outro ponto importante é que o método clínico deve ser centrado na pessoa, a fim de explorar a saúde, a doença e a experiência da doença, entendendo a pessoa como um todo para em seguida traçar um plano compartilhado a partir dos problemas detectados a fim de fortalecer a relação profissional e paciente. Esses quatro componentes são a base do Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) que foi descrito na capacitação do cuidado farmacêutico na atenção básica, proposto pelo MS (BRASIL, 2020d).

Um dos métodos utilizados para o acompanhamento farmacoterapêutico é *Therapeutic Outcomes Monitoring* (TOM), que tem o propósito de auxiliar os farmacêuticos que trabalham na farmácia comunitária nos Estados Unidos e compreende uma derivação do PWDT com base nos achados de Lary Weed (WEED, 1968). O método Dader, desenvolvido pelo Grupo de Investigação em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada (Espanha) também possui os mesmos propósitos que o PWDT, porém existem vantagens em relação à facilidade para coleta de dados mediante a utilização de um formulário estruturado, bem como na interpretação e aprendizagem dos profissionais (DADER, 2008; MACHUCA, FERNANDÉZ-LLIMÓS e DADER, 2003).

O método PWDT foi desenvolvido por Strand e colaboradores na década de 90, também com o intuito de otimizar o trabalho dos farmacêuticos nas farmácias comunitárias, sendo aplicável no atendimento de qualquer usuário/paciente. Conforme descreve Cipolle, Strand e Morley (2004), o método possui sete etapas: coleta e interpretação das informações, identificação dos PRM, elaboração dos objetivos terapêuticos, detalhamento das alternativas terapêuticas disponíveis,

seleção da terapia personalizada, implementação da decisão e delineamento do plano de monitorização. Em 2004, o PWDT foi renomeado para PW após a publicação do livro *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide* (CIPOLLE, STRAND E MORLEY, 2004). Utilizando o método PW, o serviço de GTM, se desenvolverá mediante uma sequência de etapas que se inicia na consulta com o farmacêutico (OLIVEIRA, 2011; CIPOLLE e STRAND, 2004).

Considerando então, os preceitos do cuidado centrado no paciente, o farmacêutico deve iniciar a consulta de forma acolhedora com o intuito de explorar todas as necessidades farmacoterapêuticas do indivíduo. Independente do método clínico empregado, alguns pontos em comum são descritos abaixo:

- Coleta dos dados subjetivos – queixa principal/motivo da consulta, levantamento dos dados socioeconômicos, hábitos de vida, história social e familiar, problemas de saúde e história médica pregressa, histórico de uso e experiência subjetiva com o uso de medicamentos;

- Dados objetivos – documentos impressos ou digitais relacionados aos problemas de saúde atuais, tratamento atual, exames físicos e laboratoriais. Sobre as doenças atuais é importante registrar o responsável pelo diagnóstico, início ou tempo da doença e se está controlada. Em relação ao tratamento atual, podem-se obter essas informações no prontuário, prescrição médica e na entrevista com o paciente. Deve-se atentar também para o uso de medicamentos sem prescrição médica além de outras terapias (aromaterapia, chás, preparações, remédios caseiros);

- Avaliação/"estado da situação" – refere-se às conclusões sobre as necessidades do paciente, particularmente àquelas relacionadas à farmacoterapia, a partir das análises das informações subjetivas e objetivas obtidas nas etapas anteriores. Toda essa avaliação sistemática de dados do usuário, sobretudo das condições clínicas e da farmacoterapia, é feita com base nas melhores evidências científicas disponíveis e nas demandas de cada paciente. É nesta etapa que se identificam os problemas relacionados aos medicamentos (PRM). Constitui uma ferramenta necessária do raciocínio clínico, pois com base nesse levantamento é que será possível traçar um plano terapêutico, elencando, inclusive, as prioridades das intervenções (BRASIL, 2020d).

- Plano de cuidado – consideram-se prioritariamente os critérios mínimos para essa ação como a acessibilidade, exequibilidade, efetividade/custo efetividade,

aceitabilidade, segurança e equidade. Em seguida, avalia-se dentro do plano de cuidado, ações que serão direcionadas ao paciente e a equipe profissional e como essas serão desenvolvidas (BRASIL, 2020 b,d).

Em 2004, Cipolle, Strand e Morley, 2004 conceituaram o PRM como:

PRM são eventos indesejáveis experimentados pelo paciente, ou de risco de experimentar, relacionados ao uso de medicamento e que interfere no alcance dos objetivos terapêuticos desejáveis. (CIPOLLE, STRAND E MORLEY, 2004).

Os PRM foram classificados por Cipolle, Strand e Morley, 2004 conforme descrito no Quadro 4.

**Quadro 4- Classificação dos PRM**

<b>Problema Relacionado ao uso de medicamento</b>	<b>Classificação</b>
Indicação	1- Medicamento desnecessário 2- Necessita de medicamento adicional
Efetividade	3- Necessita medicamento / produto diferente 4- Dose muito baixa
Segurança	5- Reação adversa ao medicamento 6- Dose alta
Conveniência	7- Paciente prefere não tomar o medicamento

Fonte: Adaptado Cipolle, Strand e Morley, 2004.

A partir dos fundamentos descritos anteriormente é importante avaliar os PRM considerando os objetivos e metas estabelecidos para o paciente, quais são as estratégias para alcançá-las, como monitorizar os resultados clínicos almejados (sinais e sintomas, exames laboratoriais, dentre outros), quais intervenções são cabíveis e como organizá-las conforme a prioridade da situação apresentada.

## 2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O paciente transplantado renal, potencialmente imunocomprometido, é um indivíduo que demanda cuidados clínicos, medicamentosos e humanizados de forma contínua para enfrentar um tratamento para o resto da vida (BRASIL,2021;2020;2014).

Nesse contexto, é preciso prevenir a ocorrência dos desfechos clínicos negativos, como a disfunção tardia do enxerto e as rejeições agudas e crônicas que impactam na qualidade de vida e na sobrevida do enxerto e do paciente (NAIK,2021; KELLUM *et al.*,2012).

Para que a terapia imunossupressora seja indicada/necessária, efetiva, segura e conveniente é fundamental monitorar adequadamente os medicamentos utilizados e acompanhar clinicamente o paciente (BRASIL,2021a; OLIVEIRA, 2011).

O tacrolimo, apesar de sua efetividade clínica comprovada, possui uma limitação importante devido ao seu intervalo terapêutico estreito (BRASIL, 2021a; ANDREU *et al.*, 2017).

Observa-se, ao longo dos anos, um crescente interesse na farmacogenética do tacrolimo principalmente após a publicação das recomendações de dose inicial no transplantado renal a partir da caracterização dos polimorfismos em CYP3A5 que fomentaram o desenvolvimento de estudos clínicos (ANUTRAKULCHAI *et al.*, 2019; SHUKER *et al.*, 2016; BIRDWELL, 2015).

Sendo assim é interessante lançar mão da caracterização genotípica para a tomada de decisão clínica, considerando também as demais variáveis que influenciam na efetividade e segurança da terapia imunossupressora, pois é sabido que o paciente transplantado renal utiliza outros medicamentos para o tratamento de comorbidades (REIS *et al.*, 2022; de OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Nesse sentido, é plausível considerar a integração da farmacogenética em serviços clínicos mais abrangentes, como o gerenciamento da terapia medicamentosa/acompanhamento farmacoterapêutico, que abordará o paciente de forma holística e humanizada (AMERICAN PHARMACIST ASSOCIATION, 2021).

A partir dos resultados farmacogenéticos encontrados, o farmacêutico tomará decisões que visem à adequação da dose inicial, a substituição de medicamentos que possuem a mesma via de metabolização, entre outras possibilidades.

Portanto, a possibilidade da utilização de testes farmacogenéticos para otimizar o acompanhamento farmacoterapêutico/GTM é plausível, na medida em que identificaria o perfil do paciente relacionado ao seu fenótipo metabolizador que poderia influenciar nos objetivos terapêuticos relacionados à efetividade e segurança, principalmente. Considerando também os dados subjetivos do paciente, com atenção também para a farmacoterapia concomitante, será possível traçar um plano ainda mais personalizado.

Enquanto a farmacogenética está contemplada dentro da medicina da precisão, o acompanhamento farmacoterapêutico/GTM também propõe uma abordagem personalizada, configurando assim duas estratégias com objetivos convergentes e podem ser desenvolvidas simultaneamente.

Ressalta-se que até o presente momento, não houve publicação de estudos que abordassem a integração de testes farmacogenéticos para otimizar a farmacoterapia do tacrolimo no acompanhamento farmacoterapêutico de transplantados renais no Brasil.

### 3. OBJETIVOS

Utilizar a farmacogenética do tacrolimo no gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes transplataados renais.

#### 3.1- Objetivos específicos

- ✓ Fazer um levantamento dos polimorfismos que influenciam na farmacocinética do tacrolimo.
- ✓ Genotipar os polimorfismos de CYP3A5(\*1/\*3/\*6/\*7) nos pacientes, bem como associar esses dados com variáveis farmacocinéticas.
- ✓ Verificar a influência dos polimorfismos na dose e concentração plasmática do tacrolimo em pacientes transplantados de rim atendidos em um ambulatório de Belo Horizonte, Brasil.
- ✓ Analisar os resultados do GTM de modo integrado ao genótipo e fenótipo dos pacientes para o CYP3A5.



## 4. MÉTODOS

A presente tese foi desenvolvida em 2 etapas.

### **Etapa I: Revisão Sistemática**

Considerando os diversos polimorfismos já descritos na literatura, com resultados controversos e divergentes que alteram a farmacocinética do tacrolimo, a presente revisão sistemática teve como objetivo explorar essa temática.

Para tanto, considerou o acrônimo PECO, conforme descrito a seguir:

- P - pacientes transplantados renais;
- E - polimorfismos / farmacogenética/ farmacogenômica;
- C - sem intervenção;
- O (desfechos) – parâmetros farmacocinéticos iniciais, concentração plasmática do tacrolimo, rejeição aguda, rejeição crônica e função tardia do enxerto.

Revisão sistemática com registro número CRD42017057535 no *Internacional Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). A estratégia de busca foi executada em março de 2022, em três bases de dados, MEDLINE (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), and *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

A estratégia de busca contemplou os termos MESH e entretermos e o resultado final consta abaixo:

("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR Polymorphisms, Genetic OR Genetic Polymorphism OR Genetic Polymorphisms OR Gene Polymorphism OR Gene Polymorphisms OR Polymorphism, Gene OR Polymorphisms, Gene OR Polymorphism (Genetics) OR Polymorphisms (Genetics)) AND ("Tacrolimus"[Mesh] OR Prograf OR prograf OR FR-900506 OR FR 900506 OR FR900506 OR Anhydrous Tacrolimus OR Tacrolimus, Anhydrous OR Tacrolimus Anhydrous OR Anhydrous, Tacrolimus OR FK-506 OR FK 506 OR FK506)) AND ("Kidney Transplantation"[Mesh] OR Renal Transplantation OR Renal Transplantations OR Transplantations, Renal OR Transplantation, Renal OR Grafting, Kidney OR Kidney Grafting OR Transplantation, Kidney OR Kidney Transplantations OR Transplantations, Kidney)".

Os critérios de inclusão foram: estudos com pacientes acima de 18 anos, em uso de tacrolimo na sua forma de liberação rápida ou prolongada, que apresentaram dados dos polimorfismos que influenciavam na farmacocinética do tacrolimo. Pacientes pediátricos, retransplantados, que relataram interações do tacrolimo com outros medicamentos ou produtos naturais, foram excluídos da revisão sistemática.

Os principais desfechos de efetividade avaliados foram a obtenção dos parâmetros farmacocinéticos almejados, concentração plasmática pré-determinada de tacrolimo a partir da caracterização genotípica do SNP avaliado, enquanto os desfechos de segurança se relacionavam ao desenvolvimento de eventos adversos, de função tardia do enxerto, rejeição aguda e crônica.

## **Etapa II: Integração da Farmacogenética ao GTM**

O objetivo desse estudo foi avaliar a viabilidade da integração da farmacogenética do tacrolimo, por meio da identificação dos polimorfismos de CYP3A5 (alelo \*3, \*6 e \*7) e analisá-los na perspectiva de identificação de problemas relacionados a medicamentos (PRM).

### **Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional descritivo realizado no ambulatório de transplantes de um hospital de grande porte no município de Belo Horizonte. Essa instituição hospitalar, conta com a assistência de médicos nefrologistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, psicólogo, nutricionista e assistente social. O farmacêutico faz a orientação do paciente transplantado sobre o uso dos medicamentos somente na alta hospitalar, em consulta única, não fazendo parte da equipe multidisciplinar que acompanha regularmente os pacientes no ambulatório após a instituição da terapia de imunossupressão de manutenção.

A pesquisa foi realizada entre novembro de 2016 a agosto de 2018. Mensalmente, era disponibilizada pelas enfermeiras do ambulatório, uma lista com os pacientes que foram submetidos ao transplante de rim nos últimos 18 meses até a data da inclusão no estudo. A partir dessa lista, foram realizados os agendamentos das consultas farmacêuticas com os pacientes para convite e posterior captação para o estudo.

Os pacientes incluídos na pesquisa foram de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, em uso de tacrolimo, com no mínimo uma semana e máximo de 18 meses pós-transplante renal na data do estudo conforme descrito por Pallet (2016) (PALLET

*et al.*,2016). Foram excluídos os pacientes com transplante duplo, retransplantados, com diagnóstico de doença hepática avançada, tais como cirrose, hepatites virais ou medicamentosas, ou que declararam fazer uso crônico de álcool (PALLET *et al.*,2016).Os pacientes foram incluídos de forma aleatória randomizada nos grupos GTM e controle.

### **Gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM)/acompanhamento farmacoterapêutico**

O método proposto para realizar o GTM foi o PW. Para o registro das consultas, foi utilizado o formulário desenvolvido pelos profissionais e professores do Centro de Estudos em Atenção Farmacêutica da UFMG (CEAF-UFMG) baseado na literatura (CIPOLLE *et al.*, 2012; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2011).

As consultas foram realizadas de forma individualizada, em sala privativa, nos mesmos dias dos atendimentos dos pacientes no ambulatório. Foram realizadas no mínimo três consultas farmacêuticas por paciente, utilizando também a possibilidade via contato telefônico, quando necessário. A duração da primeira consulta foi de aproximadamente 60 minutos, enquanto que as consultas de acompanhamento variaram entre 20 a 30 minutos. As duas farmacêuticas responsáveis pelos atendimentos foram capacitadas no método empregado e já possuíam experiência em atendimentos farmacêuticos.

Na primeira consulta, uma das farmacêuticas fazia a acolhida do paciente e/ou responsável para a avaliação inicial, cujo objetivo era obter o máximo de informações clínicas e comportamentais a fim de facilitar a interpretação do estado clínico do paciente e ajudar na determinação das necessidades farmacoterapêuticas. Foram investigadas a presença de comorbidades e número de medicamentos prescritos.

Após essa análise global com o paciente e seu cuidador (quando presente), foi verificada a presença de PRM conforme classificação de indicação, efetividade, segurança e conveniência (CIPOLLE *et al.*, 2012).

### **Análise genética**

Para a análise farmacogenética do tacrolimo, foram coletados 5 mL de sangue total em tubos de EDTA no dia da consulta médica pós transplante, para a extração do DNA genômico. O DNA foi extraído conforme instruções do Kit de Extração Min Spin Plus do fabricante BioPur®. A discriminação alélica para os diferentes SNP's

CYP3A5\*3 (rs776746 - C\_\_26201809\_30), CYP3A5\*6 (rs 10264272 -C 30203950\_10) e CYP 3A5\*7 (rs 41303343 - C\_32287188\_10) foi realizada no equipamento de PCR em tempo real (StepOne®), utilizando a TaqMan™ Universal Master Mix II® (Thermo Fisher), seguindo a recomendação do fabricante. As amostras controle foram inseridas em todas as corridas.

Indivíduos com pelo menos um alelo funcional \*1 foram considerados expressores e aqueles que não o possuíam foram classificados como não expressores e posteriormente, foram classificados em metabolizadores extensivos, intermediários e pobres (BIRDWELL *et al.*, 2015).

### **Coleta de dados e variáveis estudadas**

Os dados coletados, obtidos dos prontuários médicos manual e informatizado, foram sexo, idade, tipo de doador, tempo de transplante (considerando o intervalo entre a data do transplante e a data da primeira consulta com o farmacêutico), a média das seis primeiras doses prescritas de tacrolimo no regime ambulatorial e a média dos seis primeiros níveis séricos do medicamento pós-transplante. A média das seis primeiras doses de tacrolimo e do nível sérico foram utilizadas, pois a equipe médica monitorava o paciente mensalmente, fazendo intervenções na dose prescrita para que o nível sérico do tacrolimo não ultrapasse 3ng/nL nos três primeiros meses e 6ng/mL até o sexto mês pós transplante. Porém, devido à rotina dos atendimentos e da disponibilidade dos pacientes para comparecerem ao ambulatório, em algumas situações as concentrações séricas não foram obtidas após a prescrição da dose do tacrolimo. Portanto, a concentração plasmática foi obtida em data diferente ao ajuste de dose do tacrolimo.

A mensuração da concentração sérica de tacrolimo foi realizada pela equipe do laboratório de análises clínicas do hospital onde foi realizada a pesquisa, por meio da técnica de imunoenensaio enzimático do kit Dimension®, conforme orientações do fabricante.

### **Análise estatística**

As variáveis qualitativas foram sintetizadas em frequências absoluta e relativa. As variáveis quantitativas foram resumidas com medidas de tendência central (média ou mediana) e de variabilidade (desvio-padrão ou intervalo interquartilico).

Os participantes do estudo foram descritos quanto ao sexo, idade, tempo de transplante e tipo de doador. Após a análise farmacogenética, os grupos expressores/não-expressores foram comparados em relação às variáveis dependentes quantitativas de dose (mg/kg de peso corporal) e nível sérico do tacrolimo (ng/mL), por meio do teste de Mann-Whitney, pois nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk). Para os pacientes encaminhados ao GTM foram considerados o número de medicamentos utilizados na terapia concomitante, a quantidade e o tipo de PRM identificado e a classificação farmacológica do medicamento envolvido no PRM. Para comparação das variáveis dependentes qualitativas entre os grupos, foi utilizado o teste Qui-quadrado de homogeneidade, com valor-p calculado por simulação, devido ao tamanho reduzido de algumas sub-amostras.

Todos os testes consideraram nível de significância de 5%. As análises foram realizadas com o programa computacional estatístico R (R Core Team, 2020). Foram identificadas perdas de dados relacionados à falta de informações no prontuário médico manual e informatizado, alterando o número da amostra em alguns resultados.

### **Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) CAEE 56059216.8.0000.5149 (APENDICE 1). Todos os indivíduos foram convidados a participar do estudo, sendo lido, assinado e entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APENDICE 2).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 - Artigo 1

O Artigo de Resultados 1, que no arquivo da Tese defendida ocupa o intervalo de páginas de 71 a 130, foi suprimido por estar em fase de submissão ao periódico científico ***British Journal of Clinical Pharmacology***.

## 5.2- Artigo 2 –

O Artigo de Resultados 2, que no arquivo da Tese defendida ocupa o intervalo de páginas de 72 a 89, foi suprimido para não infringir os direitos autorais cedidos ao periódico científico onde o artigo foi publicado. O artigo foi publicado **na Revista Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, e52101018589, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18589>

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante renal é uma alternativa viável e efetiva para os pacientes com doença renal crônica. No Brasil, o procedimento cirúrgico e o acompanhamento clínico do paciente mediante a dispensação de imunossupressores é financiado pelo SUS, mesmo diante das diversas limitações financeiras e logísticas para sua disponibilização e acesso.

No entanto, para além do acesso ao medicamento é fundamental desenvolver um cuidado terapêutico personalizado, face a ocorrência dos efeitos adversos clínicos e medicamentosos tais como o desenvolvimento de disfunção tardia do enxerto, rejeição aguda e crônica que podem estar relacionadas também com a inefetividade e insegurança no uso de imunossupressores. Esse cenário, impacta na qualidade de vida do indivíduo, por isso estratégias clínicas devem ser aprimoradas para mitigar esses problemas.

O tacrolimo, enquanto imunossupressor constante na maioria dos esquemas terapêuticos do transplante renal, hepático e do coração, possui um intervalo terapêutico estreito, o que demanda sua monitorização sérica periódica para evitar subose ou toxicidade.

A partir da revisão sistemática, foi possível fazer o levantamento dos polimorfismos que influenciam na farmacocinética do tacrolimo, apontando a influêncial do polimorfismo de CYP3A5 na alteração da dose inicial e/ou concentração plasmática do tacrolimo em alterar os desfechos de curto prazo. Diante disso é possível recomendar a utilização do teste farmacogenético de CYP3A5 (rs 776746) para otimizar a dose inicial , sugerindo também que esses paciente sejam acompanhados por um período mais longo a fim de concluir sobre os benefícios em longo prazo.

Em seguida, por meio do estudo observacional descritivo realizado, foi possível corroborar com os dados da literatura principalmente no que se refere a diferença entre a concentração sérica do tacrolimo nos pacientes em relação ao fenótipo metabolizador. Esses resultados também devem ser analisados sobre a ótica das demais variáveis clínicas que interferem na concentração sérica do tacrolimo tais como o valor do hematócrito, medicamentos que passam pela mesma via de metabolização, pacientes com disfunção renal e hepática, entre outros , abrindo possibilidades de estudo dentro do serviço de gerenciamento da terapia



medicamentosa/acompanhamento farmacoterapêutico.

Nesse sentido, a forma inédita dessa integração no contexto ambulatorial brasileiro, caso seja implantado nos serviços de saúde, pode ser um diferencial para alertar a equipe multiprofissional sobre as diferenças de metabolização dos medicamentos, o que poderia impactar nos desfechos de efetividade e segurança, dentro da prática do gerenciamento terapia medicamentosa/acompanhamento farmacoterapêutico..

Ademais, como não existe recomendação respaldada pelo protocolo brasileiro de imunossupressão renal para inclusão do teste farmacogenético ou mesmo para acompanhamento farmacoterapêutico, entende-se que essa integração é importante, porém desafiadora nos dias de hoje.

Como toda pesquisa, esta também apresenta certas limitações. As principais limitações referem-se a execução do estudo clínico e a aquisição oportuna dos recursos para realização do teste farmacogenético para que as duas etapas foram realizadas concomitantemente. Descreve-se também a indisponibilidade de consultórios para atendimento ao paciente, devido à movimentada rotina do ambulatório.

## 7- CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou que a utilização de dados farmacogenéticos pode ser útil para otimizar a farmacoterapia com tacrolimo no contexto do Gerenciamento da Terapia Medicamentosa, auxiliando à tomada de decisão da equipe multidisciplinar relacionada à efetividade, segurança e adesão.

O gerenciamento da terapia medicamentosa/acompanhamento farmacoterapêutico é um serviço clínico provido pelo farmacêutico que preza pelas características pessoais do paciente na medida em que apura todas as demandas clínicas, medicamentosas e biopsicossociais enquanto a farmacogenética pode ajudar a caracterizar o perfil do paciente quanto a metabolização dos medicamentos impactando posteriormente na efetividade e segurança da terapia.

Além disso, pode-se inferir que outros serviços clínicos seriam otimizados a partir dos dados farmacogenéticos do tacrolimo, como o monitorização terapêutica e a gestão da terapia medicamentosa.

Com o advento dos recursos tecnológicos e da grande procura por tratamentos mais personalizados que evitariam as reações adversas e melhorariam a qualidade de vida do paciente, entende-se que a farmacogenética integrada a outros serviços é uma demanda latente nos dias atuais.

Sendo assim, como forma de otimizar o tratamento do transplante renal, sugere-se que os testes farmacogenéticos para o tacrolimo sejam realizados no período pré transplante ou imediatamente após a cirurgia e que a monitorização sérica seja feita conforme recomendação do protocolo brasileiro de imunossupressão renal que considerar também o risco imunológico e outras variáveis clínicas.

## **8- PERSPECTIVAS PARA A PESQUISA E PARA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE**

Como a enzima metabolizadora do tacrolimo é a mesma para diversos tipos de medicamentos, a integração da farmacogenética ao GTM torna-se uma proposta viável para outras condições clínicas crônicas de grande impacto socioeconômico.

Pesquisas em saúde são válidas para mostrar a aplicabilidade clínica de uma estratégia. O objeto dessa pesquisa abordou duas ferramentas importantes para o acompanhamento de pacientes transplantados renais.

Considerando que o principal beneficiário das ações do farmacêutico é o paciente, o primeiro passo é comunicar previamente os resultados farmacogenéticos obtidos por meio da entrega de um formulário estruturado e objetivo, que servirá também na transferência de cuidado e na relação com demais profissionais de saúde que assistem ao paciente.

Esse documento que descreve as ações do farmacêutico e as implicações do resultados farmacogenético e do gerenciamento da terapia medicamentosa/acompanhamento farmacoterapêutico servirá de base para demonstrar a importância da inserção do farmacêutico na equipe multidisciplinar em saúde em caráter consultivo ou permanente.

Considerando também que já existem algumas experiências exitosas de acompanhamento farmacoterapêutico/GTM seria interessante levantar os custos dos testes farmacogenéticos, selecionando a princípio aqueles pacientes com maior complexidade clínica, medicamentosa, comportamental ou que já possuem histórico familiar de comprometimento das enzimas hepáticas.

## REFERÊNCIAS

ABBOUDI, Hamid; MACPHEE, Iain Am. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, [s. l.], v. 5, p. 63-72, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23226063/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

ABDULLAH-KOOLMEES, Heshu *et al.* Pharmacogenetics guidelines: Overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgX guidelines. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 11, 2020.

ADAMS, Solomon M. *et al.* Clinical pharmacogenomics: applications in nephrology. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1561-1571, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793969/>. Acesso em: 8 dez. 2021

AKBAS, S. H. *et al.* The effect of MDR1 (ABCB1) polymorphism on the pharmacokinetic of tacrolimus in Turkish renal transplant recipients. **Transplantation proceedings**, [s. l.], v. 38, n. 5, p. 1290-1292, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797284/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

ALLOWAY, R. R. *et al.* Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. **American Journal of Transplantation**, [s. l.], v. 11, n. 8, p.1576-1583, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21672154/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION. **Medication Therapy Management Services**. Disponível em: <http://www.pharmacist.com/medication-therapy-management-services>. Acesso em: 1 mar. 2020.

ANDREU, Franc *et al.* A New CYP3A5\* 3 and CYP3A4\* 22 Cluster Influencing Tacrolimus Target Concentrations: A Population Approach. **Clinical pharmacokinetics**, [s. l.],

ANUTRAKULCHAI, Sirirat *et al.* Therapeutic concentration achievement and allograft survival comparing usage of conventional tacrolimus doses and CYP3A5 genotype-guided doses in renal transplantation patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 85, n. 9, p. 1964-1973, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710516/pdf/BCP-85-1964.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2021.

ARONSON, Mark D. The Purpose of the Medical Record: Why Lawrence Weed Still Matters. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 132, n. 11, p. 1256-1257, 2019. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(19\)30352-3/fulltext#relatedArticles](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(19)30352-3/fulltext#relatedArticles). Acesso em: 8 dez. 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS *et al.* **Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.** São Paulo: ABTO, 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/04/RIM.pdf>. Acesso em: 8 dez. 2021.

AUGLIENÉ, Rūta *et al.* Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. **Medicina**, [s. l.] v. 53, n. 4, p. 224-232, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010660X17300514>. Acesso em: 7 dez.2021.

AUSTIN, Zubin. Medication Therapy Management–It's Complicated. **American Journal of Pharmaceutical Education**, [s. l.], v. 81, n. 7, 2017. Disponível em: <https://www.ajpe.org/content/81/7/6820>. Acesso em: 8 dez. 2021.

AZAM, Fahad *et al.* Influence of ABCB1 gene polymorphism on concentration to dose ratio and adverse effects of tacrolimus in Pakistani liver transplant recipients. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 37, n. 3, p. 689, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104149/>. Acesso em: 9 dez. 2021

AZARFAR, Anoush *et al.* Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta- analysis. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 1376, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588970/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

AZATIOPRINA: comprimidos. 2019. 1 bula de remédio.  
Disponível em:  
[https://www.cristalia.com.br/arquivos\\_medicamentos/212/Imunen\\_Bula\\_Paciente.pdf](https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/212/Imunen_Bula_Paciente.pdf)  
Acesso em: 22 ago. 2019

BAHL, Disha *et al.* Delayed graft function in kidney transplantation. **Current opinion in organ transplantation**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 82-86, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540574/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

BARRACLOUGH, Katherine A. *et al.* NR1I2 polymorphisms are related to tacrolimus dose-adjusted exposure and BK viremia in adult kidney transplantation. **Transplantation**, [s. l.], v. 94, n. 10, p. 1025-1032, 2012. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/23095803>. Acesso em: 7 dez. 2021.

BENKALI, Khaled *et al.* Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of tacrolimus exposure in renal transplant recipients on a new once-daily formulation. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 49, n. 10, p. 683-692, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818834/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

BERGMANN, Troels K. *et al.* Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney

transplant patients: impact of CYP3A5 genotype on starting dose. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 62-70, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089074/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

BIRDWELL, Kelly A. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 98, n. 1, p. 19-24, 2015. Disponível em: <https://files.cpicpgx.org/data/guideline/publication/tacrolimus/2015/25801146.pdf>.

Acesso em: 7 dez. 2021.

BONIFAZ-PENA, Vania *et al.* Exploring the distribution of genetic markers of pharmacogenomics relevance in Brazilian and Mexican populations. **PloS one**, v. 9, n. 11, p. e112640, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112640> Acesso em 08 jan. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretoria de Integridade. Coordenação-Geral de Controle Interno. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relatório do I Encontro nacional de gestores estaduais do cuidado farmacêutico : barreiras, facilitadores e soluções para implementação de serviços de cuidado farmacêutico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 28 p. : il.

BRASIL. Presidência da República. **LEI Nº 9.434, 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: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19434.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19434.htm). Acesso em: 8 dez. 2020.

BRASILa. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL b Portaria SAS nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal. REVOGADA.

BRASILc Presidência da República. **LEI Nº 13.021, DE 8 DE AGOSTO DE 2014..** Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm). Acesso em: 23 ago. 2020.

BRASILa. Presidência da República. DECRETO Nº 9.175, DE 18 DE OUTUBRO DE 2017 **Regulamenta a Lei 9.434** de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Disponível em : [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ato2015-2018/2017/decreto/D9175.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2015-2018/2017/decreto/D9175.htm). Acesso em: 23 de jul 2019.

BRASILb. Presidência da República. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 6, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006\\_03\\_10\\_2017.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html). Acesso em: 8 dez. 2020.

BRASILa. Ministério da Saúde. **Gestão do Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASILb Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 4, de 10 de janeiro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria.

BRASILa. Ministério da Saúde. **Doação de órgãos, transplante, lista de espera e como ser um doador**. Disponível em : <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>. Acesso em: 15 fev. 2020.

BRASILb. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Saúde 2020-2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_nacional\\_saude\\_2020\\_2023.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_saude_2020_2023.pdf). Acesso em: 8 dez. 2021.

BRASILc Portaria nº 1.949, de 04 de agosto de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão – Genomas Brasil e o Conselho Deliberativo do Programa Genomas Brasil. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, n. 149, p. 87, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.949-de-4-de-agosto-de-2020-270472865>. Acesso em: 8 dez. 2021

BRASILd. Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 8, de 14 de abril de 2020 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Nefrótica Primária em Adultos..Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_SindromeNefroticaPrimariaAdulto.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_SindromeNefroticaPrimariaAdulto.pdf) Acesso em: 20 mai. 2020.

BRASILa Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 1, de 05 de janeiro de 2021 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal.

BRASIL. Portaria Conjunta SAES/SCTIE Nº 2, de 05 de janeiro de 2021 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no Transplante Cardíaco.

BRUNET, Mercè *et al.* Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. **Therapeutic drug monitoring**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 261-307, 2019. Disponível em: [https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2019/06000/Therapeutic\\_Drug\\_Monitoring\\_of.2.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2019/06000/Therapeutic_Drug_Monitoring_of.2.aspx). Acesso em: 7 dez. 2021.

BURNS, Anne. Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0). **Journal of the American Pharmacists Association**, [s. l.], v. 48, n. 3, p. 341-353, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1544319115312164>. Acesso em: 8 dez. 2021.

CAMPAGNE, Olivia *et al.* Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: what did we learn about sources of interindividual variabilities? **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 59, n. 3, p. 309-325, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395655/pdf/nihms-1607257.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2021.

CAPRON, Arnaud *et al.* CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 703-714, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20415563/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

CARE, Fundación Pharmaceutical *et al.* Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharm**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 5-17, 2007. Disponível em: [https://adm.online.unip.br/img\\_ead\\_dp/35344.PDF](https://adm.online.unip.br/img_ead_dp/35344.PDF). Acesso em: 9 dez. 2021.

CARSON, P. E. *et al.* Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. **Science**, [s. l.], v. 124, n. 3220, p. 484-485, set. 1956. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13360274/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHANG, Vivian Y.; WANG, Jessica J. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. **Current Oncology Reports**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 1-14, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713898/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHEN, Lucy *et al.* CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. **Pharmacogenomics and personalized medicine**, [s. l.], v. 11, p. 23-33, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846312/pdf/pgpm-11-023.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2021.



CHISHOLM, Marie A. Enhancing transplant patients' adherence to medication therapy. **Clinical Transplantation**, [s. l.], v. 16, n. 30, p. 30-38, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11982612/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHISHOLM, Marie A. *et al.* Effects of a medication assistance program with medication therapy management on the health of renal transplant recipients. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 64, n. 14, p. 1506-1512, jul. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17617501/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHISHOLM-BURNS, Marie A. *et al.* Medication therapy management and adherence among US renal transplant recipients. **Patient Preference and Adherence**, [s. l.], v. 10, 2016, p. 703-709. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854272/pdf/ppa-10-703.pdf>. Acesso em: 7 de. 2021.

CIPOLLE, Robert J.; STRAND, Linda M.; MORLEY, Peter C. **Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management**. 3<sup>rd</sup> ed. Estados Unidos: McGraw-Hill Professional, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

COOK, Joseph; HUNTER, Graeme; VERNON, John A. The Future Costs, Risks and Rewards of Drug Development. **Pharmacoeconomics**, v. 27, n. 5, p. 355-363, 2009. CORRER, Cassyano J.; OTUKI, Michel F. Método clínico de atenção farmacêutica. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [s. l.], p. 1-11, mar. 2011. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod\\_folder/content/0/CORRER%20e%20OTUKI%2C%202011%20-](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod_folder/content/0/CORRER%20e%20OTUKI%2C%202011%20-)

COVERT, Kelly L. *et al.* Development of a predictive model for drug-related problems in kidney transplant recipients. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 159-169, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997676/>. Acesso em: 7 dez. 2012.

CUSINATO, Diego Alberto C. *et al.* Relationship of CYP3A5 genotype and ABCB1 diplotype to tacrolimus disposition in Brazilian kidney transplant patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 78, n. 2, p. 364-372, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24528196/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CYP3A5 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5 [ *Homo sapiens* (human) ]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1577>. Acesso em 28 dez 2021.

DADER, Maria José; MUÑOZ, Pedro Amarillos; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Fernando. **Atenção Farmacêutica - Conceitos, Processos e Casos Práticos**. 2 ed. São Paulo:

RCN Editora, 2008.

DE FARMÁCIA, CFF Conselho Federal. Resolução 585 de 23 de agosto de 2013. **Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília**, 2013.

DE JONGE, H. *et al.* In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 92, n. 3, p. 366-375, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871995/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DOS REIS, Patrícia Mara *et al.* Comprehensive medication management of kidney transplanted patients. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e49511226224-e49511226224, 2022.

EVANS, William E.; RELLING, Mary V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. **Science**, [s. l.], v. 286, n. 5439, p. 487-491, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521338/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

EVERTON, Janaína Brito Freire *et al.* Avaliação da influência de polimorfismos nos genes CYP3A5, PPARA e PORNA farmacocinética de tacrolimus, nefrotoxicidade e disfunção do enxerto em pacientes transplantados renais. 2019.

FRANCESCHINI, Nora *et al.* Genetic testing in clinical settings. **American Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 72, n. 4, p. 569-581, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655499/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FRIGON, Marie-Pier *et al.* Pharmacogenetic testing in primary care practice: opinions of physicians, pharmacists and patients. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 589-598, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190623/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GARCIA, Guillermo Garcia *et al.* The global role of kidney transplantation. **Journal of Nephropathology**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 299-304, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886138/pdf/jnp-1-69.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2021

GENVIGIR, Fabiana Dalla Vecchia *et al.* CYP3A5\* 3 and CYP2C8\* 3 variants influence exposure and clinical outcomes of tacrolimus-based therapy. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 7-21, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849280/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GENVIGIR, Fabiana Dalla Vecchia *et al.* Influence of ABCC 2, CYP 2C8, and CYP 2J2 Polymorphisms on Tacrolimus and Mycophenolate Sodium–Based Treatment in Brazilian Kidney Transplant Recipients. **Pharmacotherapy**, v. 37, n. 5, p. 535-545, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316087/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GENVIGIR, Fabiana Dalla Vecchia *et al.* Influence of the CYP3A4/5 genetic score and ABCB1 polymorphisms on tacrolimus exposure and renal function in Brazilian kidney transplant patients. **Pharmacogenetics and Genomics**, [s. l.], v. 26, n. 10, p. 462-472, 2016.

GHONEIM, Mohamed A. *et al.* Factors affecting graft survival among patients receiving kidneys from live donors: a single-center experience. **BioMed Research International**, [s. l.],

GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION. Disponível em: <http://www.transplant-observatory.org/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GNATTA, Diego. **Atuação do farmacêutico clínico na equipe de transplante renal**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2019.

GURWITZ, David; MOTULSKY, Arno G. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. **Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 165, n. 7, p. 835-837, 1957. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034611/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HAGA, Susanne B. *et al.* Challenges to integrating pharmacogenetic testing into medication therapy management. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 346-352, 2015.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522310/pdf/nihms709730.pdf>.

Acesso em: 7 dez. 2021.

HAN, Nayoung *et al.* Population pharmacokinetic–pharmacogenetic model of tacrolimus in the early period after kidney transplantation. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 114, n. 5, p. 400-406, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238261/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HELFER, Mateus Swarovsky *et al.* Efeitos de longo prazo da duração da função tardia do enxerto sobre a função e sobrevida de transplantes renais com doadores falecidos. **Brazilian Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 41, p. 231-241, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/SNXgNCgjzCymG37ZCpLNcYF/?lang=pt>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HEPLER, Charles D.; STRAND, Linda M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 533-543, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2316538/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HERNÁNDEZ, Daniel Sabater; CASTRO, Martha Milena Silva; DÁDER, María José Faus. **Método Dáder**: manual de seguimento farmacoterapêutico. Tradução: Inês Isabel Lopes Nunes da Cunha. Lisboa: Edições Universitárias Lusófonas, 2009.

HESSELINK, Dennis A. *et al.* The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 323-337, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16004552/>. Acesso em: 9 dez.2021.

HOSSAIN, R. Mokarram *et al.* Quality of life in renal transplant recipient and donor. **Transplantation Proceedings**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 1128-1130, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036536/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JOOST, Robert *et al.* Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressivemedication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 29, n. 8, p. 1597- 1607, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24914089/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KELLUM, John A. *et al.* Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney international supplements**, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012. Disponível em : <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. Acesso em 20 fev 2022.

KHAN, Abdul Rafay *et al.* CYP3A5 gene polymorphisms and their impact on dosage and trough concentration of tacrolimus among kidney transplant patients: a systematic reviewand meta-analysis. **The pharmacogenomics journal**, v. 20, n. 4, p. 553-562, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41397-019-0144-7>. Acesso em Out.2021.

KHAN, Manzoor M. **Immunopharmacology**. Springer, 2016.

KLEIN, Kathrin; ZANGER, Ulrich M. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 4, p.12, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444277/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KRÄMER, Bernhard K. *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 968-973, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741208/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KRAVLJACA, Milica *et al.* The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 83, p. 109-113, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26705892/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

KUYPERS, Dirk R. J. *et al.* A prospective, open-label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5genotype in adult recipients. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 32, n. 12, p.

2012-2023, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118736/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KUYPERS, Dirk R. J. *et al.* CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 82, n. 6, p. 711-725, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495880/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LEITÃO, Rodrigues *et al.* Cuidados clínicos aos pacientes renais transplantados no tratamento com imunossupressores. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 2178, n. 16,

LIU, Jin-Yu *et al.* Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A Meta-Analysis and economics evaluation. **American Journal of Therapeutics**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 810-824, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299636/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

MACHUCA, M.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; FAUS, M. J. **Método Dáder**: manual de acompanhamento farmacoterapêutico. Granada: GIAF-UGR, 2003.

MARTINS, Bruna Cristina Cardoso. **Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes transplantados renais: da descrição aos desfechos clínicos**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade Farmácia, Fortaleza, 2015.

MCPHERSON, John D. *et al.* A physical map of the human genome. **Nature**, v. 409, n.6822, p. 934-941, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11237014/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

[medicamentos-no-SUS.pdf](#). Acesso em: 8 dez. 2021.

MENDEL, Gregor. Versuche über Pflanzen-Hybriden. **Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn**, Brünn, República Checa, v. 4, p. 3-47, 1865-1866. Disponível em: <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MENDONÇA, Ana Elza Oliveira de *et al.* Mudanças na qualidade de vida após transplante renal e fatores relacionados. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 27, n.3, p. 287-292, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/YgVGCTJ3bxBh9jxnv5rRbvP/?lang=pt>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MINI, Enrico; NOBILI, Stefania. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 17-24, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461093/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MITCHELL, John F. Pharmacist involvement as a member of a renal transplant team. **American Journal of Hospital Pharmacy**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 55-58, 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/773178/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MOADDEB, Jivan *et al.* Community pharmacists' experience with pharmacogenetic testing. **Journal of the American Pharmacists Association**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 587-594, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409205/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MOHAMMADI, Oranus; KASSIM, Thamer A. Azathioprine. **StatPearls** [Internet]. StatPearls Publishing, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194347/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MOLNAR-VARGA, Marta *et al.* Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 58, n. 3, p. 444-452, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638611008328>. Acesso em: 09 jan. 2019

NAIK, Ruchi H.; SHAWAR, Saed H. Renal transplantation rejection. **StatPearls** [Internet], 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971715/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NEBERT, Daniel W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist?. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 247-258, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636440/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NEGRI, Fernanda de; UZIEL, Daniela. **O que é medicina de precisão e como ela pode impactar o setor de saúde?** Brasília: Rio de Janeiro: Ipea, 2020.

NORONHA, Irene L. *et al.* Micofenolato mofetil (MMF) em transplante de órgãos. **J. bras. nefrol**, p. 398-406, 1997. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/000974396>. Acesso em: 5 dez. 2019.

O'CONNOR, Shanna K. *et al.* Making pharmacogenetic testing a reality in a community pharmacy. **Journal of the American Pharmacists Association**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 259-265, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23229988/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

OBRELI-NETO, Paulo Roque *et al.* Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 642-649, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544559/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

OGASAWARA, Ken *et al.* Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2) haplotypes significantly affect the pharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 52, n. 9, p. 751-762, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633119/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

OLIVEIRA, Djenane Ramalho de. **Atenção Farmacêutica: da Filosofia ao Gerenciamento da Terapia Medicamentosa**. São Paulo: RCN, 2011.

ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK. National Data. Disponível em <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>. Acesso em: 15 abr. 2020.

OWEN, James A. Integrating pharmacogenomics into pharmacy practice via medication therapy management: American Pharmacists Association. **Journal of the American Pharmacists Association**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. e64-e74, 2011. Disponível em: [https://aphanet.pharmacist.com/sites/default/files/files/mtm\\_integrating\\_pharmacogenomics.pdf](https://aphanet.pharmacist.com/sites/default/files/files/mtm_integrating_pharmacogenomics.pdf). Acesso em: 9 dez. 2021.

OWUSU OBENG, Aniwaa *et al.* Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 1105-1121, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699646/>. Acesso em: 9 dez. 2021. p. 1892-1897. Disponível em: <https://www.acervosaude.com.br/doc/REAS360.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2021.

p. 120-125, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373920/pdf/nihms-850918.pdf>. Acesso em: 7 dez. 2021.

PACHECO NETO, Maurílio *et al.* Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, p. 161-167, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/kLCdNjW7FmXKGLmVNq4fygK/?lang=pt>. Acesso em: 5 dez. 2019.

PALLET, Nicolas *et al.* Long-Term Clinical Impact of Adaptation of Initial Tacrolimus Dosing to CYP3A5 Genotype. **American Journal of Transplantation**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 2670-2675, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990694/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/d9zrdFQdY8tSqMsCXQ8WWBC/?lang=pt>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PHARMAGKB. **Tacrolimus**. Disponível em <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451578/clinicalAnnotation/981203719>. Acesso em : 21abr. 2020.

PINHEIRO, Maria K. *et al.* Pharmaceutical recommendations in a university hospital transplant unit. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 0361, 2019. Disponível em:

<https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/361>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PLUMPTON, Catrin O. *et al.* A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions. **Pharmacoeconomics**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 771-793, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984520/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

QUTEINEH, Lina *et al.* Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 103, n. 6, p. 546-552, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067682/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RANČIĆ, Nemanja *et al.* Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. **Vojnosanitetski pregled**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 813-822, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554114/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

REFAGEN. Rede Nacional de Farmacogenética. Disponível em: [https://www.refagen.org.br/rubrique.php3?id\\_rubrique=36&recalcul=oui](https://www.refagen.org.br/rubrique.php3?id_rubrique=36&recalcul=oui). Acesso em: 22 abr. 2020.

RESÉNDIZ-GALVÁN, Juan Eduardo *et al.* Dosing recommendations based on population pharmacokinetics of tacrolimus in Mexican adult patients with kidney transplant. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 124, n. 3, p. 303-311, 2019.

RIZZARI, Michael D. *et al.* Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 3, p. 494-503, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282482/>. Acesso em: 21 jun. 2019.

RODRIGUES-SOARES, Fernanda; SUAREZ-KURTZ, Guilherme. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 124, n. 5, p. 538-549, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589990/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ROEDERER, Mary W. *et al.* Pharmacogenomics competencies in pharmacy practice: a blueprint for change. **Journal of the American Pharmacists Association**, [s. l.], v. 57, n. 1,

ROJAS, L. *et al.* Effect of CYP3A5\* 3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **The Pharmacogenomics Journal**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 38-48, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201288/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

ROSENBLAT, Joshua D. *et al.* Does pharmacogenomic testing improve clinical



outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 0-0, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068459/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SALGADO, Patricia C. *et al.* Association of the PPP3CA c. 249G> A variant with clinical outcomes of tacrolimus-based therapy in kidney transplant recipients. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, [s. l.], v. 10, p. 101, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/56333/WOS000397939300001.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SAM, Sébastien *et al.* Roles and impacts of the transplant pharmacist: a systematic review. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, [s. l.], v. 71, n. 5, p. 324, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401999/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SANTORO, Ana *et al.* Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in Brazilian renal transplant patients. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 1293-1303, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21806386/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SCOTT, Lesley J. *et al.* Tacrolimus a further update of its use in the management of organ transplantation. **Drugs**, [s. l.], v. 63, p. 1247-97, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12790696/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SERRETTI, Alessandro. Genetics and pharmacogenetics of mood disorders. **Psychiatria polska**, [s. l.], v. 51, n. 2, p. 197-203, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581531/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SHUKER, Nauras *et al.* A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. **American Journal of Transplantation**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 2085-2096, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714287/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SI, Shuhui *et al.* Impact of single nucleotide polymorphisms on P450 oxidoreductase and peroxisome proliferator-activated receptor alpha on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. **The Pharmacogenomics Journal**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 42-52, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41397-018-0061-1>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SILVA, Marcus Tolentino *et al.* Desfechos em estudos de avaliação econômica em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, p. 663-666, 2016. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742016000300663](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000300663). Acesso em: 9 dez. 2021.

SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES (SIH/SUS).

Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>. Acesso em 27 jan. 2021.

SLUITER, Reinier L. *et al.* Genotype-guided thiopurine dosing does not lead to additional costs in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, [s. l.], v. 13, n. 7, p. 838-845, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698675/>.

SOARES, Letícia Santana da Silva *et al.* Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2018512, 2020.

SOBIAK, Joanna *et al.* Effect of mycophenolate mofetil on hematological side effects incidence in renal transplant recipients. **Clinical transplantation**, v. 27, n. 4, p. E407-E414, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758434/> Acesso em: 10 dez. 2020

SODA, M. *et al.* Association between tacrolimus pharmacokinetics and cytochrome P450 3A5 and multidrug resistance protein 1 Exon 21 polymorphisms. **Transplantation Proceedings**, [s. l.], v. 49, n. 6, p. 1492-1498, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736028/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SPASIĆ, Ana *et al.* Adverse effects of mycophenolic acid in renal transplant recipients: gender differences. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 776- 784, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028595/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STAATZ, Christine E. *et al.* Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part

STEFANOVIĆ, Nikola Z. *et al.* Pharmacogenetics May Influence Tacrolimus Daily Dose, But Not Urinary Tubular Damage Markers In The Long-Term Period After Renal Transplantation. **Journal of Medical Biochemistry**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 422-430, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356851/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

STRAND, Linda M. *et al.* The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 10, n. 31, p. 3987-4001, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15579084/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STRATTA, P. *et al.* The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 68, n. 5, p. 671-680, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101623/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SUAREZ-KURTZ, Guilherme *et al.* Global pharmacogenomics: distribution of CYP3A5 polymorphisms and phenotypes in the Brazilian population. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1-6, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083472>. Acesso em: 8 dez.2021.

SUAREZ-KURTZ, Guilherme; PARRA, Esteban J. Population diversity in pharmacogenetics: a Latin American perspective. **Advances in Pharmacology. Academic Press**, [s. l.], v. 83, p. 133-154, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801573/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

TACROLIMO: comprimidos. 2019. 1 bula de remédio. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23934320\\_15&pIdAnexo=2519867](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23934320_15&pIdAnexo=2519867). Acesso em: 22 ago. 2019.

TAMASHIRO, Erika Y. *et al.* Influence of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on tacrolimus and sirolimus exposure in stable kidney transplant recipients. **Drug Metabolism and Personalized Therapy**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 89-95, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28593920/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TAVIRA, Beatriz *et al.* Pharmacogenetics of tacrolimus after renal transplantation: analysis of polymorphisms in genes encoding 16 drug metabolizing enzymes. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 825-833, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28593920/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TERRY, Sharon F. Obama's precision medicine initiative. **Genetic testing and molecular biomarkers**, v. 19, n. 3, p. 113-114, 2015.

THERVET, E. *et al.* Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 87, n. 6, p. 721-726, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393454/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

TORNIO, Aleks; BACKMAN, Janne T. Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. **Advances in Pharmacology**, [s. l.], v. 83, p. 3-32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801580/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TRIPICCHIO, Kristen *et al.* Making the economic value proposition for pharmacist comprehensive medication management (CMM) in primary care: a conceptual framework. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 16, n. 10, p. 1416-1421, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741119305613?via%3Dihub>. Acesso em 08 jan 2022.

TSUCHIYA, Norihiko *et al.* Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. **Transplantation**, [s. l.], v. 78, n. 8, p. 1182-1187, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15502717/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ PHARMACIE. Disponível em : <https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-3mei2021.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2021.

v. 2013, p. 1-9, 2013. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/912413/>. Acesso em: 7 dez. 2021.

v. 56, n. 8, p. 963-975, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050888/>. Acesso em: 8 dez. 2021

VAHED, Sepideh Zununi *et al.* Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. **BiolImpacts**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 45-54, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401167/pdf/BI-5-45.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VANNAPRASAHT, Suda *et al.* Effect of CYP3A5 genotype on hospitalization cost for kidney transplantation. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 88- 95, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446894/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VERBELEN, Moira *et al.* Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? **The Pharmacogenomics Journal**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 395-402, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607506/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VISWANATHAN, Meera *et al.* Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. **JAMA internal medicine**, [s. l.], v. 175, n. 1, p. 76-87, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401788/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

VOGEL F. Moderne probleme der Humangenetik. **Ergeb Inn Med Kinderheild**, [s. l.], v. 12, p. 52-125, 1959. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-94744-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-94744-5_2).

VRIJENS, Bernard *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 73, n. 5, p. 691-705, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22486599/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WANG, Yan-Ting *et al.* Opportunities for pharmacists to integrate pharmacogenomics into clinical practice. **The Pharmacogenomics Journal**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 169-178, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796890/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

WEBSTER, Angela C. *et al.* Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-

regression of randomised trial data. **BMJ**, [s. l.], v. 331, n. 7520, p. 810, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157605/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WEED, Lawrence L. Medical records that guide and teach. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 278, n. 11, p. 593-600, 1968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5637758/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WOILLARD, Jean-Baptiste *et al.* Pharmacogenetics of immunosuppressants: State of the art and clinical implementation—recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). **Therapies**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 285-299, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318610/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

WONG, Germaine *et al.* Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e29591, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22279541/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* **Activities and practices: Western Pacific Region**, 2011. Disponível em: <https://www.who.int/transplantation/gkt/statistics/wpr/en/>. Acesso em: 17 abr. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Transplantation**. Disponível em <https://www.who.int/transplantation/en/>. Acesso em 17 abr. 2020.

XING, Jiazhen *et al.* Association between interleukin-18 promoter variants and tacrolimus pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 191-198, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25487141/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

YANG, Hui *et al.* Impact of pharmacist-led post-transplant medication management for kidney transplant recipients: A retrospective pre-and post-intervention study. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 603-610, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883843/>. Acesso em: 8 dez. 2021

YAOWAKULPATANA, Khemjira *et al.* Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. **European journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 72, n. 3, p. 277-283, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635230/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

YAU, Wai-Ping *et al.* Conversion from Twice-Daily Prograf® to Once-Daily Advagraf® in Multi-ethnic Asian Adult Renal Transplant Recipients with or without Concomitant Use of Diltiazem: Impact of CYP3A5 and MDR1 Genetic Polymorphisms on Tacrolimus Exposure. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 481-

YU, Meng *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. **Current Drug Metabolism**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 513-522, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380698/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

ZHANG, Xin *et al.* Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. **Clinical Transplantation**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 638-643, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25487141/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZHU, Ye *et al.* Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. **Genetics in Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 475-486, 2020. [0667-y](#). Acesso em: 9 dez. 2021.

## APÊNDICE 1 – CARTA DE APROVAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Integração da Farmacogenômica ao Gerenciamento da Terapia Medicamentosa a pacientes transplantados renais

**Pesquisador:** Clarice Chemello

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56059216.8.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.657.119

#### Apresentação do Projeto:

Estudo quase-experimental pre-pós intervenção com grupo controle que será desenvolvido nos ambulatórios de nefrologia dos Hospitais das Clínicas – UFMG e Felício Rocho. No acompanhamento médico periódico realizado nos ambulatórios, os pacientes terão 4 consultas presenciais com o farmacêutico e 3 telefônicas, no decorrer de 12 meses. Os pacientes serão classificados conforme o período pós transplante em: 6 meses e de 6 a 12 meses pós transplante. Após esta classificação os pacientes serão divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo intervenção (serão submetidos a análise de polimorfismos genéticos) e grupo controle (não terão a análise de polimorfismos genéticos). Os 158 pacientes serão incluídos no serviço de GTM e serão acompanhados pelo farmacêutico durante 12 meses.

Segundo o projeto, o transplante renal é a alternativa terapêutica indicada para o estágio avançado da doença renal crônica devido a melhor sobrevida e diminuição da morbidade se comparado com a diálise. As aplicações da farmacogenômica mais estudadas se relacionam a reações adversas e predição de dosagem terapêutica. O Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) tem como objetivo otimizar os resultados terapêuticos através da melhora do uso de medicamentos e reduzir os riscos de eventos adversos incluindo as reações adversas a medicamentos. O serviço de GTM é apresentado com os mesmos componentes da atenção farmacêutica, ou seja, identificação,

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.657.119

prevenção e resolução de problemas relacionados a medicamentos (PRM).

Na metodologia descrita, serão coletadas informações sobre a experiência subjetiva em relação aos medicamentos, percepção do tratamento imunossupressor e hábitos de vida (atividade física e recreacional, tabagismo, etilismo, utilização de substâncias ilícitas, condições de moradia) e outros percebidos no momento do atendimento. O tempo estimado para a primeira consulta é de 60 min e, além da coleta dos dados, será solicitado ao paciente a coleta de uma amostra de sangue; as consultas sucessivas terão duração de aproximadamente 30 min.

**Objetivo da Pesquisa:**

Foram definidos no projeto como:

Objetivo Primário: Analisar os aspectos clínicos e humanísticos do GTM em pacientes transplantados renais tratados com tacrolimus.

Objetivo Secundário: • Implantar o serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM) a pacientes transplantados renais nos serviços de nefrologia do estudo. • Verificar a influência dos polimorfismos genéticos do CYP 3A5 e ABCB1 no alcance dos objetivos terapêuticos da terapia com tacrolimus. • Propor um protocolo de recomendações terapêuticas para o uso de tacrolimus de acordo com o genótipo dos pacientes. • Avaliar a satisfação do paciente com o serviço farmacêutico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Foram relatados no projeto como:

Riscos: o paciente será submetido a coleta de sangue o que poderá ocasionar desde uma leve dor no local, desenvolvimento de um hematoma ou até desmaio, sendo este último de ocorrência mais rara. Em todas as situações os profissionais da coleta estão treinados a tomar as medidas pertinentes.

Benefícios: Através dos testes genéticos (farmacogenômica) será possível ajustar a dosagem terapêutica de tacrolimus mais específica ao paciente. O acompanhamento clínico do farmacêutico contribuirá para uma melhora na resposta ao tratamento, bem como maior segurança no seu uso.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto relevante à saúde pública, com metodologia delineada em concordância com a Resolução CNS 466/12.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Folha de rosto preenchida e assinada.
- Parecer aprovado pela Câmara Departamental da Farmácia Social, da Faculdade de Farmácia da

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.657.119

UFMG, no dia 06/05/16.

- Projeto completo e cronograma.
- TCLE apresentado como carta convite, assegurando a voluntariedade, o anonimato, e a desistência a qualquer momento do projeto, sem qualquer prejuízo.
- Carta de anuência do Ambulatório de Transplante Renal do HUC/UFMG, datada em 13/07/16.
- Declaração do registro do GEP-HUC/UFMG, em 13/06/2016.

As alterações solicitadas foram atendidas, conforme a carta-resposta:

- Descrito na metodologia no TCLE: "Você será convidado a participar de 4 entrevistas farmacêuticas presenciais e 3 entrevistas telefônicas que fazem parte do GTM que serão agendadas conforme sua disponibilidade e, preferencialmente, nos dias que comparecer ao ambulatório para realização dos exames laboratoriais."
- Realizado a inclusão dos correios eletrônicos e contatos do COEP conforme alteração solicitada no TCLE.
- Adicionado aos riscos do TCLE: "Caso se sinta desconfortável ou cansado durante as consultas ou entrevistas, você tem liberdade para não responder a todas as perguntas e também a desistir de participar a qualquer momento".
- Adicionado a carta de anuência e do registro do GEP-HC/UFMG.

#### Recomendações:

Informar no TCLE que o COEP é para dúvidas de aspectos éticos.

Este Comitê confia que as mudanças serão realizadas pelos pesquisadores.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou, S.M.J., favorável à aprovação do projeto.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.657.119

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_686954.pdf	15/07/2016 15:53:26		Aceito
Outros	registroprojeto_HCUFGM.pdf	15/07/2016 15:52:45	Clarice Chemello	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencias_locaisdeestudo_HCUFGM_FelicioRocho.pdf	15/07/2016 15:50:25	Clarice Chemello	Aceito
Outros	CARTARESPOSTAasPENDENCIAS_ChemelloC.pdf	15/07/2016 15:49:06	Clarice Chemello	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_julho2016.pdf	15/07/2016 15:47:39	Clarice Chemello	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_consultado_departamento.pdf	12/05/2016 17:19:15	Clarice Chemello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ChemelloC_projeto.pdf	12/05/2016 17:18:41	Clarice Chemello	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	28/03/2016 18:22:50	Clarice Chemello	Aceito
Folha de Rosto	chemelloc_folhaderosto.pdf	28/03/2016 18:20:22	Clarice Chemello	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	28/03/2016 18:14:32	ISABELA DINIZ GUSMAO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	56059216aprovacao.pdf	01/08/2016 18:05:09	Telma Campos Medeiros Lorentz	Aceito
Outros	56059216parecer.pdf	01/08/2016 18:05:33	Telma Campos Medeiros Lorentz	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 8627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.657.119

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 01 de Agosto de 2016

---

**Assinado por:**

**Telma Campos Medeiros Lorentz**  
(Coordenador)

## **APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **Paciente**

#### **Pesquisa:**

#### **Integração da Farmacogenômica ao Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) a pacientes transplantados renais**

Você está sendo convidado (a) para participar desta pesquisa, que tem como objetivo analisar como a sua genética pode alterar a dosagem do medicamento tacrolimus além de compreender sua experiência subjetiva com a doença, com o uso de medicamentos e com o serviço de Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM), assim como avaliar os resultados clínicos desse serviço. O serviço de GTM é aquele oferecido pelo (a) farmacêutico (a) que procura ajudar os pacientes a fazer o melhor uso possível dos seus remédios. Você será convidado a participar de 4 entrevistas farmacêuticas presenciais e 3 entrevistas telefônicas que fazem parte do GTM que serão agendadas conforme sua disponibilidade e preferencialmente nos dias que comparecer ao ambulatório para realização dos exames laboratoriais. A entrevista será realizada em local que garanta sua privacidade e sigilo. Caso se sinta desconfortável ou cansado durante as consultas ou entrevistas, você tem liberdade para não responder a todas as perguntas e também a desistir de participar a qualquer momento.

Neste estudo, também serão realizados exames de laboratório dos pacientes transplantados em uso de tacrolimus, com o objetivo de verificar se algum gene que possui poderá alterar a concentração do tacrolimus e como essa informação poderá ajudar no seu tratamento. Para isso será necessário coletar somente uma vez 4mL do seu sangue, utilizando agulhas e tubos descartáveis. A coleta será feita por profissional experiente e caso haja algum desconforto será tomada todas as providências necessárias.

Caso você concorde em participar, faremos consulta ao seu prontuário buscando informações relativas ao seu atendimento no serviço de GTM. Em nenhum momento haverá associação dos dados que estão no seu prontuário com o seu nome ou qualquer informação que identifique você. Sua participação é muito importante e totalmente voluntária. Você não receberá nenhum bônus ou incentivo financeiro para participar dessa pesquisa, entretanto, poderá ocorrer reembolso de gastos decorrentes de sua participação na pesquisa e a reparação de possíveis danos que eventualmente possam ser gerados. Os benefícios diretos aos sujeitos da pesquisa serão a compreensão de aspectos relevantes da relação profissional-paciente e dos resultados do serviço de GTM, que contribuirão para melhorias na conduta ética e clínica do farmacêutico nesse serviço. Toda a informação obtida é considerada CONFIDENCIAL e a sua identificação será mantida como informação sigilosa.

A qualquer momento você poderá tirar suas dúvidas a respeito da pesquisa com a farmacêutica

Isabela Diniz Gusmão de Oliveira (isabela.gusmao@gmail.com) (31- 992783463) e com a

pesquisadora profa Dra Clarice Chemello (clachemello@gmail.com) (31- 34096906). Poderá também entrar em contato com o COEP (Comitê de Ética em Pesquisa) nos telefones (31) 3409-4592 ou pelo email: coep@pqpr.ufmg.br.

Sua participação não lhe trará nenhum ônus ou prejuízo. Se decidir por não participar, isso não vai interferir no seu atendimento neste serviço e em outros oferecidos pela unidade de saúde. Se o senhor (a) aceitar participar, a qualquer momento você poderá desistir de continuar a fazer parte desta pesquisa, sem que isso traga qualquer problema ao seu acompanhamento.

Suas informações são muito valiosas para o desenvolvimento desta pesquisa.

-----  
Estou ciente que meus dados serão tratados com absoluta segurança para garantir a confidencialidade, privacidade e anonimato.

Eu,....., após ter sido suficiente e devidamente esclarecido (a), pela pesquisadora, sobre a realização desta pesquisa, como está escrito neste termo, declaro que consinto em participar da pesquisa em questão por livre vontade não tendo sofrendo nenhuma forma de pressão ou influência indevida.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Assinatura:.....

#### **Pesquisador responsável**

Eu, Clarice Chemello, responsável pelo projeto acima descrito, declaro que obtive espontaneamente o consentimento deste sujeito de pesquisa (ou do seu representante legal) para realizar este estudo.

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Assinatura:.....

**Este termo será arquivado, pelo pesquisador responsável, por um período de 5 anos para consultas e verificações.**

Nota: este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em duas vias, ficando uma com o sujeito participante da pesquisa e a outra com o pesquisador responsável.

**Contatos:**

Profa. Dra. Clarice Chemello –  
telefone: 31 3409-6906

Comitê de Ética em Pesquisa / UFMG – telefone: 31 3409-4592

Endereço completo: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005,  
Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP 31270-901


### APÊNDICE 3 - FORMULÁRIO RESULTADO GENOTIPAGEM CYP3A5

No. amostra	CYP 3 A5 *3	Metabolizador CYP3A5*3	CYP 3 A5*6	Metabolizador CYP3 A5*6	CYP 3A5*7	Metabolizador CYP3A5*7
1						
2						
3	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	Extensivo
4	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	Extensivo
5	1*/1/ (TT)	extensivo	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
6						
7	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
8	1*/1/ (TT)	extensivo	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
9	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
10						
11	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
12	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 ( - - )	extensivo
13	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
14						
15	*3/*3 (CC)	pobre			*1/*1 ( - - )	
16	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
17	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
18	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
19	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
21	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
22	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
23	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
24	1*/1/ (TT)	extensivo	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 ( - - )	extensivo
25	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
26	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
27	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 ( - - )	extensivo
28	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
29	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 ( - - )	extensivo
30	1*/1/ (TT)	extensivo	*1/*6 (CT)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
31	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo
32	*3/*3 (CC)	pobre			*1/*1 ( - - )	
33	1*/3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 ( - - )	extensivo
36	1*/3 (TC)	intermediario			*1/*1 ( - - )	
37	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 ( - - )	extensivo

38	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
39	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
40	1/*3 (TC)	intermediario	?		*1/*1 (- -)	
41	1*/1/ (TT)	extensivo	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
42	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
43	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
44	1*/1/ (TT)	extensivo	*1/*1 (CC)	extensivo	*7/*7 (A/A)	pobre
45	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
47	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
48	*3/*3 (CC)	pobre			*1/*1 (- -)	
49	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
50	*3/*3 (CC)	pobre			*1/*1 (- -)	
51	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
52	*3/*3 (CC)	pobre			*1/*1 (- -)	
53	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)		*1/*1 (- -)	extensivo
54	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 (- -)	extensivo
55	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
56	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
57	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
58	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 (- -)	extensivo
59	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
60	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
61	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	Extensivo
62	1/*3 (TC)		*1/*6 (CT)	intermediário	*1/*1 (- -)	extensivo
63	*3/*3 (CC)	pobre	*6/*6 (TT)	pobre	*1/*1 (- -)	
64	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
65	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*7 (A -)	intermediario
66			*1/*6 (CT)	intermediário		
67	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
69	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
70	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
71	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*7 (A -)	intermediario
72	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
73	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*1 (- -)	extensivo
74	*3/*3 (CC)	pobre	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*7 (A -)	intermediario
75	1/*3 (TC)	intermediario	*1/*1 (CC)	extensivo	*1/*7 (A -)	intermediario




## APÊNDICE 4 - FORMULÁRIO GERENCIAMENTO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

		Início	Término	Duração		
Data						
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS						
UBS				Atendimento:		
USUÁRIO				Prontuário		
Nascimento:		Escolaridade (anos estudo)				
Gênero		Telefones:				
Endereço						
Estado Civil		Ocupação/Profissão				
Serviços/profissionais saúde:						
Aquisição medicamentos						
MOTIVO DO ENCONTRO						
HÁBITOS DE VIDA E DADOS FÍSICOS						
Atividade física:		Tipo? Duração? Frequência? Incômodo?				
Cigarro:		Bebidas alcoólicas		Dados antropométricos		
Qde usada?		Qde usada?		Peso		
Anos/uso:		Tempo uso:		Altura		
Anos/maço:		Parou quando?		IMC		
Parou quando?		Bebida:				
Tentou parar?		Tentou parar?				
Rotina, hábitos alimentares, ingestão hídrica e café (Horário e observações importantes)						
Acorda		Lanche				
Café manhã		Jantar				
Lanche		Dorme				
Almoço						
USO DE PLANTAS, FITOTERÁPICOS (Indicação, nome, qde, n° vezes/dia, parte usada); TERAPIA ALTERNATIVA						

	ALERTAS (RAM importantes; outras informações pertinente: estrutura familiar, limitações, cuidador, nesse caso anotar nome e contato)

<b>EXPERIÊNCIA SUBJETIVA COM O USO DO MEDICAMENTO</b> (Expectativa, compreensão, preocupações e comportamento)

 <b>CEAF</b> <small>CENTRO DE ESTUDOS DE ATUALIZAÇÃO FARMACOLÓGICA</small>					
<b>Data</b>	<b>Usuário</b>		<b>Prontuário</b>		
<b>AVALIAÇÃO INICIAL (HISTÓRIA CLÍNICA ATUAL E PREGRESSA) E PLANO DE CUIDADO</b>					
<b>quadro geral</b>					
<b>Problema de saúde</b>					
<b>Farmacoterapia atual</b>					
<b>Medicamento e dose</b>	<b>Esquema posológico</b>	<b>Tempo uso</b>	<b>Efetividade</b>	<b>Segurança</b>	<b>Observações importantes</b>
	(Q <sup>de</sup> /Horário/Alimentação)	Início/Atualiz	Obj/Como sente	Obj/Queixas	Adesão (Dificuldades: esquecer, ler, tomar, conseguir, etc)
<b>Objetivo terapêutico</b>					
<b>PRM identificados</b>					
<b>Conduas</b>					
<b>Situação clínica e farmacoterapêutica:</b>					

<b>Outras condutas</b>	

## **Integração da farmacogenética do tacrolimo ao gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes com transplante de rim**

**Integration of tacrolimus pharmacogenetics into medication therapy management in kidney transplant patients**

**Integración de la farmacogenética del tacrolimus en la gestión de la farmacoterapia em pacientes trasplantados de riñón**

Recebido: 22/07/2021 | Revisado: 28/07/2021 | Aceito: 29/07/2021 | Publicado: 05/08/2021

**Isabela Diniz Gusmão de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5452-4753>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [isabela.gusmao@gmail.com](mailto:isabela.gusmao@gmail.com)

**Patrícia Mara dos Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3747-6072>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [reis.patriciamara@gmail.com](mailto:reis.patriciamara@gmail.com)

**Edna Afonso Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1465-9167>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [ednareis@gmail.com](mailto:ednareis@gmail.com)

**Karina Braga Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6870-2063>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [karinabgb@gmail.com](mailto:karinabgb@gmail.com)

**Ana Paula Lucas Mota**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-6440>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [analucasmota@gmail.com](mailto:analucasmota@gmail.com)

**Clarice Chemello**

RCID: <https://orcid.org/0000-0002-1234-1561>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [clachemello@gmail.com](mailto:clachemello@gmail.com)

### **Resumo**

A análise farmacogenética do tacrolimo e o gerenciamento da terapia medicamentosa já foram analisados isoladamente como estratégias clínicas em pacientes com transplante de rim, e estudos sobre a integração dessas duas práticas ainda são escassos. O objetivo desta pesquisa foi integrar essas ferramentas no cuidado aos pacientes com transplante de rim. Este é um estudo observacional retrospectivo com 70 pacientes, dos quais 42 estavam sendo atendidos pelo serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa. Analisou-se o sexo, faixa etária, tempo de realização do transplante, tipo de doador e problemas relacionados a medicamentos. A frequência alélica do CYP3A5 (rs776746) foi obtida identificando os indivíduos quanto à presença do alelo funcional \*1(expressores). Observou-se maior concentração plasmática de tacrolimo nos expressores, mas sem alteração na dose média desse medicamento entre os grupos. Em relação à frequência de problemas relacionados a medicamentos, observou-se que 11 (27,%) pacientes não apresentaram nenhum, 19 (47,5%) apresentaram apenas um, e 5 (12,5%), dois ou três. A integração da farmacogenética do tacrolimo é uma ferramenta útil e complementar aos resultados obtidos com o gerenciamento da terapia medicamentosa, pois as alterações significativas na concentração plasmática desse medicamento nos expressores pode sinalizar à equipe multiprofissional uma necessidade de mais atenção no monitoramento desses pacientes, a fim de se evitar problemas de efetividade, segurança e conveniência. Ademais, a identificação de outros problemas de saúde do paciente faz com que o gerenciamento da terapia medicamentosa seja necessário para garantir uso de medicamentos apropriado, efetivo e seguro.

**Palavras-chave:** Tacrolimo; Polimorfismo de nucleotídeo único; Transplante de rim; Farmacogenética; Farmacogenômica; Indutores do Citocromo P-450 CYP3A; Gerenciamento da terapia medicamentosa; Medicina personalizada; Farmácia clínica.

### **Abstract**

The pharmacogenetic analysis of tacrolimus and medication therapy management have already been analyzed in isolation as clinical

strategies in renal transplant patients, and studies on the integration of these two practices are still scarce. The objective of this research was to integrate these tools in the care of kidney transplant patients. This is a retrospective observational study with 70 patients, 42 of whom were being treated by the medication therapy management service. We analyzed gender, age, time since the transplant, type of donor and drug-related problems. The allelic frequency of CYP3A5 (rs776746) was obtained by identifying the individuals regarding the presence of the functional \*1 allele (expressors). There was a tacrolimus higher plasma concentration in expressors, but without change in the mean dose of this drug between groups. Regarding the frequency of drug-related problems, it was observed that 11 (27%) patients had none, 19 (47.5%) had only one, and 5 (12.5%), two or three. The integration of tacrolimus pharmacogenetics is a useful and complementary tool to the results obtained with the medication therapy management, as significant changes in the plasma concentration of this drug in expressors can signal to the multidisciplinary team a need for more attention in monitoring these patients, in order to avoid problems of effectiveness, safety and convenience. Furthermore, the identification of other health problems of the patient makes the medication therapy management necessary to ensure the use of medications appropriate, effective and safe.

**Keywords:** Tacrolimus; Polymorphism, single nucleotide (SNP); Kidney transplantation; Pharmacogenomics; Pharmacogenetics; Cytochrome P-450 CYP3A Inducers; Medication therapy management; Precision medicine; Clinical pharmacy.

## Resumen

El análisis farmacogenético de tacrolimus y la gestión integral de la farmacoterapia ya han sido analizados de forma aislada como estrategias clínicas en pacientes con trasplante renal, y los estudios sobre la integración de estas dos prácticas aún son escasos. El objetivo de esta investigación fue integrar estas herramientas en la atención de los pacientes trasplantados de riñón. Se trata de un estudio observacional retrospectivo con 70 pacientes, 42 de los cuales estaban siendo tratados por el la gestión integral de la farmacoterapia. Analizamos sexo, edad, tiempo desde el trasplante, tipo de donante y problemas relacionados con el medicamento. La frecuencia alélica de CYP3A5 (rs776746) se obtuvo identificando a los individuos con respecto a la presencia del alelo funcional \* 1 (expresores). Hubo una mayor concentración plasmática de tacrolimus en los expresores, pero sin cambios en la dosis media de este fármaco entre los grupos. En cuanto a la frecuencia de problemas relacionados con los medicamentos, se observó que 11 (27%) pacientes no presentaron, 19 (47,5%) presentaron solo uno y 5 (12,5%), dos o tres. La integración de la farmacogenética del tacrolimus es una herramienta útil y complementaria a los resultados obtenidos con la gestión integral de la farmacoterapia, ya que cambios significativos en la concentración plasmática de este fármaco en expresores pueden señalar al equipo multidisciplinar la necesidad de mayor atención en el seguimiento de estos pacientes. para evitar problemas de eficacia, seguridad y comodidad. Además, la identificación de otros problemas de salud del paciente hace necesario la gestión integral de la farmacoterapia para asegurar el uso de medicamentos adecuado, eficaz y seguro.

**Palabras clave:** Tacrolimus; Polimorfismo de único nucleótido; Trasplante de riñón; Farmacogenética; Farmacogenómica; Inductores del Citocromo P-450 CYP3A; Gestión integral de la farmacoterapia; Farmacia clínica.

## 1. Introdução

O transplante é uma opção terapêutica para pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal (grau 5) e tem como o objetivo garantir melhoria das condições clínicas nesses indivíduos. Quando comparado à diálise, o transplante proporciona melhor sobrevida e menor custo em longo prazo (Brasil, 2021; Augliene et al., 2017; Ghoneim et al., 2013).

Sabe-se que terapia de imunossupressão efetiva e segura pós-transplante renal é crucial para evitar a rejeição aguda e crônica e preservar a função do enxerto, além de estabilizar o quadro clínico do paciente diante de outras variáveis clínicas (Brasil, 2021; Liu et al., 2017; Covert et al., 2017).

A terapia de imunossupressão de manutenção é a segunda modalidade de tratamento medicamentoso nos transplantados após a etapa de indução. Ela é geralmente composta por corticosteroides, antiproliferativos e inibidores da calcineurina, que variam conforme a resposta clínica e o risco imunológico dos pacientes. O tacrolimo, entre os inibidores da calcineurina, é o mais utilizado na terapia imunossupressora. Todavia, esse medicamento possui uma janela terapêutica estreita, sendo recomendada sua monitorização plasmática periódica para evitar dose subterapêutica, que implica em maior suscetibilidade a infecções, ou doses elevadas, desencadeando toxicidade e complicações metabólicas (Brasil, 2021; Brunet et al., 2019; Liu et al., 2016).

---

A concentração sanguínea do tacrolimo é influenciada pela presença de polimorfismos genéticos das enzimas metabolizadoras no fígado, principalmente da família do citocromo P450 (CYP450), subfamília CYP3A, que é mais expresso no fígado e intestino (Chen et al., 2018; Yu et al., 2018; Haga et al., 2015). O tacrolimo é metabolizado pela enzima CYP3A5, o que explica de 40 a 50% da variabilidade da dose inicial necessária desse medicamento. Alguns estudos apontam que os alelos CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 e CYP3A5\*7 têm maior influência na dose inicial ou na razão entre concentração e dose do tacrolimo (C/D), variando a frequência conforme a população estudada (Genvigir et al., 2020; Suarez-Kurtz et al., 2018; Rojas et al., 2015; Suarez-Kurtz et al., 2014).

Adicionalmente, já existem recomendações que orientam sobre a dose inicial de tacrolimo em pacientes com transplante de rim a partir da caracterização genotípica dos alelos CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 e CYP3A5\*7. Desse modo, o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), recomenda que indivíduos homocigotos selvagens (\*1/\*1) e heterocigotos (\*1/\*3, \*1/\*6, \*1/\*7) devem iniciar o uso do tacrolimo a partir da dose padronizada na bula, enquanto os pacientes com genótipos não funcionais (\*3/\*3, \*6/\*6, \*7/\*7, \*3/\*6, \*3/\*7, \*6/\*7) devem iniciar com valores inferiores aos demais grupos. Sendo assim, indivíduos com pelo menos um alelo funcional \*1 são considerados *expressores* e aqueles que não o possuem são classificados como *não expressores* (Birdwell et al., 2015). A partir da classificação dos três alelos e seguindo as anotações do CPIC sobre tacrolimo e CYP3A5, os indivíduos com genótipo CYP3A5 homocigotos selvagens são considerados metabolizadores extensivos, enquanto heterocigotos são classificados como metabolizadores intermediários e os que possuem apenas alelos não funcionais são denominados como metabolizadores pobres (Birdwell et al., 2015).

Sabe-se que a caracterização genotípica é uma das atividades da farmacogenética/farmacogenômica, contemplada dentro do serviço de gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM), conforme descrito pela *American Pharmacist Association* (APhA). Para tanto, o farmacêutico interpreta as informações genéticas do paciente a fim de otimizar a resposta terapêutica a um medicamento, proposta que vem sendo denominada de medicina personalizada (APhA, 2021).

Estudos farmacogenéticos em pacientes com transplante de rim já utilizaram a dose inicial do tacrolimo baseada na caracterização do genótipo de CYP3A5, trazendo resultados significativos em relação ao controle dos desfechos negativos em curto prazo, como a rejeição aguda (Anutrakulchai et al., 2019; Yau et al., 2019; Yu et al., 2018; Campagne et al., 2019; Shuker et al., 2016; Yaowakulpatana et al., 2016; Thervet et al., 2010). No Brasil, a frequência alélica de CYP3A5\*3 foi demonstrada por Suarez Kurtz et al. (2014) classificando os indivíduos concomitantemente à raça/etnia. Assim, a frequência do alelo funcional \*1 foi de 0,24 na raça/etnia branca, 0,22 na população classificada como parda e 0,31 na negra na região nordeste brasileira. Na região norte do país, a frequência desse alelo foi de 0,20 e 0,25 para a etnia/raça branca e parda, enquanto para a região sudeste esses valores foram 0,36, 0,13 e 0,27 para a população negra, branca e parda respectivamente. Para indivíduos com a presença do alelo \*3 a frequência foi de 0,72 na população branca, seguida por 0,69 na parda para a região nordeste, seguida por 0,53, 0,79 e 0,72 na raça negra, branca e parda na região norte, observando valores diferentes na região sudeste, sendo 0,56 (negra), 0,84 (branca) e 0,64 (parda). Os alelos CYP3A5\*6 e CYP3A5\*7 também foram analisados, cuja frequência para o CYP3A5\*6 foi de 0,03 na raça branca, 0,05 na parda e 0,10 na negra, e para o CYP3A5\*7, os valores foram 0,01, 0,02 e 0,06 para as raças branca, parda e negra respectivamente na região nordeste (Suarez Kurtz et al., 2014).

Por sua vez, o GTM oferecido pelo farmacêutico ao paciente, busca a otimização dos resultados terapêuticos pela monitorização do uso de medicamentos, por meio da determinação das necessidades farmacoterapêuticas mediante a identificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM), avaliados segundo a indicação, efetividade, segurança e conveniência do tratamento (Cipolle et al., 2012; Ramalho de Oliveira, 2011; Correr et al., 2011).

O GTM isoladamente já demonstrou resultados benéficos para pacientes com diversas doenças crônicas, inclusive em pacientes com transplante de rim. Alguns autores evidenciaram que a implantação do GTM em serviços ambulatoriais

---

mostrou-se bastante promissora na melhoria dos resultados clínicos nos pacientes atendidos (Yang et al., 2019; Xu et al., 2018; Brummet & Carlson, 2016; Murphy-Menezes, 2015).

A farmacogenética do tacrolimo e o GTM, quando avaliados isoladamente, já demonstraram desfechos positivos tanto em relação à determinação da dose baseada nos polimorfismos do gene CYP3A5, quanto na identificação e resolução de PRM nos pacientes com transplante de rim. Alguns autores já aventaram positivamente a utilização concomitante dessas duas estratégias como forma de melhorar o quadro clínico do paciente (Brown et al., 2020; Wang et al., 2020; Covert et al., 2017; Roederer et al., 2017; Haga et al., 2015). No entanto, o cenário estudado é a farmácia comunitária, principalmente nos Estados Unidos (Roeder et al., 2017; APha, 2016 e 2008; O'Connor, et al., 2012). Diante disso, objetivou-se com o presente trabalho avaliar a integração da análise farmacogenética do tacrolimo ao GTM para pacientes com transplante de rim.

## **2. Método**

### **Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional descritivo (Yang et al., 2013) realizado no ambulatório de transplantes em um hospital de grande porte no município de Belo Horizonte. Essa instituição hospitalar, conta com a assistência de médicos nefrologistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, psicólogo, nutricionista e assistente social. O farmacêutico faz a orientação do paciente transplantado sobre o uso dos medicamentos somente na alta hospitalar, em consulta única, não fazendo parte da equipe multidisciplinar que acompanha regularmente os pacientes no ambulatório após a instituição da terapia de imunossupressão de manutenção.

A pesquisa foi realizada entre novembro de 2016 a agosto de 2018. Mensalmente, eram disponibilizadas pelas enfermeiras do ambulatório uma lista com os pacientes com transplante de rim nos últimos 18 meses até a data da inclusão no estudo. A partir dessa lista, foram realizados os agendamentos das entrevistas com os pacientes para convite e posterior captação para o estudo.

Os pacientes incluídos na pesquisa foram de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, em uso de tacrolimo, com no mínimo uma semana e máximo de 18 meses pós-transplante renal na data do estudo conforme descrito por Pallet et al. (2016). Foram excluídos os pacientes com transplante duplo, retransplantados, com diagnóstico de doença hepática avançada, tais como cirrose, hepatites virais ou medicamentosas, ou que declararam fazer uso crônico de álcool (Pallet et al., 2016).

Os pacientes foram incluídos de forma aleatória randomizada nos grupos GTM e controle.

### **Coleta de dados**

Os dados coletados, obtidos dos prontuários médicos manual e informatizado, foram sexo, idade, tipo de doador, tempo de transplante (considerando o intervalo entre a data do transplante e a data da primeira consulta com o farmacêutico), a média das seis primeiras doses prescritas de tacrolimo no regime ambulatorial e a média dos seis primeiros níveis séricos do medicamento pós-transplante. A média das 6 primeiras doses de tacrolimo e do nível sérico foram utilizadas, pois a equipe médica monitorava o paciente mensalmente, fazendo intervenções na dose prescrita para que o nível sérico do tacrolimo não ultrapasse 3ng/nL nos três primeiros meses e 6ng/mL no seis primeiros meses pós transplante. Porém, devido à rotina dos atendimentos e da disponibilidade dos pacientes para comparecerem ao laboratório, em algumas situações as concentrações plasmáticas não foram obtidas após a prescrição da dose do tacrolimo. Portanto, a concentração plasmática foi obtida em data diferente ao ajuste de dose do tacrolimo.

---

A mensuração plasmática de tacrolimo foi realizada no laboratório de análises clínicas do hospital onde foi realizada a pesquisa, por meio da técnica de imunoenensaio enzimático do kit Dimension®, conforme orientações do fabricante.

### **Análise genética**

Para a análise farmacogenética do tacrolimo, foram coletados 5 mL de sangue total em tubos de EDTA no dia da consulta médica pós transplante, para a extração do DNA genômico. O DNA foi extraído conforme instruções do Kit de Extração Min Spin Plus do fabricante BioPur®. A discriminação alélica para os diferentes SNP's CYP3A5\*3 (rs776746 -C\_26201809\_30), CYP3A5\*6 (rs 10264272 - C\_30203950\_10) e CYP 3A5\*7 (rs 41303343 - C\_32287188\_10) foi realizada no equipamento de PCR em tempo real (StepOne®), utilizando a TaqMan™ Universal Master Mix II® (Thermo Fisher), seguindo a recomendação do fabricante. As amostras controle foram inseridas em todas as corridas.

Sendo assim, indivíduos com pelo menos um alelo funcional \*1 foram considerados *expressores* e aqueles que não o possuíam foram classificados como *não expressores* e posteriormente, foram classificados em metabolizadores extensivos, intermediários e pobres (Birdwell et al., 2015).

### **Gerenciamento da terapia medicamentosa (GTM)**

O método proposto para realizar o GTM foi o *Pharmacotherapy Work-up* (PW). Para o registro das consultas, foi utilizado o formulário desenvolvido pelos profissionais e professores do Centro de Estudos em Atenção Farmacêutica da UFMG (CEAF-UFMG) (Cipolle et al., 2012; Ramalho de Oliveira, 2011)

As consultas foram realizadas de forma individualizada, em sala privativa, nos mesmos dias dos atendimentos dos pacientes no ambulatório. Foram realizadas no mínimo três consultas farmacêuticas por paciente, utilizando também a possibilidade via contato telefônico, quando necessário. A duração da primeira consulta foi de aproximadamente 60 minutos enquanto que as consultas de acompanhamento variaram entre 20 a 30 minutos. As duas farmacêuticas responsáveis pelos atendimentos foram capacitadas na metodologia empregada e já possuíam experiência em atendimentos farmacêuticos.

Na primeira consulta, uma das farmacêuticas fazia a acolhida do paciente para a avaliação inicial, cujo objetivo era obter o máximo de informações clínicas e comportamentais a fim de facilitar a interpretação do estado clínico do paciente e ajudar na determinação das necessidades farmacoterapêuticas. Foram investigadas a presença de comorbidades e número de medicamentos prescritos. Após essa análise global com o paciente e seu cuidador (quando presente), foi verificada a presença de PRM conforme classificação de indicação, efetividade, segurança e conveniência (Cipolle et al., 2012).

### **Análise estatística**

As variáveis qualitativas foram sintetizadas em frequências absoluta e relativa. As variáveis quantitativas foram resumidas com medidas de tendência central (média ou mediana) e de variabilidade (desvio-padrão ou intervalo interquartilico).

Os participantes do estudo foram descritos quanto ao sexo, idade, tempo de transplante e tipo de doador. Após a análise farmacogenética, os grupos expressores/não-expressores foram comparados em relação às variáveis dependentes quantitativas de dose (mg/kg de peso corporal) e concentração plasmática do tacrolimo (ng/mL), por meio do teste de Mann-Whitney, pois nenhuma das variáveis apresentou distribuição Normal (teste de Shapiro-Wilk). Para os pacientes encaminhados ao GTM, foram considerados o número de medicamentos utilizados na terapia concomitante, a quantidade e o tipo de PRM identificado e a classificação farmacológica do medicamento envolvido no PRM. Para comparação das variáveis dependentes qualitativas entre os grupos, foi utilizado o teste Qui-quadrado de homogeneidade, com valor-p calculado por simulação, devido ao tamanho reduzido que algumas sub-amostras.



Todos os testes consideraram nível de significância de 5%. As análises foram realizadas com o programa computacional estatístico R (R Core Team, 2020). Foram identificadas perdas de dados relacionados à falta de informações no prontuário médico manual e informatizado, alterando o número da amostra em alguns resultados.

### Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)(protocolo número 56059216.8.0000.5149). Todos os indivíduos foram convidados a participar do estudo, sendo lido, assinado e entregue o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## 3. Resultados

### 3.1 Característica da amostra

Foram incluídos 70 pacientes, sendo 41 (58,6%) do sexo masculino, 22 (33,8%) com idade entre 31 a 40 anos, 40 (71,4%) receberam o rim de doador falecido e 34 (52,3%) tinham entre 6 a 9 meses pós-transplante no período da pesquisa (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características gerais dos pacientes com transplante de rim em uso de tacrolimo.

	Características	n (%)
Sexo (n=70)	Masculino	41 (58,6)
	Feminino	29 (41,4)
Idade (n=65) <sup>a</sup>	(média=46, desvio padrão=12)	
	20 a 30 anos	5 (7,7)
	31 a 40 anos	22 (33,8)
	41 a 50 anos	11 (16,9)
	51 a 60 anos	17 (26,1)
	61 a mais anos	10 (15,4)
Tipo de doador (n=56) <sup>b</sup>	Falecido	40 (71,4)
	Vivo	16 (28,6)
Tempo de transplante (n=65) <sup>c</sup>	1 a 3 meses	8 (12,3)
	3 a 6 meses	9 (13,8)
	6 a 9 meses	34 (52,3)
	9 a 12 meses	6 (9,2)
	12 a 18 meses	8 (12,3)

Dados faltantes: a=5, b=14, c=5

Fonte: Autores (2021).

### Dados farmacogenéticos

Por possuírem o alelo funcional \*1 em CYP3A5\*3, 30(47,6%) dos pacientes foram classificados como expressores, sendo divididos em metabolizadores extensivos 6 (9,5%) e intermediários 24 (38,1%). Para o alelo \*6, observou-se que 56 (98,3%) eram expressores, sendo 47 (82,5%) metabolizadores extensivos e 9 (15,8%) intermediários. Para o alelo \*7, foram classificados como expressores 56 (98,2%) dos indivíduos, distribuídos em 51 (91,1%) como metabolizadores extensivos e 4 (7,1%) como intermediários. Quanto aos pacientes não expressores (ausência do alelo funcional \*1), 33(52,4%) apresentavam o genótipo \*3/\*3, 1(1,7%) com genótipo \*6/\*6 e 1 (1,8%) com genótipo \*7/\*7 (Tabela 2).

**Tabela 2** - Frequência dos alelos de CYP3A5 e respectivo fenótipo nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo.

Genótipo	Fenótipo CYP3A5	n (%)	Tipo de expressor	n (%)
<b>CYP3A5*3<sup>a</sup></b> (n=63)	*1/*1	Metabolizadores extensivos	Expressor	30 (47,6)
	*1/*3	Metabolizadores intermediários		
	*3/*3	Metabolizadores pobres	Não expressor	33 (52,4)
<b>CYP3A5*6<sup>b</sup></b> (n=57)	*1/*1	Metabolizadores extensivos	Expressor	56 (98,3)
	*1/*6	Metabolizadores intermediários		
	*6/*6	Metabolizadores pobres	Não expressor	1 (1,7)
<b>CYP3A5*7<sup>c</sup></b> (n=56)	*1/*1	Metabolizadores extensivos	Expressor	55 (98,2)
	*1/*7	Metabolizadores intermediários		
	*7/*7	Metabolizadores pobres	Não expressor	1 (1,8)

Dados faltantes: a=7, b=13, c=14

Fonte: Autores (2021).

Quando comparados os diferentes fenótipos em relação aos aspectos farmacocinéticos, observou-se maior concentração plasmática entre os grupos expressores em comparação aos não expressores, porém não houve diferença significativa em relação à dose do medicamento (Tabela 3).

**Tabela 3:** Relação entre o fenótipo de CYP3A5 e os dados farmacocinéticos de tacrolimo nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo.

Tacrolimo	Classificação	n (%)	Média	(Q1 -Q3)	Teste Mann-Whitney valor de p
Dose média (mg/kg) <sup>a</sup>	Expressor	33 (54,1)	6,50	(4,35-8,75)	0,000
	Não expressor	28 (45,9)	5,25	(4,42-7,47)	
Média da concentração plasmática (ng/mL) <sup>b</sup>	Expressor	31 (50,8)	8,75	(7,00 -10,53)	0,013
	Não expressor	29 (49,2)	7,08	(6,68 -8,66)	

Dados faltantes: a=9, b=10

Fonte: autores (2021).

Após a avaliação farmacogenética, identificou-se que 42 pacientes estavam em acompanhamento pelo serviço de GTM, sendo 17 classificados como expressores e 18 como não expressores, e 9 indivíduos sem classificação fenotípica. Quanto ao grupo controle, 16 pacientes foram classificados como expressores e 13 como não expressores. Portanto, o fenótipo não influenciou na diferença de concentração plasmática entre grupo GTM e controle.

### Análise farmacogenética dos pacientes do GTM

Para os pacientes encaminhados ao serviço de GTM foram avaliadas a terapia concomitante, a presença e classificação de PRM e sua relação com a expressão da enzima metabolizadora de tacrolimo.

Em relação à terapia concomitante aos imunossuppressores já utilizados, detectou-se que 16 pacientes (40,3%) utilizavam entre 3 a 4 medicamentos, sendo mais frequente o uso de beta bloqueadores, correspondendo a 20 (16,3%), e inibidores da bomba de prótons com 19 (15,4%) (Tabela 4 e 5).

Em relação a frequência de PRM, observou que 11 (27,5%) pacientes não apresentaram PRM (27,5%), 19 (47,5%) apresentaram apenas um PRM, e 5 (12,5%) dois ou três. Considerando a caracterização fenotípica dos pacientes do GTM, não existe diferença significativa entre o número de medicamentos usados e a quantidade de PRM entre expressores e não expressores (Tabela 4). Em relação ao tipo de PRM identificado nos dois grupos dos pacientes do GTM, não foi possível realizar um teste estatístico devido ao pequeno valor da amostra.

**Tabela 4** – Número e classificação dos PRM encontrados durante o GTM nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo.

Variáveis	Não Expressores (n=18) n (%)	Expressores (n=17) n (%)	Teste Qui Quadrado Valor de p
<b>Número de medicamentos</b>			
0	3 (16,7)	0 (0)	0,09
1 a 2	6 (33,3)	2 (11,8)	
3 a 4	6 (33,3)	10 (58,8)	
5 a 8	3 (16,7)	5 (29,4)	
<b>Frequência de PRM (n=40)</b>			
0	5 (27,8)	4 (23,5)	0,30
1	8 (44,4)	8 (47,1)	
2	1 (5,6)	4 (23,5)	
3	4 (22,2)	1 (5,9)	
<b>Tipo de PRM</b>			
<b>Indicação</b>	<b>9 (40,9)</b>	<b>7 (36,8)</b>	0,39
1- Medicamento desnecessário	1 (11,1)	1 (14,3)	
2- Necessidade de terapia adicional	8 (88,9)	6 (85,7)	
<b>Efetividade</b>	<b>3 (13,6)</b>	<b>0 (0)</b>	
3- Medicamento inefetivo	0 (0)	0 (0)	
4- Dose baixa	3 (100)	0 (0)	
<b>Segurança</b>	<b>5 (22,7)</b>	<b>5 (26,3)</b>	
5- Reação adversa medicamento	2 (40,0)	2 (40,0)	
6- Dose alta	3 (60,0)	3 (60,0)	
<b>Conveniência</b>	<b>5 (22,7)</b>	<b>7 (36,8)</b>	
7- Não adesão a terapia	5 (100)	7 (100)	

Fonte: Autores (2021).

Quando se analisa a classificação farmacológica dos medicamentos causadores de PRM, destacam-se os anti-hipertensivos com maior prevalência em ambos os grupos, seguido pelo uso de antiácidos e antidiabéticos, porém sem significância estatística (Tabela 5).

**Tabela 5:** Classificação farmacológica dos medicamentos causadores de PRM nos pacientes com transplante de rim participantes no estudo.

	Não Expressores (n=18) n (%)	Expressores (n=17) n (%)
<b>1- Anti-hipertensivos e adjuvantes</b>	<b>11 (61,1)</b>	<b>9 (50,0)</b>
AAS	1	1
Anlodipina	4	3
Carvedilol, Atenolol, propranolol	3	4
Clonidina	1	0
Losartan	2	1

<b>2- Antiácidos e afins</b>	<b>7 (33,3)</b>	<b>6 (28,6)</b>
Omeprazol, ranitidina	7	6
<b>3- Antidiabéticos</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>2 (11,1)</b>
Insulina NPH/reg., metformina	1	2
<b>4- Imunossupressores</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (4,8)</b>
Tacrolimo	0	1
<b>5- Antidepressivo</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>0 (0)</b>
Fluoxetina	1	0
<b>6- Antimuscarínico</b>	<b>1 (4,8)</b>	<b>0 (0)</b>
Brometo de otilônio	1	0

Teste X<sup>2</sup> valor de p=0,91 para as quatro classes gerais. Fonte: Autores (2021).

#### 4. Discussão

A presente pesquisa caracterizou os pacientes com transplante de rim de um ambulatório de nefrologia em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, quanto a faixa etária, tempo de transplante e tipo de doador. Em seguida, obteve-se a frequência alélica de CYP3A5 identificando os indivíduos quanto à presença do alelo funcional \*1, para então classificar os indivíduos quanto ao fenótipo metabolizador. Os grupos expressores e não expressores diferiram em relação à média da concentração plasmática do tacrolimo, porém sem alteração para a dose média. Os pacientes encaminhados ao serviço de GTM apresentaram PRM de indicação, efetividade, segurança e conveniência, porém sem diferença estatística entre os grupos expressores e não expressores.

Os dados da amostra total desta pesquisa apontaram maior prevalência do sexo masculino entre a população estudada, fato também encontrado na literatura com porcentagem que variam entre 59 a 85% dos pacientes com transplante de rim (Anutrakulchai et al., 2019; Tsuchya et al, 2004). A faixa etária de 31 a 40 anos também é a mais prevalente em outros estudos clínicos, além do transplante renal advir de doadores falecidos, principalmente em decorrência de acidente vascular encefálico. Sabe-se que variáveis clínicas do receptor e do doador são essenciais para manutenção do enxerto, além da avaliação prévia do risco imunológico, determinando a sobrevida do paciente em longo tempo (Brasil, 2021; Bautista et al., 2018).

A frequência alélica encontrada nesta pesquisa é similar a um dos primeiros estudos farmacogenéticos realizados em pacientes com transplante de rim brasileiros, sendo que CYP3A5\*3(\*1/\*1) foi encontrado em 5% dos pacientes, 37,5% dos indivíduos apresentavam CYP3A5\*3 (\*1/\*3) e 51,8% possuíam CYP3A5\*3 (\*3/\*3) (Santoro et al., 2011). Todavia, outro estudo brasileiro recentemente publicado, observou maior prevalência de CYP3A5\*3 (\*1/\*1) em 51,3%, CYP3A5\*3 (\*1/\*3) em 39,2% e CYP3A5\*3 (\*3/\*3) em 9,5% (Genvigir et al., 2020).

Sobre os alelos CYP3A5\*6 e CYP3A\*7, foram encontrados 17,3% dos genótipos (\*1/\*6 + \*6/\*6) e 8,9% dos genótipos (\*1/\*7 + \*7/\*7) nesta pesquisa, enquanto Santoro et al. (2011) encontraram 2,8% e 2,3% respectivamente. CYP3A5

\*6 (14690G> A; rs10264272) é um alelo não funcional, que causa um *splicing* alternativo no gene CYP3A5, resultando na ausência da proteína CYP3A5. CYP3A5\*7 (rs76293380; 27131-27132ins T) é um polimorfismo de inserção que reside entre os códons 345 e 346, que introduz um código de terminação prematura na posição 348, obtendo uma proteína truncada e não funcional. Os alelos CYP3A5\*6 e CYP3A\*7 são mais frequentes em indivíduos negros, sendo raros na população branca ou asiática (Lamba et al.,2012). Esses alelos estão presentes predominantemente na população africana, porém conforme discorre Suarez-Kurtz et al. (2018), os latinos americanos são também carreadores dos alelos \*6 e \*7, embora com frequência maior na população negra brasileira (Suarez-Kurtz et al., 2014). No estudo de Kurtz et al. (2014), a frequência do alelo funcional\*1 foi

0.31 na população negra brasileira, enquanto que para indivíduos com a presença do alelo \*3, a frequência foi maior na população branca (Suarez-Kurtz et al., 2014).

A presença dos alelos \*6 e \*7 tem importantes implicações clínicas por interferir na atividade metabólica de CYP3A5, apesar do alelo funcional \*1 ser o fator determinante para classificação dos indivíduos em expressores e não expressores (Suarez Kurtz et al., 2018; Birdwell et al.,2015).

O alelo mais estudado nas pesquisas farmacogenéticas envolvendo o tacrolimo é o CYP3A5\*3, que constitui uma transição de A para G na posição 6986 dentro do intron 3 (rs 776746). Essa mudança leva a um *splicing* alternativo e a “truncação” da proteína que diminui a função da enzima CYP3A5. Estudo apontam uma frequência desse alelo é de 0.83-0.95 na população branca, seguida por outros grupos étnicos como americanos africanos, 0.33, japoneses, 0.85, chineses 0.65, mexicanos 0.75 e indivíduos do sudeste da Ásia (excluindo japoneses e chineses), 0.67 (Lamba et al.,2012). No entanto, em localidades com nível de ancestralidade complexa como o Brasil, a classificação racial/étnica se torna complicada. Suarez Kurtz et al. (2012) fizeram um estudo no Brasil para avaliar a diversidade farmacogenômica em uma coorte com 1034 indivíduos e encontraram diferenças significativas entre os voluntários saudáveis nas diversas regiões do país, principalmente para os polimorfismos ABCB1, CYP3A5, CYP2C9 e VKORC, não relacionando a cor/raça, revelando a intensa heterogeneidade para desenhar e interpretar estudos farmacogenéticos (Suarez-Kurtz et al., 2012).

Em relação à dose, neste estudo, não se observaram diferenças significativas entre os grupos expressores e não expressores nos pacientes do grupo controle e GTM. Contudo, estudos já demonstram que polimorfismos no gene CYP3A5 explicam de 40-50% da variabilidade da dose de tacrolimo. Como resultado, os expressores CYP3A5\*3 apresentam dose significativamente maior a partir da concentração inicial (C0) se comparado aos não expressores e requerem dose de tacrolimo conforme  $*1/*1 > *1/*3 > *3/*3$  (Yu et al., 2018; Birdwell et al, 2015), o que não se observou nesta pesquisa.

Ademais, existe grande divergência na literatura para determinar a dose inicial de tacrolimo nos pacientes com transplante de rim. Em estudos observacionais prévios, a dose inicial de tacrolimo variou de 0,0075 mg/kg (Liu et al.,2016), 0,04mg/kg (Stefanovic et al.,2015), 0,05mg/kg (Yaowakulpatana et al.,2016), 0,1mg/kg (Strata et al., 2012) ,0,15mg/kg (Zhanget al.,2005), 0,2mg/kg (Shuker et al.,2016; Tavira et al., 2011), até 0,3mg/kg (Kraviljaca et al., 2016). Além disso, já existem ensaios clínicos avaliando a dose personalizada do tacrolimo, sendo 0,0125 mg/kg para indivíduos com CYP3A5\*3 (\*1/\*1) até0,08 mg/kg nos CYP3A5\*3 (\*3/\*3). Para aqueles pesquisadores que agruparam os expressores, a dose foi de 0,15mg/kg, enquanto no grupo dos não expressores, a dose inicial foi de 0,3mg/kg de tacrolimo (Pallet et al.,

2016; Jannot et al., 2016; Thervet et al., 2010). Os achados de Anutrakulchai et al. (2019) embasaram o fato de que os expressores devem possuir doses iniciais diferenciadas e, portanto, serem analisados separadamente, o que difere da recomendação do CPIC (Birdwell et al., 2015). Até o presente momento, não houve atualização dessas recomendações, o que dificulta novas interpretações a respeito.

Sobre a concentração plasmática do tacrolimo, constatou-se maior nível para os pacientes expressores. Resultados prévios já demonstraram que os expressores de CYP3A5 apresentam maior clearance e menor biodisponibilidade oral dos medicamentos, requerendo doses maiores de tacrolimo para alcançar a concentração plasmática pré-determinada (Thervet et al., 2010). Contudo, Tshiva et al. (2018) encontraram que pacientes não expressores apresentam menor dose e níveis elevados na concentração plasmática de tacrolimo após o transplante, além de menor depuração, se comparado aos indivíduos expressores. Htun et al. (2018) concluíram que pacientes portadores do alelo funcional \*1 precisam de maior dose ajustada de tacrolimo se comparada aos não expressores (Tshiva et al., 2018; Htun et al., 2018).

Outro ponto divergente na literatura científica é que a concentração plasmática varia conforme o período pós-transplante e o intervalo de tempo para mensuração dos níveis plasmáticos desse medicamento, pois não há consenso entre o período de aferição, o qual varia em dias, semanas ou meses nas pesquisas. Além disso, o valor aceitável variou entre 5 ng/mL até 15 ng/mL (Yau et al., 2019; Htun et al., 2018; Liu et al., 2016; Shuker et al., 2016). Conforme o documento “Segundo Consenso de Monitoração Plasmática do Tacrolimo”, no paciente com baixo risco imunológico a concentração inicial (C<sub>0</sub>) teve estar no intervalo de 4-5 ng/mL (preferencialmente > 7 ng/mL) quando prescrito em combinação com bloqueador de IL-2 na terapia de indução junto ao micofenolato e glicocorticoide; ou uma C<sub>0</sub> de 4-7 ng/mL (meses 0 a 2) e 2-4 ng/mL (acima desse intervalo) quando combinado com everolimo e glicocorticoide, além da terapia da indução (Brunet et al., 2019). O protocolo clínico brasileiro sobre imunossupressão no transplante renal recomenda que pacientes em uso concomitante de tacrolimo e micofenolato, a concentração plasmática deve ser entre 4-11 ng/mL, sendo que exposições abaixo de 5-7 ng/mL devem ser evitadas em pacientes com maior risco imunológico. Em pacientes que utilizam tacrolimo e azatioprina a concentração de tacrolimo deve ser entre 7-20 ng/mL nos primeiros meses pós-transplante, e 5-15 ng/mL após esse período, e quando usados com everolimo o valor deve estar no intervalo entre 3-5 ng/mL (Brasil, 2021).

Além das características farmacogenéticas observadas nos pacientes brasileiros, este estudo analisou outras variáveis na perspectiva do GTM, que podem aumentar consideravelmente a possibilidade de desenvolvimento de reações adversas, PRM, entre outros fatores que influenciam na efetividade da terapia. Esses resultados possuem significância clínica, uma vez que a ocorrência de PRM pode comprometer o estado clínico geral do paciente, principalmente quando se observa o tipo e o medicamento causador do PRM. Constatam-se como causas: uso desnecessário de medicamentos, presença de reações adversas, doses elevadas de medicamentos e comportamentos relacionados à falta de adesão à terapia.

Nesse sentido, pelo contexto do GTM, observa grande utilização dos antiácidos, possivelmente para amenizar o desconforto gástrico causado pelo uso contínuo de tacrolimo. A interação farmacocinética entre omeprazol e tacrolimo já foi estudada, principalmente em relação ao processo de metabolização de ambos, porém com resultados pouco robustos para fazer uma recomendação farmacogenética consistente (Peloso, 2014; Katsakiori et al., 2010). Diante das evidências limitadas sobre a influência farmacogenética na administração concomitante desses dois medicamentos, deve-se enfatizar o PRM de indicação (uso

desnecessário). Isso porque, os inibidores da bomba de prótons possuem indicações clínicas para tratamento de úlcera péptica, hemorragia digestiva alta sendo que a utilização para amenizar o desconforto estomacal decorrente do uso de medicamentos não é consenso na literatura científica, devido ao desenvolvimento de complicações clínicas em longo prazo. Em decorrência disso e visando o uso seguro e racional dos inibidores da bomba de prótons, Farrel et al. (2017) elaboraram as diretrizes para desprescrição dessa classe farmacológica, considerando apenas a utilização em casos de comprovada efetividade clínica ou com história prévia de úlcera gastrointestinal (Farrel et al., 2017).

Outro ponto de significância clínica a ser observado são os PRM relacionados a doses baixa ou alta, constituindo questões que influenciam na efetividade da terapia imunossupressora. Quando se analisa os medicamentos causadores dos PRM supracitados, destaca-se o uso dos antihipertensivos e antidiabéticos. Conforme descreve Weir et al. (2015), a hipertensão se desenvolve entre 50 a 80% dos pacientes após transplante renal, sendo causa de morbimortalidade, além da redução da sobrevida de enxerto. Severova-Andreevska, et al. (2019) descreve que os principais fatores relacionados a diagnóstico de hipertensão pós-transplante são aqueles relacionados aos doadores e receptores, terapia imunossupressora com inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), além de procedimento cirúrgicos. Portanto, é fundamental monitorar o uso desses medicamentos por meio do serviço de GTM (Tantisattamo et al., 2020; Severova-Andreevska, et al., 2019; Weir et al., 2015).

Além disso, mesmo que o paciente esteja utilizando a farmacoterapia imunossupressora e concomitante mais adequada ao seu perfil clínico, as estratégias são fracassadas quando as recomendações dos profissionais de saúde não são seguidas. Estudo conduzido por Leite et al. (2018) revelou uma taxa de não adesão à terapia imunossupressora no transplante renal de 41%. Contudo, quando ocorre o acompanhamento farmacêutico desses pacientes, por meio dos serviços clínicos, a taxa de adesão é maior, perdurando elevada, mesmo após um ano de acompanhamento. Tal fato justifica a participação do farmacêutico na equipe multidisciplinar no contexto ambulatorial, em especial para os transplantados (Vankova et al., 2018; Chisholm-Burns et al., 2016).

Como toda pesquisa, esta também apresenta certas limitações. As principais limitações do trabalho referem-se à disponibilidade de consultórios para atendimento ao paciente, devido à movimentada rotina do ambulatório. Outro ponto limitante é que a pesquisa foi realizada por farmacêuticos que não faziam parte da equipe multiprofissional da clínica de transplante, o que impacta na captação do paciente e em várias questões logísticas. Ademais, estudos avaliando os custos dos exames farmacogenéticos e do serviço de GTM são necessários para justificar sua implantação no contexto ambulatorial.

## 5. Conclusão

A integração da farmacogenética do tacrolimo é uma ferramenta útil e complementar aos resultados obtidos com o gerenciamento da terapia medicamentosa, pois as alterações significativas na concentração plasmática desse medicamento nos expressores pode sinalizar à equipe multiprofissional uma necessidade de mais atenção no monitoramento desses pacientes, a fim de se evitar PRM. Ademais, a identificação de PRM relacionados a outros problemas de saúde do paciente faz com que o gerenciamento da terapia medicamentosa seja necessário para garantir o uso de medicamentos apropriado, efetivo e seguro. Considerando o ineditismo desse estudo brasileiro, sugere-se que novas pesquisas avaliem a efetividade dos testes farmacogenéticos ainda na fase pré-transplante para direcionar as ações do farmacêutico no gerenciamento da terapia medicamentosa. Além disso, devem-se suscitar estudos farmacoeconômicos para embasar a viabilidade de incorporação desses



testes farmacogenéticos no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

## Referências

- Apha. (2021). Medication Therapy Management Services. American Pharmacists Association (Apha). <http://www.pharmacist.com/medication-therapy-management-services>.
- Anutrakulchai, S., Pongskul, C., Kritmetapak, K., Limwattananon, C., & Vannaprasaht, S. (2019). Therapeutic concentration achievement and allograft survival comparing usage of conventional tacrolimus doses and CYP3A5 genotype-guided doses in renal transplantation patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(9), 1964-1973.
- Auglienė, R., Dalinkevičienė, E., Kuzminskis, V., Jievaltas, M., Peleckaitė, L., Gryguc, A., & Bumblytė, I. A. (2017). Factors influencing renal graft survival: 7-Year experience of a single center. *Medicina*, 53(4), 224-232.
- Barracough, K. A., Isbel, N. M., Lee, K. J., Bergmann, T. K., Johnson, D. W., McWhinney, B. C., & Staats, C. E. (2012). NR1H2 polymorphisms are related to tacrolimus dose-adjusted exposure and BK viremia in adult kidney transplantation. *Transplantation*, 94(10), 1025-1032.
- Bautista, A. A., Álvarez, A. A., Urrea, E. M., Mondragón, G., Mendoza, S. A., Mendoza, R. P., & Ponce, D. V. (2018, March). Renal Transplantation in Second-Level Private Hospitals in the State of Mexico. In *Transplantation proceedings* (Vol. 50, No. 2, pp. 449-453). Elsevier.
- Birdwell, K. A., Decker, B., Barbarino, J. M., Peterson, J. F., Stein, C. M., Sadee, W., & MacPhee, I. A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98(1), 19-24.
- Brasil. (2021). Ministério da Saúde (MS). Portaria SAES/SCTIE. nº 1, de 05 de janeiro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Imunossupressão em Transplante Renal
- Brown, J. T., MacDonald, D., Yapel, A., Luczak, T., Hanson, A., & Stenehjem, D. D. (2021). Integrating pharmacogenetic testing via medication therapy management in an outpatient family medicine clinic. *Pharmacogenomics*, 22(04), 203-212.
- Brummel, A., & Carlson, A. M. (2016). Comprehensive medication management and medication adherence for chronic conditions. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 22(1), 56-62.
- Brunet, M., Van Gelder, T., Åsberg, A., Haufroid, V., Hesselink, D. A., Langman, L., & Bergan, S. (2019). Therapeutic drug monitoring of tacrolimus- personalized therapy: second consensus report. *Therapeutic drug monitoring*, 41(3), 261-307.
- Burns, A. (2008). Medication therapy management in pharmacy practice: core elements of an MTM service model (version 2.0). *Journal of the American Pharmacists Association*, 48(3), 341-353.
- Campagne, O., Mager, D. E., & Tornatore, K. M. (2019). Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: what did we learn about sources of interindividual variabilities? *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(3), 309-325.
- Chen, L., & Prasad, G. R. (2018). CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 11, 23.
- Chisholm-Burns, M. A., Spivey, C. A., Tolley, E. A., & Kaplan, E. K. (2016). Medication therapy management and adherence among US renal transplant recipients. *Patient preference and adherence*, 10, 703.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management. McGraw Hill Professional; Apr 22. 2012.
- Correr, C. J., & Otuki, M. F. (2011). Método clínico de atenção farmacêutica. Revista Pan-Amazônica de Saúde. 1-11. [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod\\_folder/content/0/CORRER%20e%20OTUKI%2C%202011%20-%20M%C3%A9todo%20cl%C3%ADnico%20de%20Aten%C3%A7%C3%A3o%20Farmac%C3%AAutica.pdf?forcedownload=1..](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod_folder/content/0/CORRER%20e%20OTUKI%2C%202011%20-%20M%C3%A9todo%20cl%C3%ADnico%20de%20Aten%C3%A7%C3%A3o%20Farmac%C3%AAutica.pdf?forcedownload=1..)
- Covert, K. L., Mardis, C. R., Fleming, J. N., Pilch, N. A., Meadows, H. B., Mardis, B. A., & Taber, D. J. (2017). Development of a predictive model for drug-related problems in kidney transplant recipients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(2), 159-169.
- Farrell, B., Pottie, K., Thompson, W., Boghossian, T., Pizzola, L., Rashid, F. J., & Moayyedi, P. (2017). Deprescribing proton pump inhibitors: evidence- based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, 63(5), 354-364.
- Genvigir, F. D. V., Campos-Salazar, A. B., Felipe, C. R., Tedesco-Silva Jr, H., Medina-Pestana, J. O., Doi, S. D. Q., & Hirata, R. D. C. (2020). CYP3A5\* 3 and CYP2C8\* 3 variants influence exposure and clinical outcomes of tacrolimus-based therapy. *Pharmacogenomics*, 21(1), 7-21.
- Ghoneim, M. A., Bakr, M. A., Refaie, A. F., Akl, A. I., Shokeir, A. A., Shehab El-Dein, A. B., & El-Baz, M. A. (2013). Factors affecting graft survival among patients receiving kidneys from live donors: a single-center experience. *BioMed research international*, 2013.
- Haga, S. B., Allen LaPointe, N. M., & Moaddeb, J. (2015). Challenges to integrating pharmacogenetic testing into medication therapy management. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 21(4), 346-352.



- Hicks, J. K., Aquilante, C. L., Dunnenberger, H. M., Gammal, R. S., Funk, R. S., Aitken, S. L., & Lee, J. C. (2019). Precision pharmacotherapy: integrating pharmacogenomics into clinical pharmacy practice. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*, 2(3), 303-313.
- Htun, Y. Y., Swe, H. K., & Saw, T. M. (2018, May). CYP3A5\* 3 genetic polymorphism and tacrolimus concentration in myanmar renal transplant patients. In *Transplantation proceedings*. 50(4), 1034-1040. Elsevier.
- Jannot, A. S., Vuillemin, X., Etienne, I., Buchler, M., de Ligny, B. H., Choukroun, G., & Pallet, N. (2016). A lack of significant effect of POR\* 28 allelic variant on tacrolimus exposure in kidney transplant recipients. *Therapeutic drug monitoring*, 38(2), 223-229.
- Kagaya, H., Niioka, T., Saito, M., Inoue, T., Numakura, K., Yamamoto, R., & Miura, M. (2018). Prediction of tacrolimus exposure by CYP3A5 genotype and exposure of co-administered everolimus in Japanese renal transplant recipients. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 882.
- Katsakiori, P. F., Papapetrou, E. P., Sakellaropoulos, G. C., Goumenos, D. S., Nikiforidis, G. C., & Flordellis, C. S. (2010). Factors affecting the long-term response to tacrolimus in renal transplant patients: pharmacokinetic and pharmacogenetic approach. *International journal of medical sciences*, 7(2), 94.
- Kravljaca, M., Perovic, V., Pravica, V., Brkovic, V., Milinkovic, M., Lausevic, M., & Naumovic, R. (2016). The importance of MDR1 gene polymorphisms for tacrolimus dosage. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 109-113.
- Lamba, J., Hebert, J. M., Schuetz, E. G., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2012). PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenetics and genomics*, 22(7), 555.
- Leite, R. F., Silva, A. C. M., Oliveira, P. C. D., Silva, L. M. G. D., Pestana, J. M. D. A., Schirmer, J., & Roza, B. D. A. (2018). Mensuração da adesão aos medicamentos imunossupressores em receptores de transplante renal. *Acta Paulista de Enfermagem*, 31, 489-496.
- Liu, F., Ou, Y. M., Yu, A. R., Xiong, L., & Xin, H. W. (2017). Long-term influence of CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, and NR1H2 polymorphisms on tacrolimus concentration in Chinese renal transplant recipients. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 21(11), 663-673.
- Liu, J. Y., You, R. X., Guo, M., Zeng, L., Zhou, P., Zhu, L., & Liu, D. (2016). Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: a meta-analysis and economics evaluation. *American journal of therapeutics*, 23(3), e810-e824.
- Murphy-Menezes, M. (2015). Role of the pharmacist in medication therapy management services in patients with osteoporosis. *Clinical therapeutics*, 37(7), 1573-1586.
- O'Connor, S. K., Ferreri, S. P., Michaels, N. M., Chater, R. W., Viera, A. J., Faruki, H., & Roederer, M. (2012). Making pharmacogenetic testing a reality in a community pharmacy. *Journal of the American Pharmacists Association*, 52(6), e259-e265.
- Pallet, N., Etienne, I., Buchler, M., Bailly, E., Hurault de Ligny, B., Choukroun, G., & Thervet, E. (2016). Long-Term Clinical Impact of Adaptation of Initial Tacrolimus Dosing to CYP 3A5 Genotype. *American Journal of Transplantation*, 16(9), 2670-2675.
- Peloso, L. J. (2014). A concentração sérica de tacrolimo após a ingestão de omeprazol: um estudo piloto. Dissertação de mestrado.
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Ramalho de Oliveira, D. (2011). Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa. São Paulo: RCN.
- Roederer, M. W., Kuo, G. M., Kisor, D. F., Frye, R. F., Hoffman, J. M., Jenkins, J., & Weitzel, K. W. (2017). Pharmacogenomics competencies in pharmacy practice: a blueprint for change. *Journal of the American Pharmacists Association*, 57(1), 120-125.
- Rojas, L., Neumann, I., Herrero, M. J., Boso, V., Reig, J., Poveda, J. L., & Aliño, S. F. (2015). Effect of CYP3A5\* 3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The pharmacogenomics journal*, 15(1), 38-48.
- Santoro, A., Felipe, C. R., Tedesco-Silva, H., Medina-Pestana, J. O., Struchiner, C. J., Ojopi, E. B., & Suarez-Kurtz, G. (2011). Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in Brazilian renal transplant patients. *Pharmacogenomics*, 12(9), 1293-1303.
- Severova-Andreevska, G., Danilovska, I., Sikole, A., Popov, Z., & Ivanovski, N. (2019). Hypertension after kidney transplantation: clinical significance and therapeutical aspects. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(7), 1241.
- Shuker, N., Bouamar, R., van Schaik, R. H., Clahsen-van Groningen, M. C., Damman, J., Baan, C. C., & Hesselink, D. A. (2016). A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 16(7), 2085-2096.
- Stefanović, N. Z., Cvetković, T. P., Veličković-Radovanović, R. M., Jevtović-Stoimenov, T. M., Vlahović, P. M., Stojanović, I. R., & Pavlović, D. D. (2015). Pharmacogenetics may influence tacrolimus daily dose, but not urinary tubular damage markers in the long-term period after renal transplantation. *Journal of medical biochemistry*, 34(4), 422-430.
- Stratta, P., Quaglia, M., Cena, T., Antoniotti, R., Fenoglio, R., Menegotto, A., & Magnani, C. (2012). The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *European*

*journal of clinical pharmacology*, 68(5), 671- 680.

Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. J. (2018). Population diversity in pharmacogenetics: a Latin American perspective. *Advances in Pharmacology*, 83, 133-154.

Suarez-Kurtz, G., Med, D., Pena, S. D. J., Struchiner, C. J., & Hutz, M. H. (2012). Pharmacogenomic diversity among Brazilians: influence of ancestry, self- reported color, and geographical origin. *Frontiers in pharmacology*, 3, 191.

Suarez-Kurtz, G., Vargens, D. D., Santoro, A. B., Hutz, M. H., de Moraes, M. E., Pena, S. D., & Struchiner, C. J. (2014). Global pharmacogenomics: distribution of CYP3A5 polymorphisms and phenotypes in the Brazilian population. *PLoS One*, 9(1), e83472.

Tang, J., Xu, J., Zhang, Y. L., Liu, R., Liu, M. Z., Hu, Y. F., & Zhou, G. (2019). Incorporation of Gene-Environment Interaction Terms Improved the Predictive Accuracy of Tacrolimus Stable Dose Algorithms in Chinese Adult Renal Transplant Recipients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(6), 890- 899.

Tantisattamo, E., Molnar, M. Z., Ho, B. T., Reddy, U. G., Dafoe, D. C., Ichii, H., & Amin, A. (2020). Approach and management of hypertension after kidney transplantation. *Frontiers in Medicine*, 7, 229.

Tavira, B., García, E. C., Díaz-Corte, C., Ortega, F., Arias, M., Torres, A., & Alvarezca, V. (2011). Pharmacogenetics of tacrolimus after renal transplantation: analysis of polymorphisms in genes encoding 16 drug metabolizing enzymes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 49(5), 825-833.

Thervet, E., Lorient, M. A., Barbier, S., Buchler, M., Ficheux, M., Choukroun, G., & Legendre, C. (2010). Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 87(6), 721-726.

Tsuchiya, N., Satoh, S., Tada, H., Li, Z., Ohyama, C., Sato, K., & Kato, T. (2004). Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation*, 78(8), 1182-1187.

Vankova, B., Mala-Ladova, K., Kubena, A. A., Maly, J., & Sulkova, S. D. (2018). Immunosuppressive therapy related adherence, beliefs and self-management in kidney transplant outpatients. *Patient preference and adherence*, 12, 2605.

Viswanathan, M., Kahwati, L. C., Golin, C. E., Blalock, S. J., Coker-Schwimmer, E., Posey, R., & Lohr, K. N. (2015). Medication therapy management interventions in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 175(1), 76-87.

Wang, Y. T., Merl, M. Y., Yang, J., Zhu, Z. X., & Li, G. H. (2020). Opportunities for pharmacists to integrate pharmacogenomics into clinical practice. *The pharmacogenomics journal*, 20(2), 169-178.

Weir, M. R., Burgess, E. D., Cooper, J. E., Fenves, A. Z., Goldsmith, D., McKay, D., & Taler, S. J. (2015). Assessment and management of hypertension in transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(6), 1248-1260.

Woillard, J. B., Chouchana, L., Picard, N., Lorient, M. A., & of Pharmacogenetics, F. N. (2017). Pharmacogenetics of immunosuppressants: State of the art and clinical implementation—recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapies*, 72(2), 285-299.

Xu, X. F., Feng, Y. T., Tian, Y. F., & Wang, H. Y. (2018). Pharmaceutical care in kidney transplant recipients: behavioral and physiologic outcomes at 12 months. In *Transplantation proceedings* (Vol. 50, No. 8, pp. 2451-2456). Elsevier.

Yang, H., Li, L., Hu, X., Wang, W., Yang, X., Liu, H., & Liu, L. (2019). Impact of pharmacist-led post-transplant medication management for kidney transplant recipients: A retrospective pre-and post-intervention study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 44(4), 603-610.

Yang, Y., West-Strum, D. (2013). Compreendendo a Farmacoepidemiologia. AMGH.

Yaowakulpatana, K., Vadcharavivad, S., Ingsathit, A., Areepium, N., Kantachuesiri, S., Phakdeekitcharoen, B., & Kitiyakara, C. (2016). Impact of CYP3A5 polymorphism on trough concentrations and outcomes of tacrolimus minimization during the early period after kidney transplantation. *European journal of clinical pharmacology*, 72(3), 277-283.

Yau, W. P., Loh, C. W. T., & Vathsala, A. (2019). Conversion from twice-daily Prograf® to once-daily Advagraf® in multi-ethnic Asian adult renal transplant recipients with or without concomitant use of diltiazem: impact of CYP3A5 and MDR1 genetic polymorphisms on tacrolimus exposure. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 44(4), 481-492.

Yu, M., Liu, M., Zhang, W., & Ming, Y. (2018). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Current drug metabolism*, 19(6), 513-522.