

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

Patrícia Mara dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3747-6072>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: 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

Karina Braga Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6870-2063>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: 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

Clarice Chemello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1234-1561>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: 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 o 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) ^a	(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) ^b	Falecido	40 (71,4)
	Vivo	16 (28,6)
Tempo de transplante (n=65) ^c	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 (%)
CYP3A5*3 ^a (n=63)	*1/*1	Metabolizadores extensivos	Expressor	30 (47,6)
	*1/*3	Metabolizadores intermediários		
	*3/*3	Metabolizadores pobres	Não expressor	33 (52,4)
CYP3A5*6 ^b (n=57)	*1/*1	Metabolizadores extensivos	Expressor	56 (98,3)
	*1/*6	Metabolizadores intermediários		
	*6/*6	Metabolizadores pobres	Não expressor	1 (1,7)
CYP3A5*7 ^c (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) ^a	Expressor	33 (54,1)	6,50	(4,35-8,75)	0,680
	Não expressor	28 (45,9)	5,25	(4,42-7,47)	
Média da concentração plasmática (ng/mL) ^b	Expressor	31 (50,8)	8,75	(7,00 -10,53)	0,043
	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
Número de medicamentos			
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)	
Frequência de PRM (n=40)			
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)	
Tipo de PRM			
Indicação	9 (40,9)	7 (36,8)	0,39
1- Medicamento desnecessário	1 (11,1)	1 (14,3)	
2- Necessidade de terapia adicional	8 (88,9)	6 (85,7)	
Efetividade	3 (13,6)	0 (0)	
3- Medicamento inefetivo	0 (0)	0 (0)	
4- Dose baixa	3 (100)	0 (0)	
Segurança	5 (22,7)	5 (26,3)	
5- Reação adversa medicamento	2 (40,0)	2 (40,0)	
6- Dose alta	3 (60,0)	3 (60,0)	
Conveniência	5 (22,7)	7 (36,8)	
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 antihipertensivos 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)	Expressores (n=17)
	n (%)	n (%)
1- Anti-hipertensivos e adjuvantes	11 (61,1)	9 (50,0)
AAS	1	1
Anlodipina	4	3
Carvedilol, Atenolol, propranolol	3	4
Clonidina	1	0
Losartan	2	1
2- Antiácidos e afins	7 (33,3)	6 (28,6)
Omeprazol, ranitidina	7	6
3- Antidiabéticos	1 (5,6)	2 (11,1)
Insulina NPH/reg., metformina	1	2
4- Imunossupressores	0 (0)	1 (4,8)
Tacrolimo	0	1
5- Antidepressivo	1 (5,6)	0 (0)
Fluoxetina	1	0
6- Antimuscarínico	1 (4,8)	0 (0)
Brometo de otilônio	1	0

Teste X² 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 (Zhang et 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) até 0,08 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 (C0) 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 C0 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 4-11ng/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 7-20ng/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 3-5ng/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 procedimentos 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.

- Barraclough, K. A., Isbel, N. M., Lee, K. J., Bergmann, T. K., Johnson, D. W., McWhinney, B. C., & Staats, C. E. (2012). NR112 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%20C%20A9todo%20cl%20C%20ADnico%20de%20Aten%20C%20A7%20C%20A3o%20Farmac%20C%20AAutica.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., Sakellariopoulos, 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 NR1I2 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., Antonioti, 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., Garcíá, 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., Fichoux, 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., Loriot, 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 (RNPg). *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., Kantachuvesiri, 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.