



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

RENAN MORAIS E SILVA

USO DE IMUNOSSUPRESSORES POR SONDAS ENTERAIS: AVALIAÇÃO DA
TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA

FORTALEZA - CE

2022

RENAN MORAIS E SILVA

USO DE IMUNOSSUPRESSORES POR SONDAS ENTERAIS: AVALIAÇÃO DA
TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles

Coorientadora: Profa. Dra. Cristiani Lopes C.G de Oliveira

FORTALEZA - CE

2022

RENAN MORAIS E SILVA

USO DE IMUNOSSUPRESSORES POR SONDAS ENTERAIS: AVALIAÇÃO DA
TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária. Linha de pesquisa: Farmácia Clínica

Aprovado em: 24/02/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Cristiani Lopes Gonçalves Capistrano de Oliveira

Universidade Federal do Ceará

Dra. Milena Pontes Portela Beserra

Hospital Universitário Walter Cantídio

Dra. Bruna Cristina Cardoso Martins

Hospital Estadual Leonardo Da Vinci

Dedico este trabalho à minha família, aos
pacientes transplantados do HUWC/UFC
e a todos os pacientes sondados que
possam se beneficiar dele.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Cristina e José Maria, por todo o trabalho, tempo e esforço investido em mim durante toda a minha vida profissional e pessoal, para que eu pudesse alcançar as oportunidades que não lhes foram dadas e as que eu desejei;

Agradeço ao meu irmão e à minha cunhada por sempre serem parceiros e estarem dispostos a alegrar a rotina, mesmo que com gestos simples;

Agradeço às minhas tias Andreanne e Andréa por toda a dedicação e empenho que tiveram desde minha infância até hoje. Vocês abriram portas para que eu pudesse estudar, ingressar na faculdade e me formar. Sempre serei grato por tudo isso.

Agradeço à minha esposa, parceira, motivadora, amiga e confidente que sempre esteve ao meu lado desde a residência até aqui, me apoiando, me incentivando e cobrando para que eu cumprisse com os meus objetivos e compromissos. Meu amor, muito obrigado por dividir mais essa conquista comigo;

Agradeço a todos os meus amigos, sobretudo Heitor, Kamila, Angela, Karyne, Vinícius, Pedro Henrique e Roberto pelas risadas, pela amizade, dedicação e ajuda sempre que precisei. Aos amigos Caio, Breno, Júnior, Welber e Juacy pela parceria.

Agradeço aos meus colegas de residência Iwyson, Lilian, Wellington, Camilla, Keine, Rosana, Thalita, Juliana Alves, Juliana Oliveira, Cleonice, Felipe e Karine por dividirem tantas experiências e contribuírem tanto para o meu crescimento como pessoa e como farmacêutico. Aos colegas farmacêuticos Yelena, Liana, Aloísio, Lucas, Rafaela, Larissa, Roberto e Vanessa pelo apoio. À toda a equipe do setor de Farmácia do Hospital Universitário Walter Cantídio pelo auxílio e trabalho em equipe durante os dois anos de residência

Agradeço a todos os pacientes e à toda equipe multiprofissional do Serviço de Transplante Renal e Hepático do HUWC que confiaram no meu trabalho e se dispuseram a aceitar minhas contribuições com muita presteza, atenção e zelo;

Agradeço à minha mentora e amiga Milena Pontes Portela por ter confiado e acreditado no meu trabalho, ter cobrado, orientado e sido exemplo de profissional farmacêutico. Às professoras Marta Fonteles e Cristiani por aceitarem o desafio de integrar áreas distintas de pesquisa num projeto e me orientarem durante o mestrado. À Bruna aceitar o convite para participar da banca e pavimentar o caminho do cuidado ao paciente transplantado;

Agradeço à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por fomentarem essa pesquisa e a ciência no Brasil

“Servir aos outros é o aluguel que você
paga pelo seu quarto aqui na Terra.”
(Muhammad Ali)

RESUMO

A administração de medicamentos por sondas enterais é um desafio diário na prática clínica. Há duas vertentes: uma dos profissionais de saúde que se deparam com fatores como escolha da forma farmacêutica adequada, aprazamento correto do horário da dieta e do medicamento, osmolaridade da solução ou suspensão, manipulação adequada da forma farmacêutica e efeitos adversos no momento da seleção desta via; e outra do paciente, geralmente de alta complexidade, com impossibilidade de alimentação pela via oral ou disfágico, e que precisa tanto de terapia nutricional como de farmacoterapia adequadas. No transplante de órgãos, há ainda outros agravantes: a escassez de imunossuppressores em formas farmacêuticas líquidas, interações fármaco-nutriente que reduzem a absorção e a biodisponibilidade dos imunossuppressores, além dos riscos de toxicidade e rejeição do órgão transplantado. O objetivo desta pesquisa é investigar o uso de formas farmacêuticas sólidas de imunossuppressores por sondas enterais e sua relação com a efetividade e segurança nesta farmacoterapia. Trata-se de um estudo dividido em duas etapas: experimental e estudo clínico no formato de série de casos. O estudo experimental prospectivo, analítico e quantitativo avaliou os medicamentos imunossuppressores que estão disponíveis em formas farmacêuticas sólidas (FFS) e presentes nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Hepático ou Renal, sem registro ativo de forma farmacêutica líquida na ANVISA e padronizados do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram realizados ensaios de dispersão das FFS em seringas dosadoras orais (Oralpack®). Os ensaios foram realizados no Laboratório de Controle Físico-químico da Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará. O estudo clínico descritivo, retrospectivo, quantitativo e exploratório, no formato de série de casos clínicos, utilizando dados dos Acompanhamentos Farmacoterapêuticos de pacientes transplantados renais ou hepáticos que fizeram uso de imunossuppressores por sondas enterais durante sua internação entre 2017 e 2018 no Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram selecionados 4 casos clínicos de pacientes que fizeram uso de pelo menos um dos imunossuppressores estudados, por sondas enterais, por um período mínimo de 5 dias. Foram resgatados dados sociodemográficos, informações acerca do transplante, histórico patológico pregresso e atual, farmacoterapia de uso prévio e durante o período de internação, uso de sonda enteral e demais vias de administração, evoluções clínica e laboratorial, e desfecho clínico, sendo considerados os dados do período da internação destes pacientes até o

desfecho de alta hospitalar melhorado, substituição por imunossupressor parenteral ou óbito. A análise estatística foi descritiva e inferencial, considerando que não há diferença na efetividade e segurança da terapia imunossupressora quando esta é administrada por sondas enterais ou por via oral. Ao todo foram realizados 21 testes de dispersão considerando 7 medicamentos diferentes e 5 fármacos, onde apenas as apresentações de micofenolato de sódio não dispersaram nas seringas dosadoras orais. O tempo médio de internação foi de $38,3 \pm 9,2$ dias. Os pacientes apresentaram média de tempo de transplante de $3,71 \pm 4,3$ anos, todos utilizaram sonda nasoenteral durante o acompanhamento com uma média de tempo de uso de $21,5 \pm 6,2$ dias. A média de idade entre os pacientes foi de $64,75 \pm 9,18$ anos. Foram utilizados 92 medicamentos no total, sendo identificados 578 PRM e 430 RNM. Observou-se que os pacientes recém-transplantados apresentaram resultados mais discrepantes de níveis séricos de tacrolimo, possivelmente devido interações medicamentosas, tateamento nas doses, maior número de medicamentos e adaptação com o esquema imunossupressor. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros avaliados para efetividade e segurança na comparação entre as vias oral e por sondas enterais. São necessários estudos com um número maior de pacientes e/ou mais PRM e RNM para verificar esse comportamento e otimizar esta farmacoterapia.

Palavras-chave: Nutrição enteral, Vias de administração de medicamentos, Imunossupressores, Transplante de rim, Transplante de fígado

ABSTRACT

The administration of drugs through enteral tubes is a daily challenge in clinical practice. There are two aspects: one of the health professionals who are faced with factors such as choosing the appropriate dosage form, correct timing of the diet and medication, osmolarity of the solution or suspension, proper handling of the dosage form and adverse effects at the time of selection of this via; and the other of the patient, generally of high complexity, with impossibility of oral feeding or dysphagia, and who need both nutritional therapy and adequate pharmacotherapy. In organ transplantation, there are still other aggravating factors: the lack of immunosuppressants in liquid dosage forms, drug-nutrient interactions that reduce the absorption and bioavailability of immunosuppressants, in addition to the risks of toxicity and rejection of the transplanted organ. The objective of this research was to investigate the use of solid dosage forms of immunosuppressants by enteral tubes and their relationship with the effectiveness and safety of this pharmacotherapy. We divided our study into two stages: experimental and clinical study in the format of a case series. The prospective, analytical and quantitative experimental study evaluated the immunosuppressive drugs that are available in solid dosage forms and present in the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for Immunosuppression in Liver or Kidney Transplantation, without active registration of liquid dosage form at ANVISA and standardized by the Walter Cantídio University Hospital. Dispersion tests were carried out in oral dosing dispensers (Oralpack®). The assays were carried out in the Physical-Chemical Control Laboratory of the Pharmacy School of the Federal University of Ceará. The descriptive, retrospective, quantitative and exploratory clinical study, in the format of a case series, using data from the Pharmacotherapeutic Follow-ups of kidney or liver transplant patients who used immunosuppressants by enteral tubes during their hospitalization between 2017 and 2018 at the Walter Cantídio University Hospital was carried out. We selected 4 clinical cases of patients who used at least one of the immunosuppressants studied, by enteral tubes, for a minimum period of 5 days. Sociodemographic data, information about the transplant, past and current pathological history, pharmacotherapy of previous use and during the period of hospitalization, use of enteral tube and other routes of administration, clinical and laboratory evolutions, and clinical outcomes were retrieved, considering the data from the period of hospitalization of these patients until the outcome of improved hospital discharge, replacement by parenteral immunosuppressant or death. Statistical analysis

was descriptive and inferential, considering that there was no difference in the effectiveness and safety of immunosuppressive therapy when it is administered by enteral tubes or by mouth. In all, 21 dispersion tests were performed considering 7 different medications and 5 drugs, where only the sodium mycophenolate presentations did not disperse in the oral dosing syringes. The mean length of hospital stay was 38.3 ± 9.2 days. Patients had a mean duration of transplantation of 3.71 ± 4.3 years, all of whom used a nasoenteral tube during follow-up with a mean duration of use of 21.5 ± 6.2 days. The mean age among patients was 64.75 ± 9.18 years. A total of 92 drugs were used, with 578 DRP and 430 MRI identified. It was observed that the recently transplanted patients presented more discrepant results in terms of serum levels of tacrolimus, possibly due to drug interactions, dose grouping, greater number of drugs and adaptation to the immunosuppressive regimen. However, there was no statistically significant difference between the parameters evaluated for effectiveness and safety in the comparison between oral and enteral tubes. Studies with a larger number of patients and/or more MRP and MRI are needed to verify this behavior and optimize this pharmacotherapy.

Keywords: Enteral nutrition, Drug administration routes, Immunosuppressive agents, Kidney transplantation, Liver transplantation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Tipos de sondas acessos enterais e ostomias | 23 |
| Figura 2 – Dispersão de comprimidos de Azatioprina 50 mg em água mineral na seringa dosadora oral..... | 43 |
| Figura 3 – Dispersão de comprimidos de Everolimo em água mineral na seringa dosadora oral. A: comprimidos de 0,5 mg e B: comprimidos de 1 mg..... | 44 |
| Figura 4 – Dispersão de comprimidos de Micofenolato de sódio em água mineral na seringa dosadora oral. A: comprimidos de 180 mg e B: comprimidos de 360 mg..... | 45 |
| Figura 5 – Dispersão de comprimidos de Micofenolato de mofetila 500 mg em água mineral na seringa dosadora oral..... | 45 |
| Figura 6 – Dispersão do conteúdo das cápsulas de Tacrolimo em água mineral na seringa dosadora oral. A: cápsulas de 1 mg e B: cápsulas de 5 mg..... | 46 |
| Gráfico 1 – Evolução das doses e níveis séricos do Caso 1 durante a internação..... | 54 |
| Gráfico 2 – Evolução das doses e níveis séricos do Caso 2 durante a internação..... | 56 |
| Gráfico 3 – Evolução das doses e níveis séricos do Caso 3 durante a internação..... | 59 |
| Gráfico 4 – Evolução das doses e níveis séricos do Caso 4 durante a internação..... | 60 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Níveis séricos de referência de tacrolimo para monitorização terapêutica, conforme tempo, tipo de transplante e esquema de imunossupressão..... | 37 |
| Tabela 1 – Classificação dos Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) adotada pelo serviço de Farmácia Clínica do HUWC, formulada em 2016 (Fortaleza-CE)..... | 38 |
| Tabela 2 – Classificação dos Resultados clínicos Negativos relacionados a Medicamentos (RNM) conforme o Terceiro Consenso de Granada (2007)..... | 41 |
| Tabela 3 – Tempo e características de dispersão dos imunossupressores avaliados..... | 47 |
| Tabela 4 – Distribuição dos PRM e RNM encontrados e análise da efetividade e segurança por via de administração. Resultados em média \pm desvio padrão (DP) | 49 |
| Tabela 5 – Parâmetros clínicos e laboratoriais por caso clínico e via de administração.... | 50 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|----------------------|---|
| AFT | Acompanhamento farmacoterapêutico |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| ATG | Globulina antitimocítica |
| AUC | Área sob a curva |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| AZA | Azatioprina |
| C _{máx} | Concentração sérica máxima |
| Cr | Creatinina |
| CYP | Enzima do citocromo P450 |
| EPI | Equipamentos de proteção individual |
| EV | Via endovenosa |
| EVR | Everolimo |
| FA | Fibrilação atrial |
| FFS | Forma farmacêutica sólida |
| FKBP-12 | Proteína 12 ligante de FK |
| FK _{sérico} | Nível sérico de tacrolimo |
| GpP | Glicoproteína-P |
| GTT | Gastrostomia |
| HUWC/UFC | Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do Ceará |
| MMF | Micofenolato de mofetila |
| MPA | Ácido micofenólico |
| MPS | Micofenolato de sódio |
| mTOR | <i>mammalian target of rapamycin</i> |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--|
| PCDT | Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas |
| PRM | Problema Relacionado a Medicamento |
| PVC | Policloreto de vinila |
| RNM | Resultado clínico Negativo relacionado a Medicamento |
| SNE | Sonda nasoenteral |
| SNG | Sonda nasogástrica |
| TAC | Tacrolimo |
| TFG | Taxa de filtração glomerular estimada |
| TGI | Trato gastrointestinal |
| $t_{\text{máx}}$ | Tempo para alcançar a concentração sérica máxima |
| UTI | Unidade de Terapia Intensiva |
| VO | Via oral |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| RESUMO | 8 |
| ABSTRACT | 10 |
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | 12 |
| LISTA DE TABELAS | 13 |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | 14 |
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 2 OBJETIVOS | 21 |
| 2.1 Objetivo geral | 21 |
| 2.2 Objetivos específicos | 21 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO | 22 |
| 3.1 Medicamentos e sondas enterais | 22 |
| 3.2 Cuidados farmacêuticos em pacientes sondados:..... | 25 |
| 3.3 Imunossupressão e transplantes de órgãos e tecidos | 28 |
| 4 MÉTODOS | 32 |
| 4.1 1ª Etapa: Análise da dispersão das FFS | 32 |
| 4.1.1 Desenho do estudo | 32 |
| 4.1.2 Local do estudo..... | 32 |
| 4.1.3 Materiais e equipamentos | 32 |
| 4.1.4 Procedimento experimental..... | 33 |
| 4.2 2ª Etapa: Avaliação da efetividade e segurança da terapia imunossupressora: série de casos de AFT | 34 |
| 4.2.1 Desenho do estudo | 34 |
| 4.2.2 Local do estudo..... | 35 |
| 4.2.3 Critérios de inclusão | 36 |
| 4.2.4 Critérios de exclusão..... | 36 |
| 4.2.5 Amostra e cálculo amostral:..... | 36 |
| 4.2.6 Coleta de dados..... | 36 |
| 4.2.7 Variáveis estudadas..... | 41 |
| 4.2.8 Análise dos dados e estatística | 42 |
| 4.2.9 Aspectos éticos | 42 |
| 5 RESULTADOS | 43 |
| 5.1 Análise da dispersão | 43 |
| Azatioprina | 43 |
| Everolimo | 44 |
| Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio | 44 |
| Tacrolimo | 46 |
| 5.2 Acompanhamento farmacoterapêutico..... | 48 |
| Caso 1 | 52 |
| Caso 2 | 54 |
| Caso 3 | 57 |

| | |
|---|-----------|
| Caso 4 | 59 |
| 6 DISCUSSÃO | 61 |
| 6.1 Análise da dispersão | 61 |
| Azatioprina | 61 |
| Everolimo | 62 |
| Micofenolato de mofetila e sódico | 63 |
| Tacrolimo | 64 |
| 6.2 Acompanhamento farmacoterapêutico | 66 |
| 7 CONCLUSÃO | 69 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 70 |
| APÊNDICE | 81 |
| APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE ANÁLISE DA DISPERSÃO | 82 |
| APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO | 83 |
| ANEXO | 87 |
| ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC/UFC) | 88 |

1 INTRODUÇÃO

As sondas enterais são dispositivos destinados a suprir as necessidades nutricionais de pacientes com dificuldade ou impossibilidade de deglutição de alimentos pela via oral, quer seja por problemas diretamente relacionados ao trato gastrointestinal, quer seja por sequelas causadas por doenças neurológicas, neoplasias ou condições de saúde transitórias ou crônicas (BANKHEAD *et al.*, 2009; PEARCE; DUNCAN, 2002). Relata-se uso desses dispositivos desde a Roma antiga, quando eram utilizados para induzir vômitos, permitindo os antigos romanos se alimentarem várias vezes durante os grandes eventos e festas, bem como impedindo assassinatos por envenenamento (GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010). Após o surgimento de novos materiais mais flexíveis o uso das sondas enterais se amplificou, sendo atualmente importante não somente no tratamento de intoxicações, mas como via de administração de dietas enterais e medicamentos em pacientes com distúrbios de deglutição e disfagia (BANKHEAD *et al.*, 2009; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; MAGNUSON *et al.*, 2005).

Por se tratar de uma via de administração mais semelhante à fisiologia humana e de menor custo quando comparada às vias parenterais há a tendência de se preferir a administração de medicamentos por sonda quando não há uma complicação importante no trato gastrointestinal (TGI) que vá comprometer a absorção ou ação do medicamento, ou ainda quando aquele medicamento não dispõe de forma farmacêutica injetável (BOULLATA, 2009; KURIEN; PENNY; SANDERS, 2015; WILLIAMS, 2008).

Entretanto, a administração de medicamentos por sondas enterais ainda é um desafio na prática clínica tanto para o paciente como para a equipe multiprofissional, quando consideramos segurança e efetividade da terapia em uso. Forma farmacêutica, revestimento, sistemas de liberação, incompatibilidade, adsorção, solubilidade, osmolaridade e efeitos adversos são apenas alguns dos fatores que circundam o assunto. Ainda, a escassez de informações sobre o uso de medicamentos por esta via de administração alternativa, tanto pela própria indústria farmacêutica, como pela divergência na própria literatura e pela falta de conhecimento dos profissionais que prestam o cuidado, compromete a assistência aos pacientes (BOULLATA, 2009; LIMA; NEGRINI, 2009; LONERGAN *et al.*, 2010; MORIEL *et al.*, 2012; STEGEMANN, 2014; WILLIAMS, 2008).

No sentido de contribuir para preencher essa lacuna, vários autores se propõem a estudar o tema a fim de descrever os pontos críticos durante o uso de medicamentos por sonda: tais como seleção e prescrição da forma farmacêutica adequada, padronização de técnica de transformação das formas farmacêuticas e da administração, lavagem correta da sonda, entre outros. Além disso a mudança na forma farmacêutica para uma apresentação líquida, substituição da farmacoterapia, trituração e dispersão do medicamento em solvente adequado são as principais possibilidades encontradas para a administração de medicamentos por sondas enterais (DA SILVA; BRITO; GUARALDO, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020; WIRASTUTI; WIEDYANINGSIH; RAHMAWATI, 2020; ZHU *et al.*, 2012; ZHU; ZHOU, 2013).

Porém, pacientes com doenças crônicas, imunossuprimidos e/ou em cuidados intensivos que necessitam receber algum medicamento por sondas enterais geralmente são submetidos a maiores riscos, pois é comum que o tratamento dessas condições possua pouca variedade de formas farmacêuticas e poucos dados disponíveis na literatura sobre seu uso por sonda, reduzindo assim as opções terapêuticas (LONERGAN *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2013; STEGEMANN, 2014; ZHU; ZHOU, 2013). Nestes casos é frequente a utilização de formas farmacêuticas sólidas (FFS) através da dispersão, precedida ou não de trituração, desses medicamentos em veículos líquidos para administração por algum tipo de sonda enteral (GIMENES; ANACLETO, 2015; LIMA; NEGRINI, 2009).

Pacientes transplantados, por exemplo, se encaixam nesse perfil: passam por imunossupressão a fim de evitar rejeição do órgão ou tecido transplantado e fazem uso de uma polifarmacoterapia complexa, com grande quantidade de tomadas diárias de medicamento e de classes farmacológicas, sobretudo no primeiro ano pós-transplante (MARTINS *et al.*, 2013; MEDINA-PESTANA *et al.*, 2011). Além disso, a farmacoterapia do paciente transplantado necessita de cuidados e manejo específicos como monitorização terapêutica de níveis séricos, haja vista o baixo índice terapêutico dos imunossupressores, as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas derivadas de disfunções orgânicas como insuficiências hepática ou renal e os efeitos adversos da terapia, sendo um fator crítico na manutenção da imunossupressão (ALLISON, 2016; LOVE *et al.*, 2012; MARTINS, 2015).

Frequentemente a terapia imunossupressora se inicia assim que o paciente é encaminhado da cirurgia para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou sala de observação pós-cirúrgica (ALLISON, 2016; WISEMAN, 2016). Em alguns momentos é preferível

aguardar a recuperação da via oral (VO) para iniciar a imunossupressão de manutenção. Contudo, é frequente a necessidade de administrar esses medicamentos por sondas enterais, seja logo após o transplante pelo não restabelecimento da VO, seja devido a comorbidades ou doenças que levem o paciente a apresentar disfagia (MOTEN; DOLIGASKI, 2013). Há ainda outro agravante: um paciente transplantado com disfagia ou distúrbios de deglutição com necessidade de uso de sondas enterais para administração de medicamentos está sujeito a um pequeno arsenal de medicamentos imunossupressores disponíveis no país, onde apenas dois se apresentam em formulações líquidas (BRASIL, 2014, 2017).

Não obstante, alguns imunossupressores se apresentam somente em formas farmacêuticas de liberação modificada e podem levar tanto à toxicidade e sobredose, como perda de eficácia e subdose caso sejam triturados ou preparados de forma inadequada para administração por sonda enteral. Alterações na tecnologia de liberação, absorção e biodisponibilidade dos medicamentos podem causar variações na concentração sérica dos imunossupressores, levando a um maior risco de rejeição do órgão transplantado e perda do enxerto no longo prazo, além de aumentar a probabilidade de efeitos adversos aos medicamentos. Além disso, a administração próxima à alimentação ou dieta enteral também contribui para a perda de eficácia na terapia, devido interação fármaco-nutriente, comprometendo a imunossupressão e levando a um risco de rejeição do órgão transplantado (LOVE *et al.*, 2012; MCPARTLAND; POMPOSELLI, 2007; PREUSS *et al.*, 2012).

Devido à complexidade do tema este merece atenção especial, pois faz parte da realidade de muitos pacientes no Brasil e no mundo. A indisponibilidade da via oral associada à inviabilidade e/ou inconveniência da via parenteral leva à necessidade iminente do uso de medicamentos por sonda, mesmo que muitos destes não tenham o uso, a segurança e a efetividade bem estabelecidas, são usados, rotineiramente, na prática clínica devido à falta de opção. Desta forma, estudos sobre a administração de medicamentos por sonda são cada vez mais necessários.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Investigar o uso de formas farmacêuticas sólidas por sondas enterais de imunossuppressores selecionados a partir dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de imunossupressão nos transplantes hepático e renal e sua relação com a efetividade e segurança nesta farmacoterapia.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a técnica de dispersão recomendada das formas farmacêuticas sólidas dos imunossuppressores e fatores críticos que podem influenciar no processo de dispersão;
- Elencar as informações fornecidas pelos fabricantes dos medicamentos acerca da administração por sondas enterais e compará-las com a literatura disponível;
- Delinear o perfil farmacoterapêutico de pacientes e resgatar informações sobre o uso de imunossuppressores por sondas enterais.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

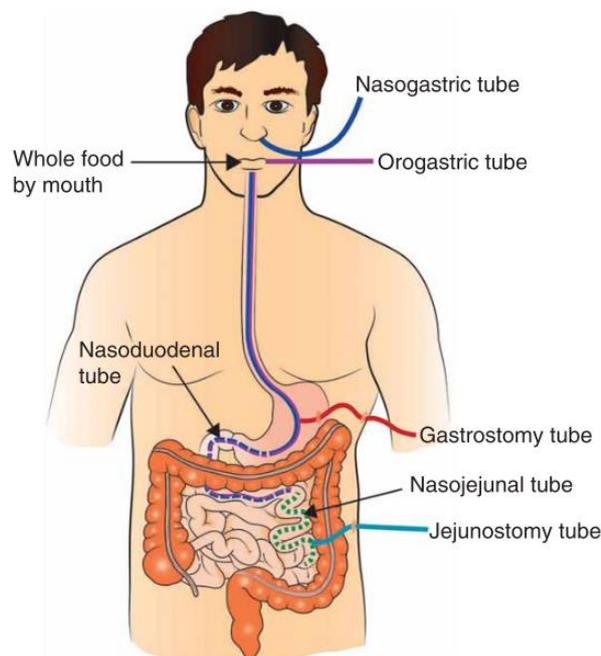
3.1 Medicamentos e sondas enterais

As sondas enterais são dispositivos planejados para suprir as necessidades nutricionais de pacientes disfágicos, com impossibilidade ou insuficiência de alimentação pela via oral. No geral, são tubos confeccionados em materiais plásticos e flexíveis com o acesso distal localizado num sítio do trato gastrointestinal (TGI). As sondas são tipificadas de acordo com o local de inserção (podendo ser oral, nasal ou diretamente no local do acesso enteral, no caso das ostomias) e local de destino do acesso distal, de acordo com a Figura 1 (KURIEN; PENNY; SANDERS, 2015; WILLIAMS, 2008).

Deste modo, esses dispositivos auxiliam na manutenção dos processos fisiológicos e na recuperação do paciente, desde que o acesso enteral possa ser alcançado com segurança e não apresente um risco a este (GIMENES; ANACLETO; 2015; HOEFLER; VIDAL, 2009). As sondas enterais são tanto mais seguras como estão associadas a um menor risco de infecções, menor tempo de permanência hospitalar e custam menos que os acessos parenterais. Por sua vez, a via parenteral, mesmo garantindo plena biodisponibilidade, está relacionada com maior risco de complicações, incluindo infecções, prolongamento de internação hospitalar, desconforto e custo mais elevado, sendo também incomum sua utilização em tratamentos de longo prazo (HOEFLER; VIDAL, 2009). Outras vias como transdérmica, sublingual, retal ou tópica, embora passíveis de uso alternativo à via oral (VO), são limitadas pelo número de formulações disponíveis para elas no mercado farmacêutico. No entanto, a via enteral por sondas enterais está sujeita a diversas complicações, sobretudo quando utilizada para administração tanto de dietas enterais como de medicamentos (GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; MORIEL *et al.*, 2012).

A administração de medicamentos por sondas enterais é um desafio na prática clínica devido a fatores como: dificuldade de informações sobre o uso por esta via, escassez de apresentações farmacêuticas adequadas no mercado, interações fármaco-nutriente, incompatibilidades com a dieta enteral, interações medicamentosas, adsorção do medicamento à parede das sondas, cuidados no preparo e na dispersão dos medicamentos para evitar efeitos como diarreia e náuseas devido à alta osmolaridade das soluções e suspensões (BOULLATA, 2009; EKINCIOĞLU; DEMIRKAN, 2013; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; MAGNUSON *et al.*, 2005).

Figura 1 – Tipos de sondas, acessos enterais e ostomias.



Fonte: Kurien, Penny e Sanders (2015). As sondas estão representadas na figura na seguinte ordem, de cima para baixo e da direita para a esquerda: nasogástrica (linha cheia azul escuro); orogástrica (linha cheia roxa); nasoduodenal (linha tracejada azul e roxa); nasojejunal (linha tracejada verde); jejunostomia (linha cheia azul-piscina)

Em muitas situações, a administração de um medicamento por sonda requer transformação das suas características físicas originais, o que pode ter implicações na efetividade e segurança da farmacoterapia. Pelo caráter extemporâneo de tais formulações, as mesmas devem ser preparadas imediatamente antes da administração (BANKHEAD *et al.*, 2009; BOULLATA, 2009; MAGNUSON *et al.*, 2005). Quando se parte de uma forma farmacêutica sólida (FFS), sua dissolução ou suspensão em veículo compatível pode requerer trituração prévia. Assim, devem ser conhecidas as propriedades químicas e físico-químicas do fármaco e da formulação de partida, que determinam sua estabilidade e perfil farmacocinético, a fim de evitar comprometimento do tratamento. Características das formulações extemporâneas como pH, alta osmolaridade, concentração de açúcares ou sorbitol e presença de lactose, podem contribuir com o surgimento de efeitos adversos como diarreia e náuseas, ou ainda, influenciarem na efetividade da farmacoterapia por meio de uma incompatibilidade com a dieta enteral administrada (KLANG; MCLYMONT; NG, 2013; NASCIMENTO *et al.*, 2012).

A escolha da forma farmacêutica e do acesso enteral adequados também são de extrema importância para se obter sucesso na farmacoterapia durante o uso de sondas enterais. Deve ser priorizado o uso de formas farmacêuticas de liberação simples caso contrário a transformação da FFS para formulação extemporânea, quer seja por trituração quer seja por dispersão em solvente apropriado, pode levar à destruição da tecnologia de liberação modificada e degradação do fármaco ativo pelos sucos gastrintestinais e mudança de pH, culminando em subdose (ex: Gliclazida MR, Micofenolato de sódio e Omeprazol) ou sobredose, toxicidade e aumento de efeitos adversos ao medicamento administrado (ex: Nifedipino Retard, Divalproato sódico ER e Carbamazepina CR) (BANKHEAD *et al.*, 2009; GIMENES; ANACLETO, 2015; STAATZ; TETT, 2007). Além disso, outros medicamentos são contraindicados para administração por sonda por suas características físico-químicas como solubilidade em veículo aquoso, miscibilidade, componentes da formulação, dentre outros fatores.

Por exemplo, formulações com polímeros de metacrilato, encontrados em medicamentos como Mesacol[®] e Lactopurga[®], ou com ftalato de hipromelose, como é o caso dos medicamentos Velija[®] e Myfortic[®], tendem a desagregar somente em ambientes de pH básico, e por isso esses excipientes são utilizados como formadores de matrizes para tecnologias de liberação retardada, liberando o princípio ativo apenas nas porções pós-pilóricas do TGI, como duodeno e jejuno, devido ao pH encontrado nesses locais. Contudo, medicamentos com revestimento com outros polímeros ou componentes insolúveis (ex: cera de carnaúba, no Noripurum[®]) ou imiscíveis em soluções aquosas (ex: triglicerídeos de cadeia média, no Combodart[®]), podem retardar, dificultar ou impossibilitar a desagregação e dispersão das formulações em meio aquoso, independente do pH, e inviabilizar a transformação dessas FFS para administração por sondas enterais (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; RIBEIRO *et al.*, 2013).

A administração de medicamentos por sondas enterais é uma prática comum, mas muitas vezes realizada de forma alheia a critérios técnicos adequados. Melhorar o conhecimento sobre este tema entre os profissionais envolvidos nos cuidados ao paciente pode evitar problemas de eficácia e segurança nos tratamentos e prevenir transtornos ao paciente e à dieta estabelecida (BOULLATA, 2009; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; HOEFLER; VIDAL, 2009).

No entanto, vários estudos demonstram baixo conhecimento e dificuldades da equipe de saúde desde a prescrição à administração de medicamentos por sondas

enterais. Pesquisa feita com diversos profissionais de saúde num hospital na Turquia observou que apenas 86% dos médicos e 98% das enfermeiras se atentavam à viabilidade do medicamento poder ser administrado por sonda ou não (DEMIRKAN *et al.*, 2017). Outro trabalho feito com enfermeiras intensivistas revelou que 58,8% já administraram medicamentos com revestimento entérico por sondas (SARI *et al.*, 2018). Estudo anterior já havia demonstrado tal problema, além de relatar que 85,5% das enfermeiras rotineiramente trituravam os medicamentos (utilizando gral e pistilo) sendo que a maioria destes (84%) não chegavam a formar um pó fino e, ainda assim, 66,2% eram administrados pela equipe de enfermagem (PHILLIPS, ENDACOTT, 2011). De modo semelhante, pesquisa recente realizada num hospital na Inglaterra demonstrou que 26,6% da equipe de enfermagem nunca checavam a substituição da forma farmacêutica sólida (FFS) do medicamento para administração por sonda, 60% já observaram alguma obstrução da sonda por erros no preparo e administração e 52% já precisaram realizar troca da sonda devido obstrução (TILLOTT *et al.*, 2020).

3.2 Cuidados farmacêuticos em pacientes sondados:

Cuidado farmacêutico é definido atualmente pelo Conselho Federal de Farmácia como o modelo de prática profissional que orienta a oferta de serviços direcionados ao paciente visando à prevenção e resolução de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), bem como ao uso racional de medicamentos, promoção, proteção e recuperação da saúde, além de prevenção de doenças (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016). Conforme o Terceiro Consenso de Granada (2007), PRM são todas as situações em que o processo de medicação causa ou pode causar um resultado negativo relacionado à esta farmacoterapia. Já o Resultado Negativo relacionado a medicamento (RNM), também chamado de Resultado Negativo relacionado à farmacoterapia, é qualquer resultado (ex: sintoma, sinal, dado clínico quantificado) na saúde do paciente que não estão em conformidade com os objetivos da farmacoterapia e são associados ao uso ou falha no uso de algum medicamento.

Dentro deste cuidado prestado podem ser ofertados diversos serviços farmacêuticos, sendo um deles o Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT). Neste serviço farmacêutico há o gerenciamento da farmacoterapia, análise de condições de saúde, dos fatores de risco e da farmacoterapia em si do paciente, podendo ser necessária a aplicação de intervenções gerenciais, educacionais e de acompanhamento do paciente

durante o processo, as quais visem prevenir PRM e resolver quaisquer RNM, alcançar as metas terapêuticas e reduzir os riscos inerentes à terapia medicamentosa (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Pacientes sondados podem se beneficiar de um acompanhamento farmacoterapêutico (CARVALHO *et al.*, 2010; DASHTI-KHAVIDAKI *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2012). Estudos demonstram que o uso de FFS de liberação modificada por sondas enterais são os erros mais prevalentes (de 35,7 a 66,5% das vezes) dentre os erros de administração de medicamentos por esta via (DE AMURIZA CHICHARRO *et al.*, 2012; DEMIRKAN *et al.*, 2016; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; LOPES *et al.*, 2013). Não obstante, há também a necessidade de se trabalhar a educação em saúde a fim de integrar o cuidado de todos os profissionais envolvidos com o paciente.

Nesse âmbito o farmacêutico clínico pode ser o profissional de referência para orientações de seleção, prescrição, preparo e administração dos imunossupressores por sondas enterais, aconselhando sobre os riscos e cuidados necessários para cada um desses processos e os ajustando conforme as necessidades de cada paciente (DASHTI-KHAVIDAKI *et al.*, 2012). Contudo, esse conhecimento é pouco difundido mesmo entre nós, sendo observado em alguns estudos que somente 58% dos farmacêuticos conhecem o risco de obstrução e inefetividade terapêutica quando administradas formulações de liberação entérica por sondas enterais (DEMIRKAN *et al.*, 2017) e apenas 10% sabem o procedimento adequado de lavagem da sonda na administração de medicamentos por esta via (JOOS *et al.*, 2016).

De modo semelhante um estudo de Mota e colaboradores (2010) demonstrou a dificuldade da equipe de enfermagem na administração de medicamentos por sondas enterais. A maior parte da equipe referiu transformar as formas sólidas em pilão de metal, plástico ou madeira, porém neste tipo de transformação é necessário considerar as possíveis perdas por fragmentos dos produtos que podem ficar presos nesses dispositivos e suspensos na forma de aerossóis, as interações de componentes da formulação farmacêutica prescrita com o material do gral e do pistilo e as interações medicamentosas como consequência de não limpar adequadamente os equipamentos entre o preparo de uma formulação e outra. Uma das contribuições possíveis do cuidado farmacêutico nesse cenário é identificar pontos críticos no processo de medicação, elencando aqueles que podem envolver PRM e RNM, prevenindo e resolvendo, e os utilizando como métrica para a segurança e efetividade da terapia.

O farmacêutico também se insere na equipe multiprofissional de assistência ao paciente transplantado como prestador de serviços que promovam a otimização da farmacoterapia e não somente como fornecedor e dispensador de medicamentos, haja vista que os imunossupressores fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2014, 2017). O cuidado farmacêutico prestado ao paciente transplantado é crucial para a obtenção no sucesso da terapia imunossupressora, pois este profissional atua junto com a equipe médica e de enfermagem proporcionando o uso racional dos medicamentos utilizados durante e após o transplante do órgão ou tecido (MARTIN; ZAVALA, 2004; STAINO *et al.*, 2013; STEMER; LEMMENS-GRUBER, 2010; WIEGEL; OLYAEI, 2016). Este serviço farmacêutico permite uma melhor adesão à terapia, menos efeitos adversos, menor risco de rejeição do órgão ou tecido transplantado, duração correta do tempo de tratamento e manejo adequado das profilaxias, uso racional de antimicrobianos, conforme diversos estudos demonstram (ADRIANO *et al.*, 2017; CHISHOLM-BURNS *et al.*, 2008; DA COSTA *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2016; MARTINS *et al.*, 2013; MARTINS, 2015; MUSGRAVE *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2010).

Além disso, com a gama de efeitos adversos possíveis da terapia imunossupressora, o estreito índice terapêutico e a diversidade de medicamentos usados durante o pós-transplante há um grande risco de falhas na farmacoterapia, desde problemas de adesão que culminam em rejeição ao órgão transplantado até toxicidade medicamentosa, caso não seja realizado acompanhamentos constantes pela equipe de saúde, sobretudo acompanhamento farmacoterapêutico. A avaliação de parâmetros tais como: leucograma (contagem total de leucócitos, contagem de neutrófilos e linfócitos), níveis séricos dos medicamentos e parâmetros clínicos (alterações de função hepática ou renal, eletrólitos, diarreia, tremores, etc.) para determinar a efetividade e segurança da terapia fazem parte da rotina do farmacêutico clínico ao realizar o AFT de um paciente transplantado.

Ademais, quando há a necessidade do uso dos medicamentos pós-transplante por sondas enterais é fundamental a busca por uma correta técnica de manipulação devido ao risco ocupacional de exposição, pois alguns imunossupressores possuem potencial citotóxico, mielotóxico e teratogênico, e portanto, devem ser manejados com equipamentos de segurança específicos (BAR *et al.*, 2003; DESHPANDE *et al.*, 2013; LEROY *et al.*, 2015; MIKA; STEPNOWSKI, 2016; MOHAMMADPOUR *et al.*, 2011).

3.3 Imunossupressão e transplantes de órgãos e tecidos

O transplante pode ser definido como a transferência de células, tecidos ou órgãos de um doador a um receptor com o intuito de preservar a função do enxerto doado, aumentando a sobrevivência e reduzindo a mortalidade daquele paciente que recebeu a doação. Muitas vezes o transplante é a única alternativa terapêutica, ou a mais custo-efetiva, para pacientes cujo tratamento farmacológico não obteve o resultado desejado e é considerado seguro, com benefícios reais àqueles pacientes com disfunções orgânicas que perdem a função de órgãos ou tecidos-alvo, tais como: insuficiências renal, hepática e cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, leucemias e ceratocone (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020). Diversos órgãos e tecidos podem ser transplantados, contudo, no Brasil, os transplantes hepático e renal se destacam com os mais prevalentes dentre os órgãos sólidos e o transplante de córnea dentre os tecidos doados (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020; BRASIL, 2014, 2017).

No entanto, esta terapia é limitada pela rejeição ao órgão ou tecido enxertado, quer seja uma rejeição mediada por linfócitos ou por anticorpos. Portanto, são necessários medicamentos com potencial de reduzir a atividade do sistema imunológico de modo a evitar o reconhecimento do enxerto como um invasor, sem que haja prejuízo para o paciente, também conhecidos como imunossupressores (ALLISON, 2016; MOINI; SCHILSKY; TICHY, 2015; WISEMAN, 2016).

No geral, os imunossupressores são divididos em três grupos que correspondem às etapas do transplante na qual podem ser utilizados: indução, manutenção e resgate ou tratamento da rejeição. Na indução são necessários medicamentos que reduzam drasticamente o risco de rejeição aguda ou hiperaguda, de modo a destruir ou inativar células do sistema imune para tal fim. Anticorpos monoclonais ou policlonais são comumente utilizados nessa etapa, tais como a globulina antitimocítica (ATG) de cavalo ou de coelho e o basiliximab. Na terapia de manutenção as classes farmacológicas são mais diversas: inibidores da calcineurina, antimetabólitos, inibidores da enzima *mammalian target of rapamycin* (mTOR) e corticosteróides são os mais amplamente utilizados com esse objetivo. Já na terapia de resgate ou tratamento da rejeição, devido à necessidade de uma imunossupressão mais potente, são cogitados medicamentos com ação mais ampla, como a imunoglobulina humana endovenosa, que é um *pool* de diversos

anticorpos liofilizados, e corticoides, tais como: metilprednisolona e hidrocortisona (CAJANDING, 2018; MOTEN; DOLIGASKI, 2015; TÖNSHOFF, 2020).

Dentre os três grupos de imunossupressores aqueles utilizados na terapia de manutenção são os que perduram mais tempo na farmacoterapia, pois são usados para prevenir a rejeição do órgão ou tecido transplantado ao longo dos anos após o transplante. Os medicamentos mais utilizados nessa etapa de tratamento são:

– **Azatioprina (AZA):** é um pró-fármaco, antimetabólito, análogo de purina, que se transforma em 6-mercaptopurina após redução pela glutatona, e age como um imunossupressor e antiproliferativo suprimindo a expansão clonal de linfócitos T e B. Foi o primeiro imunossupressor utilizado em conjunto com corticoides para a profilaxia de rejeição ou terapia de manutenção e foi responsável pelo sucesso de diversos transplantes nas décadas de 60 e 70 (CAJANDING, 2018; JOHNSTON; HOLT, 1999; WATSON; DARK, 2012). Os metabólitos da AZA são incorporados ao DNA replicante e causam quebra cromossômica, supressão da síntese de guanina e adenosina, síntese de proteínas fraudulentas e inibem a síntese *de novo* de purinas e, conseqüentemente, de DNA e RNA. Trata-se de um fármaco com a maior solubilidade em água (1,07 mg/mL) dentre os imunossupressores da terapia de manutenção. Sua biodisponibilidade é de 47% e meia-vida de até duas horas (após conversão na sua forma ativa), sendo a dose inicial recomendada de 3 a 5 mg/kg/dose, e a manutenção de 1 a 3 mg/kg/dose, ambas em uma única tomada diária (BROEN; VAN LAAR, 2020; GARCIA *et al.*, 2013; MIKA; STEPNOWSKI, 2016; MOTEN; DOLIGASKI, 2013; WISEMAN, 2016).

– **Everolimo (EVR):** é um imunossupressor, que age inibindo a via de ativação de linfócitos mediada pela quinase mTOR, enzima esta responsável por uma via de sinalização celular relacionada com a proliferação dos linfócitos T, envolvendo a passagem do ciclo celular da fase G1 para a S. O everolimo ao se ligar à imunofilina intracelular proteína 12 ligante de FK (FKBP-12) inibe de forma reversível a mTOR e bloqueia a progressão do desenvolvimento celular, atrapalhando a ativação e a proliferação linfocitária. A via da mTOR também está relacionada a várias outras vias celulares conferindo ao everolimo ações farmacológicas antiproliferativa (sendo adjuvante no tratamento de alguns tipos de tumor), antiviral e anti-inflamatória, bem como, diversos tipos de efeitos adversos relacionados a vários sistemas do organismo (hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, proteinúria, úlceras orais e esofágicas, anemia, trombocitopenia e dificuldades de cicatrização) (CAJANDING, 2018; DUNN; CROOM,

2006; GABARDI; BAROLETTI, 2010). Trata-se de um medicamento insolúvel em água (0,002 mg/mL), baixa biodisponibilidade (cerca de 16%) e meia-vida curta (entre 18-35 horas), sendo a dose inicial recomendada de 0,75 a 1 mg a cada 12 hr com monitorização terapêutica e tateamento da dose a fim de manter o nível sérico entre 3-8 ng/mL a depender do órgão transplantado, tempo de transplante e faixa terapêutica estabelecida pela equipe assistencial responsável (KIRCHNER; MEIER-WIEDENBACH; MANN, 2004; MIKA; STEPNOWSKI, 2016; SHIPKOVA *et al.*, 2016).

– **Micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MPS):**

Ambos são pró-fármacos do ácido micofenólico (MPA), sendo o primeiro formado a partir da esterificação com o álcool 2,4-morfoliniletílico e o segundo o próprio sal sódico do MPA. A ação farmacológica do MPA consiste na inibição reversível da enzima inosina monofosfato desidrogenase, reduzindo a síntese de nucleotídeos de guanina e impedindo a expansão e proliferação clonal de linfócitos T e B. Ambos os pró-fármacos e o princípio ativo possuem baixa solubilidade em água (0,095 mg/mL para o MMF, por exemplo), com o MMF apresentando uma biodisponibilidade de 95% e o MPS em cerca de 72%. No entanto, há uma diferença na taxa de absorção entre MMF e MPS, sendo o último absorvido mais lentamente pelo organismo, resultando num tempo para concentração máxima ($t_{máx}$) aproximadamente duas vezes maior que o MMF (BROEN; VAN LAAR, 2020; BUDDE *et al.*, 2004; FILLER; BUFFO, 2007; MIKA; STEPNOWSKI, 2016; STAATZ; TETT, 2007). A dose inicial de MMF indicada é de 1-1,5 g a cada 12 horas, já a de MPS é de 360-720 mg/dose a cada 12 horas, dependendo da indicação terapêutica e podendo ser ajustada caso haja neutropenia ou leucopenia (GARCIA *et al.*, 2013; STAATZ; TETT, 2007; TETT *et al.*, 2011).

– **Tacrolimo (TAC):** imunossupressor macrolídeo derivado da fermentação da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*, que age inibindo a calcineurina, sendo de 20 a 30 vezes mais potente que seu precursor, a ciclosporina (BROEN; VAN LAAR, 2020; CAJANDING, 2018; MIKA; STEPNOWSKI, 2016). Esse medicamento também se liga à FKBP-12 e forma um complexo que inibe a calcineurina, uma fosfatase dependente de cálcio e calmodulina envolvida na ativação e proliferação celular dos linfócitos, reduzindo a produção e liberação de interleucina-2 e outros fatores promotores de sinalização celular. A inibição reversível da calcineurina pelo complexo FKBP-12-tacrolimo interfere na maturação e ativação de linfócitos B e T, incluindo a geração de células T citotóxicas e na diferenciação das células CD4+ em linfócitos T *helper* e de

memória. Devido à sua potência imunossupressora é considerado um medicamento de baixo índice terapêutico, sendo fundamental a monitorização terapêutica para se evitar efeitos adversos e erros de medicação (STAATZ; TETT, 2004, 2015; TÖNSHOFF, 2020). É um medicamento insolúvel em água (0,004 mg/mL), com baixa biodisponibilidade quando administrado pela via oral (20-25%), com meia-vida entre 12-15 horas e amplamente excretado pela bile (STAATZ; TETT, 2004, 2015).

Os imunossupressores são medicamentos de alta vigilância, estreito índice terapêutico e podem causar: neurotoxicidade, nefrotoxicidade, mielossupressão, leucopenia, neutropenia e outros efeitos adversos graves a curto, médio e longo prazo. Há também a possibilidade de rejeição do enxerto pelo receptor em casos de falha terapêutica (PERINI; ANACLETO, 2015). A administração desses medicamentos por sondas pode alterar toda a farmacocinética, comprometendo a absorção, concentração sérica máxima (C_{máx}) e área sobre a curva (AUC) e gerando riscos tanto de efeitos adversos como de rejeição (MOTEN; DOLIGASKI, 2015; WOHLT, *et al.*, 2009).

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo dividido em duas etapas:

4.1 1ª Etapa: Análise da dispersão das FFS

4.1.1 *Desenho do estudo*

Estudo prospectivo, quantitativo e experimental avaliando o tempo, as características de dispersão e as informações fornecidas pelos fabricantes sobre administração de imunossupressores por sondas enterais. Todos os medicamentos investigados estão presentes nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Imunossupressão no Transplante Renal ou Hepático (BRASIL, 2014, 2017), fazem parte da padronização de medicamentos do Serviço de Farmácia do HUWC/UFC e não apresentam registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária de forma farmacêutica líquida disponível.

4.1.2 *Local do estudo*

O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Controle Físico-químico da Farmácia Escola, no Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.1.3 *Materiais e equipamentos*

- Medicamentos: 3 unidades (comprimidos ou cápsulas) de cada imunossupressor selecionado, doados pelo Serviço de Farmácia do HUWC/UFC;
- Seringas dosadoras orais (Oralpack[®]), confeccionadas em material plástico livre de PVC, azuis, com tampa, graduadas e com capacidade de 10 mL, Becton Dickinson[®] (BD) adquiridas por meio de doação;
- Água mineral, adquirida em fornecedor comercial local;
- Medidor de bancada de pH/ ORP/ mV e temperatura, microprocessado, modelo PG2000, Gehaka[®];
- Equipamentos de proteção individual: luvas de látex com talco, máscara descartável tripla, jaleco, touca;

- Copos plásticos descartáveis, com 100 mL de volume, adquiridos em fornecedores comerciais locais.

4.1.4 Procedimento experimental

Os imunossuppressores selecionados foram: tacrolimo (cápsulas duras de 1 e 5 mg), everolimo (comprimidos de 0,5 e 1 mg), azatioprina (comprimido revestido de 50 mg), micofenolato de sódio (comprimidos de liberação entérica de 180 e 360 mg) e micofenolato de mofetila (comprimido revestido de 500 mg). A prednisona foi excluída das análises por possuir equivalente terapêutico (prednisolona) em apresentação líquida disponível nos PCDT e na padronização da instituição.

Foi utilizada a técnica proposta por Beserra e colaboradores (2017), na qual os medicamentos são dispersos em água dentro de sistemas fechados denominados seringas dosadoras orais. Cada FFS foi dispersa em 10 mL de água mineral e então foi medido o tempo de dispersão. A assepsia das mãos com água e sabão antisséptico antes e depois de cada teste, bem como o uso equipamentos de proteção individual (EPI), tais como avental, máscara e luvas, foram comuns durante todos os procedimentos. Para a dispersão dos comprimidos a técnica foi realizada da seguinte forma:

- **Etapa 1:** Retirou-se a tampa e o êmbolo da seringa;
- **Etapa 2:** Abriu-se o blister do medicamento;
- **Etapa 3:** Transferiu-se o comprimido do blister para a seringa dosadora;
- **Etapa 4:** Foi reacoplado o êmbolo da seringa até a altura do comprimido;
- **Etapa 5:** Foi aspirada água mineral, previamente colocada num copo plástico descartável, até que o volume total contido na seringa fosse 10 mL;
- **Etapa 6:** Tampou-se a seringa com tampa plástica;
- **Etapa 7:** Feita homogeneização por agitação até completa dispersão ou aspecto uniforme;
- **Etapa 8:** Registrou-se o tempo e se avaliou as características da dispersão formada.

Para a dispersão das cápsulas de tacrolimo foi seguida a mesma técnica com o ajuste da necessidade de se abrir a cápsula, derramar seu conteúdo no copo descartável homogeneizando levemente até a dispersão completa. Após essa homogeneização e

administração desse medicamento, é necessário lavar o copo descartável com água e, em seguida, utilizá-lo para lavar a sonda após a administração da suspensão transformada (BESERRA *et al.*, 2017). É importante ressaltar que esta técnica já era praticada pela equipe de enfermagem do serviço, como uma sistematização de condutas da equipe, após treinamento e orientação prévios pelo Serviço de Farmácia Clínica da instituição.

Todos os testes foram feitos em triplicata para cada medicamento analisado, cronometrando o tempo de dispersão dos imunossupressores nas seringas dosadoras e fotografando as suspensões/soluções formadas a fim de determinar as suas características. Os resultados foram tabulados em planilha do Google[®]. O tempo médio de dispersão foi calculado assim como o desvio padrão (SD) no formato de minutos e segundos.

Foi considerado um tempo adequado quando houve dispersão/dissolução dos comprimidos ou conteúdo das cápsulas em 10 mL de água mineral em até 10 minutos, sendo este tempo uma simulação do tempo real necessário para preparo e administração desses imunossupressores em pacientes sondados.

As informações do fabricante acerca das possibilidades de administração do imunossupressor por sonda enteral, técnica apropriada, contraindicação, insumos necessários e interações medicamento-alimento foram consultadas nas bulas eletrônicas para profissionais de saúde dos fabricantes dos medicamentos testados.

Quando não houve aplicabilidade dos métodos anteriores por característica intrínseca da FFS ou do princípio ativo, esta foi registrada em formulário (APÊNDICE A) como justificativa para não transformação da FFS, como: “liberação modificada”, “revestimento entérico” e “cápsula de conteúdo oleoso”.

Os dados de tempo e características das dispersões das FFS foram confrontados com a literatura disponível sobre administração por sondas enterais destes medicamentos.

4.2 2ª Etapa: Avaliação da efetividade e segurança da terapia imunossupressora: série de casos de AFT

4.2.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo com abordagem quantitativa, retrospectivo e exploratório. Para tanto, optou-se por realizar uma série de casos, resgatando as informações colhidas em Acompanhamento Farmacoterapêutico de pacientes transplantados renais ou hepáticos que fizeram uso de imunossupressores por sondas enterais durante sua

internação entre janeiro/2017 e dezembro/2018 no Hospital Universitário Walter Cantídio. O estudo foi desenhado de forma que cada paciente fosse seu próprio controle, sendo a análise comparativa entre os achados clínicos durante a administração dos imunossuppressores por sondas enterais comparados com os achados durante o período de administração por via oral.

4.2.2 Local do estudo

O estudo foi realizado em hospital público federal, universitário e de nível quaternário, o qual conta com serviço especializado e presta assistência de alta complexidade à saúde, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), localizado em Fortaleza – CE. Trata-se de um hospital de referência na assistência em saúde e que conta com 200 leitos, 8 salas cirúrgicas, 150 ambulatórios multidisciplinares e cerca de 2.600 colaboradores distribuídos em diversos serviços clínicos e cirúrgicos de alta complexidade, tais como serviços de transplante renal, hepático, pâncreas, córnea e de medula óssea. Vale destacar que este hospital foi o primeiro no Norte e Nordeste brasileiro a realizar um transplante renal, em 1977. Além disso, em 2018, foi responsável por cerca de 251.000 consultas, 5.000 cirurgias e 200 transplantes.

No quesito ensino se destaca por possuir 46 programas de residência médica e ter participado da formação de 2.000 profissionais médicos nas mais diversas especialidades. Destaca-se também por possuir 5 programas de residência multiprofissional desde 2010, incluindo o programa de Assistência em Transplantes que anualmente recebe 6 categorias de profissionais de saúde, sendo 3 vagas para farmacêuticos (EBSERH/ HUWC-UFC, 2019; PEREIRA, 2019).

Os pacientes transplantados renais e hepáticos são acompanhados durante todo o seu período de internação (do pós-operatório imediato até o desfecho de alta hospitalar ou óbito) pelo Serviço de Farmácia Clínica do HUWC/UFC. Este serviço é composto por 9 farmacêuticos clínicos e 14 farmacêuticos residentes, sendo metade do 1º ano e a outra do 2º ano de residência, onde 6 destes cursam residência multiprofissional em Assistência em Transplantes. Nos AFT são rotineiramente coletados dados acerca da farmacoterapia, parâmetros clínicos e laboratoriais, evolução clínica e recomendações farmacêuticas realizadas durante a internação para estes pacientes. Estes dados são registrados em formulário específico do serviço e arquivados em local seguro para posterior compilação de indicadores e confecção de trabalhos científicos.

4.2.3 Critérios de inclusão

Registros de pacientes adultos e idosos, hospitalizados, transplantados de fígado ou rim, que estavam impossibilitados de deglutir formas farmacêuticas sólidas conforme parecer médico prévio e foram acompanhados pelo Serviço de Farmácia Clínica durante sua internação no HUWC, em uso de pelo menos um dos imunossupressores selecionados.

4.2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os registros de pacientes que apresentaram previsão de reestabelecimento da via oral em até cinco dias após início de uso de sonda enteral, conforme avaliação fonoaudiológica, durante o AFT, pois esse curto prazo de uso do medicamento por sonda inviabiliza a coleta de pelo menos três amostras de nível sérico dos medicamentos durante a internação, prejudicando a análise de efetividade e segurança da terapia.

4.2.5 Amostra e cálculo amostral:

Tratou-se de uma amostra por conveniência composta pelos registros dos AFT dos pacientes adultos e idosos, transplantados de rim ou fígado, internados, que utilizaram algum dos imunossupressores selecionados por sondas enterais, por, pelo menos cinco dias, durante o período de janeiro/2017 a dezembro/2018.

4.2.6 Coleta de dados

Foram resgatados dados sociodemográficos, informações acerca do transplante, dados referentes ao histórico patológico pregresso e atual, à farmacoterapia de uso prévio e durante o período de internação, dados referentes ao uso de sonda enteral e demais vias de administração, evoluções clínica e laboratorial e desfecho clínico. Os dados foram oriundos das fichas de AFT resgatadas (APÊNDICE B), dos exames laboratoriais registrados no sistema informatizado da instituição – MASTER® e de registros de prontuários realizados pela equipe multiprofissional.

Foram considerados os dados do período da internação destes pacientes até o desfecho de alta hospitalar melhorado, substituição por imunossupressor parenteral ou óbito. Quando houve substituição do imunossupressor da via enteral para alguma via

parenteral foram considerados os dados coletados apenas do período em uso de imunossupressor por via enteral (sondas ou via oral). Os dados dos pacientes que reestabeleceram a VO durante o AFT foram analisados até que estes alcançassem os desfechos de alta ou óbito. Todos os dados resgatados foram compilados e tabulados em base de dados eletrônica para as análises de efetividade e segurança mediante identificação e classificação dos PRM e RNM.

Foi realizada monitorização terapêutica do tacrolimo para se avaliar a biodisponibilidade do imunossupressor conforme a dose administrada. Foram considerados os seguintes valores de referência de concentração sérica, conforme órgão transplantado, tempo de transplante e presença ou não de corticoide na terapia de manutenção, conforme os protocolos institucionais de Transplante Renal e Transplante Hepático:

Quadro 1. Níveis séricos de referência de tacrolimo para monitorização terapêutica, conforme tempo, tipo de transplante e esquema de imunossupressão.

| Tempo pós-transplante | Concentração sérica (ng/mL) | | |
|-----------------------|-----------------------------|----------------|--------------|
| | Tx renal | | Tx hepático* |
| | com corticoide | sem corticoide | |
| 0-30 dias | 8-9 | 8-10 | 8-12 |
| 31-60 dias | 6-8 | 7-9 | 8-10 |
| 61 – 90 dias | 4-7 | 4-7 | 6-8 |
| 91-180 dias | 4-7 | 4-7 | 6-8 |
| 180 dias – 1 ano | 4-7 | 4-7 | 4-6 |
| > 1 ano | 3-5 | 4-6 | 4-6 |

*níveis séricos apresentados para esquema com corticoide

Fonte: Protocolo Clínico Transplante de Fígado (2016) e Protocolo da Unidade de Transplante Renal (2017), ambos do HUWC.

Todos os medicamentos utilizados foram classificados conforme a Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC) até o segundo nível (WHO, 2019).

A efetividade e segurança da farmacoterapia foram definidas por meio do desfecho clínico atingido pelo paciente e identificação e classificação dos PRM, bem como dos RNM. Os PRM (Tabela 1) foram categorizados conforme classificação própria

do Serviço de Farmácia Clínica do HUWC/UFC, a qual foi baseada no Terceiro Consenso de Granada (2007). Os RNM serão classificados de forma semelhante (Tabela 2).

Tabela 1 – Classificação dos Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) adotada pelo serviço de Farmácia Clínica do HUWC, atualizada em 2016 (Fortaleza – Ceará).

| NÚMERO | PROBLEMA RELACIONADO AO MEDICAMENTO (PRM) | DEFINIÇÃO |
|--------|---|--|
| 1 | INDISPONIBILIDADE (NÃO PADRÃO) | Medicamento indisponível por não ser padronizado na instituição. |
| 2 | INDISPONIBILIDADE (FALTA) | Medicamento indisponível por estar em falta na instituição (hospital, farmácia ambulatorial ou posto de saúde). |
| 3 | DOCUMENTAÇÃO AUSENTE/INADEQUADA | Documento necessário para fornecer o medicamento não foi preenchido ou foi preenchido de forma inadequada. |
| 4 | INFORMAÇÃO AUSENTE | Ausência de informação necessária na prescrição (Ex. diluição; tempo de infusão; via de administração; concentração; dia de tratamento; dados do paciente, hospital ou prescriptor). |
| 5 | NÃO PRESCRITO MEDICAMENTO NECESSÁRIO | Ausência de medicamento necessário para o tratamento na prescrição hospitalar ou receita médica. |
| 6 | QUANTIDADE INSUFICIENTE PARA O TRATAMENTO | Paciente sem medicamento suficiente para o tratamento até a próxima data de recebimento (Motivos: perda, roubo, impossibilidade de receber no dia marcado, outros) |
| 7 | BAIXA COMODIDADE | Dificuldade no uso do medicamento devido à baixa comodidade do horário, forma farmacêutica, outros. |
| 8 | PRESCRITO MEDICAMENTO NÃO NECESSÁRIO | Prescrito medicamento não necessário para o tratamento na prescrição hospitalar ou receita médica. |
| 9 | SELEÇÃO INADEQUADA | Fármaco prescrito, embora necessário, não é a melhor opção terapêutica. |
| 10 | CONTRA-INDICAÇÃO | Medicamento prescrito é contraindicado devido efeito colateral, RAM, faixa etária, comorbidade, outros. |
| 11 | SUBDOSE | Medicamento em dose inferior à recomendada devido uso incorreto ou prescrição inadequada da dose, posologia, outros. |
| 12 | SOBREDOSE | Medicamento em dose superior à recomendada devido uso inadequado ou prescrição inadequada da dose, posologia, outros. |
| 13 | RAM | Reação adversa que se suspeita estar relacionada ao uso do medicamento |

Tabela 1 – Continuação...

| NÚMERO | PROBLEMA RELACIONADO AO MEDICAMENTO (PRM) | DEFINIÇÃO |
|---------------|--|---|
| 14 | INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO | Interação entre medicamento-medicamento. |
| 15 | INTERAÇÃO MEDICAMENTO-NUTRIENTE | Interação entre medicamento-nutriente. |
| 16 | INCOMPATIBILIDADE | Incompatibilidade entre medicamento-medicamento, medicamento-equipos, outras. |
| 17 | APRAZAMENTO INADEQUADO | Horário recomendado pelo médico, enfermeiro, farmacêutico ou próprio paciente (no caso do ambulatório) está inadequado. |
| 18 | TEMPO DE TRATAMENTO INADEQUADO | Tempo de tratamento especificado de forma inadequada (inferior ou superior ao recomendado) na prescrição hospitalar ou receita médica. |
| 19 | VIA DE ADMINISTRAÇÃO INADEQUADA | Via de administração especificada está inadequada devido a características do paciente, apresentação disponível, outro. |
| 20 | DILUIÇÃO/RECONSTITUIÇÃO INADEQUADA | Diluição ou reconstituição está inadequada quanto ao volume ou diluente especificado, devido características do medicamento, risco de alterações físico-químicas, outros. |
| 21 | TEMPO DE INFUSÃO INADEQUADO | Tempo de infusão inferior ou superior ao recomendado, com risco de reação adversa, precipitação, outros. |
| 22 | DUPLICIDADE TERAPÊUTICA | Prescrito o mesmo item duas vezes, ou dois medicamentos com a mesma indicação. |
| 23 | ARMAZENAMENTO INADEQUADO | Armazenamento do medicamento ou produto para saúde pela farmácia, enfermaria ou paciente realizado de forma inadequada. |
| 24 | MANIPULAÇÃO INADEQUADA | Manipulação do medicamento realizada de forma inadequada pela equipe de enfermagem, farmácia ou pelo paciente. |
| 25 | EXAME NÃO SOLICITADO/REALIZADO | Exame não solicitado pelo médico ou não realizado pelo laboratório. |
| 26 | EXAME DESNECESSÁRIO | Solicitado exame não necessário. |
| 27 | PRODUTO PARA SAÚDE INADEQUADO | Utilização de produto para saúde inadequado para o paciente. |

Tabela 1 – Continuação...

| NÚMERO | PROBLEMA RELACIONADO AO MEDICAMENTO (PRM) | DEFINIÇÃO |
|---------------|--|--|
| 28 | ILEGIBILIDADE | Prescrição de difícil compreensão ou ambígua. |
| 29 | REDAÇÃO INCORRETA | Prescrição com erros na digitação ou manuscrita. |
| 30 | NECESSIDADE DE REFERENCIAMENTO | Necessidade de encaminhamento para outro profissional ou serviço (Ex. referenciar para equipe de nutrição, encaminhar caso de RAM para gerência de risco). |
| 31 | NÃO ADESÃO | Paciente não adere ao esquema terapêutico proposto. |
| 32 | DISPENSAÇÃO INADEQUADA | Medicamento dispensado pela farmácia de forma inapropriada. |
| 33 | ADMINISTRAÇÃO INADEQUADA | Qualquer desvio no preparo e administração de medicamentos mediante prescrição médica, não observância das recomendações ou guias do hospital ou das instruções técnicas do fabricante do produto. |
| 34 | UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTO NÃO PRESCRITO | Paciente faz uso de medicamento que não está prescrito, por conta própria. |
| 35 | FORMA FARMACÊUTICA INADEQUADA | Prescrito medicamento na forma farmacêutica inadequada. |

Fonte: Adaptado de COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR, 2007.

Tabela 2 – Classificação dos Resultados clínicos Negativos relacionados a Medicamentos (RNM) conforme o Terceiro Consenso de Granada (2007).

| RESULTADO CLÍNICO | | |
|---|-------------------------------------|---|
| NEGATIVO RELACIONADO A MEDICAMENTO | TIPO | DEFINIÇÃO |
| NECESSIDADE | PROBLEMA DE SAÚDE NÃO TRATADO | Paciente sofre um problema de saúde associado à falta de administração de um medicamento que precisa. |
| | EFEITO DE MEDICAMENTO DESNECESSÁRIO | Paciente sofre um problema de saúde associado a administração de um medicamento que não precisa. |
| EFETIVIDADE | INEFETIVIDADE NÃO QUANTITATIVA | Paciente sofre um problema de saúde associado à inefetividade não quantitativa do medicamento. |
| | INEFETIVIDADE QUANTITATIVA | Paciente sofre um problema de saúde associado à inefetividade quantitativa do medicamento. |
| SEGURANÇA | INSEGURANÇA NÃO QUANTITATIVA | Paciente sofre um problema de saúde associado à insegurança não quantitativa de um medicamento. |
| | INSEGURANÇA QUANTITATIVA | Paciente sofre um problema de saúde associado à insegurança quantitativa de um medicamento. |

Fonte: Adaptado de COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAUSE, GIF-UGR, 2007.

4.2.7 Variáveis estudadas

- ✓ Categóricas: sexo, ocupação, estado civil, grau de instrução, doença de base, comorbidades, diagnóstico que impossibilita a via oral, via de administração do imunossupressor, tipo e posicionamento da sonda, perda de sonda por obstrução, interações medicamentosas e fármaco-nutriente, presença de rejeição do órgão transplantado, PRM e RNM;
- ✓ Numéricas: idade, tempo de internação, tempo de uso da sonda, número total de medicamentos prescritos, número de medicamentos prescritos por sonda, nível sérico do imunossupressor, função renal (creatinina e taxa de filtração glomerular estimada) e função hepática (bilirrubinas e transaminases).

4.2.8 Análise dos dados e estatística

Os dados foram coletados e armazenados em banco de dados eletrônico e analisados por meio de estatística descritiva e inferencial. As variáveis categóricas foram expressas em formato de proporções e porcentagens, já as variáveis numéricas em formato de médias \pm desvio padrão ou medianas e intervalos interquartis. Os resultados estão dispostos em tabelas e gráficos, em números absolutos e relativos, em planilhas eletrônicas do programa *Microsoft Excel 2010*[®].

Durante a análise inferencial dos dados foi considerada a hipótese nula (H_0) de que não há diferença na efetividade e segurança da terapia imunossupressora quando esta é administrada por sondas enterais ou por via oral. Então, a normalidade da amostra foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk e análise de histograma. Posteriormente, foram realizados o teste t de Student para amostras pareadas com normalidade e Wilcoxon para aquelas que não possuísem normalidade na sua distribuição, assim avaliando a associação existente entre as variáveis estudadas. O teste de Mann-Whitney foi usado para amostras não-pareadas. Os resultados estão expressos em valores absolutos e/ou relativos. O nível de confiança das análises estatísticas foi de 95%.

4.2.9 Aspectos éticos

O estudo foi projetado e realizado em consonância com as diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos (CNS, 466/2012) e todos os resultados obtidos, bem como os dados coletados, foram divulgados de modo a não identificar os pacientes que foram acompanhados. O trabalho já havia sido previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, sob número de autorização CAAE: 67783217.7.0000.5045 fazendo parte do projeto: “Uso de formas farmacêuticas sólidas por sondas de nutrição enteral” (ANEXO A).

5 RESULTADOS

5.1 Análise da dispersão

Ao todo foram realizados 24 testes de dispersão (oito amostras em triplicata) para 8 medicamentos diferentes e 5 princípios ativos (azatioprina, everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e tacrolimo). O pH aferido da água mineral utilizada na dispersão das FFS variou entre 5,7 e 5,9. Vale ressaltar que não houve correção deste pH, pois no intuito de simular uma situação realística se preferiu manter as características físico-químicas do solvente intactas, evitando viés na dispersão dos medicamentos testados. A Tabela 3 reúne tantos as características de dispersão como o tempo necessário para tal, por medicamento.

Azatioprina

Os comprimidos revestidos se dispersaram rapidamente e de forma uniforme nas seringas dosadoras, com um tempo médio de 3 minutos e 24 segundos, formando uma suspensão de cor branca-amarelada e aspecto leitoso, sem grumos aparentes, conforme Figura 2.

Figura 2. Dispersão de comprimidos de Azatioprina 50 mg em água mineral na seringa dosadora oral.

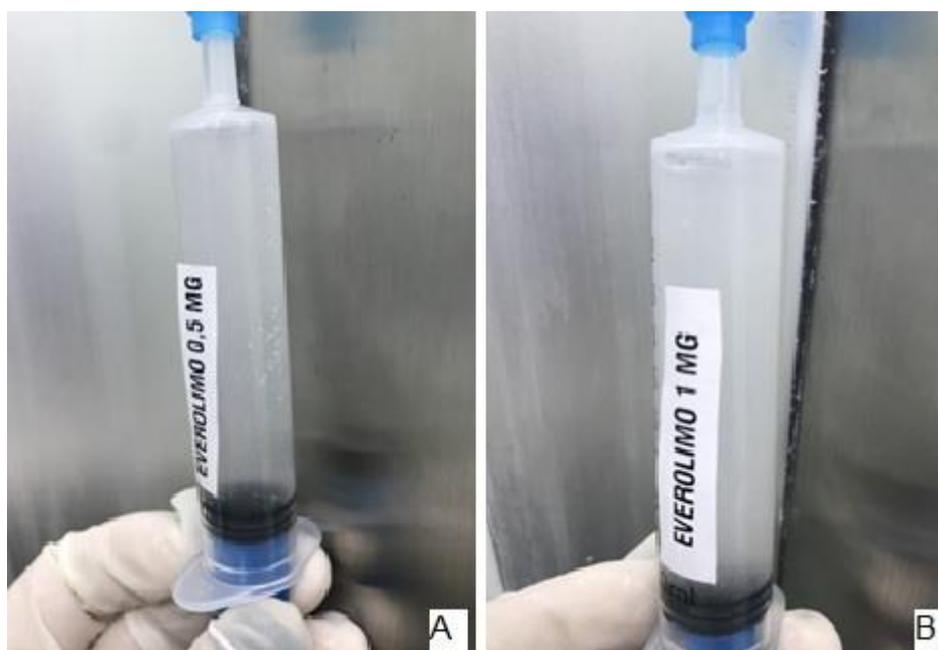


Fonte: acervo próprio

Everolimo

Os comprimidos do everolimo não possuem revestimento ou tecnologia farmacêutica de liberação modificada, mas dispersaram mais lentamente quando comparados à azatioprina (que possui revestimento), com um $t_{med} = 6$ minutos e 43 segundos. A dispersão formada se apresentou límpida e sem a formação de grumos, conforme a Figura 3.

Figura 3. Dispersão de comprimidos de Everolimo em água mineral na seringa dosadora oral. A: comprimidos de 0,5 mg e B: comprimidos de 1 mg.

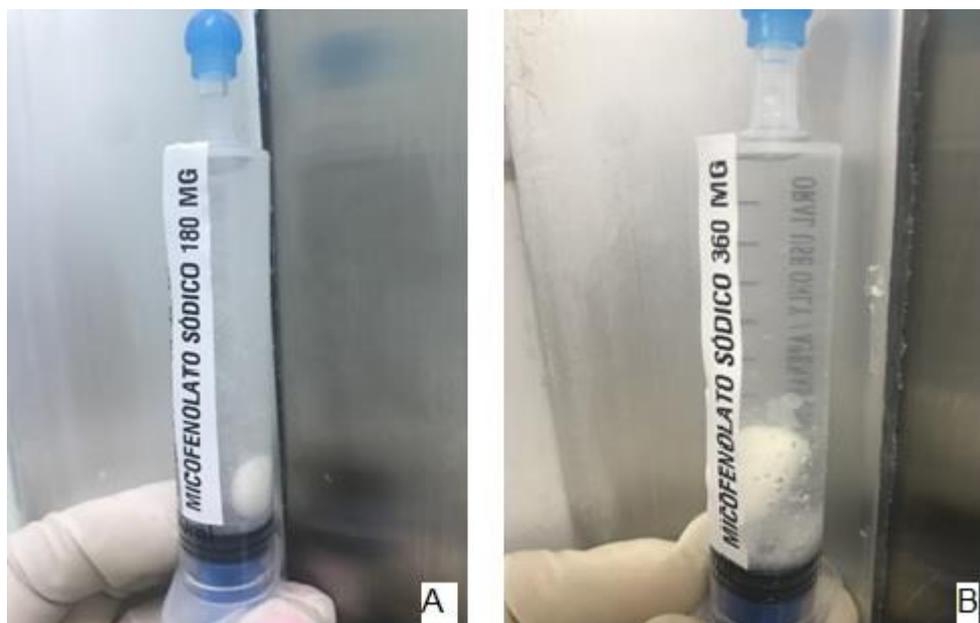


Fonte: acervo próprio

Micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio

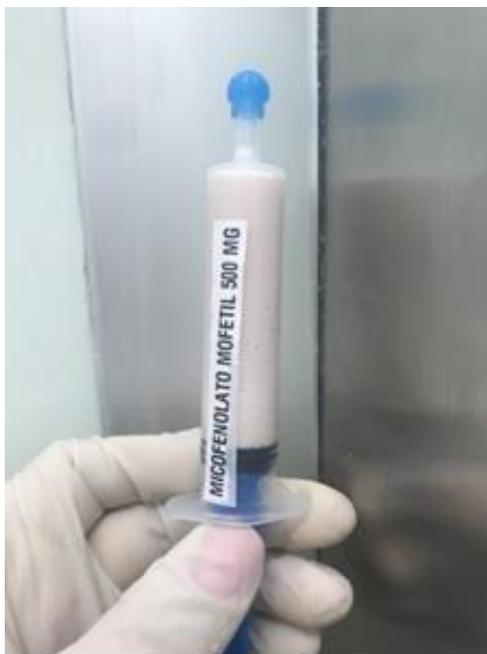
Os testes de dispersão comprovaram que nenhuma das amostras de MPS desintegrou nas seringas dosadoras (Figura 4). De modo contrário, as amostras de MMF desintegraram e dispersaram em água com um $t_{med} = 4$ minutos e 37 segundos (Figura 5).

Figura 4. Dispersão de comprimidos de Micofenolato de sódio em água mineral na seringa dosadora oral. A: comprimidos de 180 mg e B: comprimidos de 360 mg.



Fonte: acervo próprio

Figura 5. Dispersão de comprimidos de Micofenolato de mofetila 500 mg em água mineral na seringa dosadora oral.

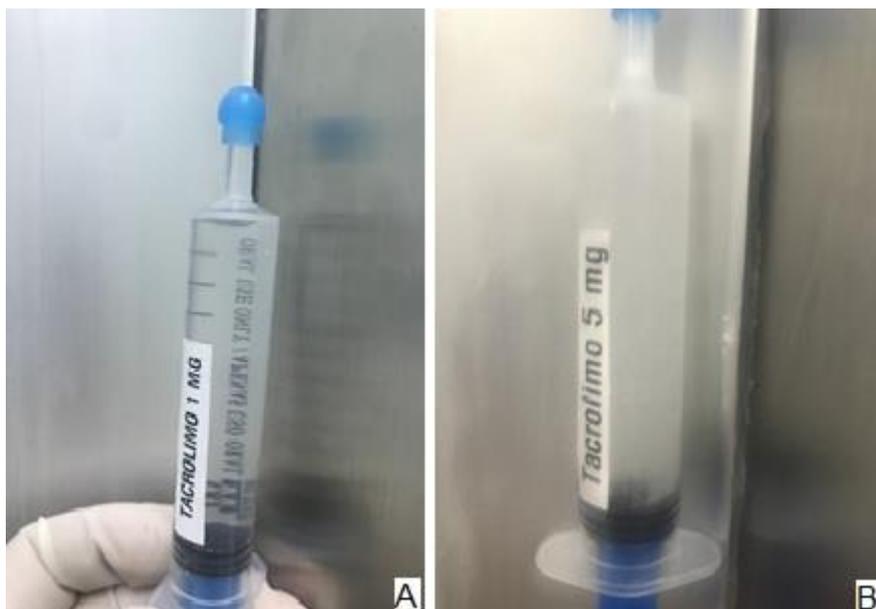


Fonte: acervo próprio

Tacrolimo

O pó cristalino dentro das cápsulas sofreu dissolução quase imediata nas seringas dosadoras em ambas as apresentações de 1 e 5 mg (t_{med} de 44 e 30 segundos, respectivamente), conforme a Figura 6.

Figura 6. Dispersão do conteúdo das cápsulas de Tacrolimo em água mineral na seringa dosadora oral. A: cápsula de 1 mg e B: cápsula de 5 mg



Fonte: acervo próprio

Tabela 3. Tempo e características de dispersão dos imunossupressores avaliados

| Medicamento | Marca | Forma farmacêutica | Tecnologia de liberação | Informação sobre administração por sondas na bula | Dispersão completa | Características da dispersão | Tempo médio de dispersão em água ($t_{med} \pm SD$) (pH 5.7) |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|--------------------|---|--|
| Azatioprina | Imunen [®] | Comprimido revestido | Simples | Não | Sim | Leitoso, branco-amarelado | 3 min. 24s \pm 47s |
| Everolimo | Certican [®] | Comprimido | Simples | Não | Parcial | Límpido, com traços de pó do medicamento | 6 min. 43s \pm 25s |
| Micofenolato de mofetila | Micofenolato de mofetila (Genérico) | Comprimido revestido por filme | Simples | Não | Sim | Leitoso, róseo, com traços de pó do medicamento | 4 min. 37s \pm 1 min. 27s |
| Micofenolato de sódio | Micofenolato de sódio (Genérico) | Comprimido revestido | Retardada (liberação entérica) | Não | Não | - | * |
| Tacrolimo | Tarfic [®] | Cápsula gelatinosa dura | Simples | Sim | Sim | Límpido, transparente | 39s \pm 3s |
| | Tacrolil [®] | | | | | | 32s \pm 3s |
| | Tacrolimo (Genérico) | | | | | | 37s \pm 14s |

*Os comprimidos de liberação entérica de Micofenolato de sódio não dispersaram nos testes

5.2 Acompanhamento farmacoterapêutico

Foram resgatados acompanhamentos de quatro pacientes transplantados, com média de tempo de transplante de $3,71 \pm 4,3$ anos, onde metade deles internou para realizar seu primeiro transplante. Todos os pacientes utilizaram sonda nasoenteral (SNE) durante o acompanhamento com uma média de tempo de uso de $21,5 \pm 6,2$ dias. A média de idade entre os pacientes foi de $64,75 \pm 9,18$ anos. Os demais dados sociodemográficos estão representados na Tabela 4.

Cada um dos pacientes apresentou um diagnóstico diferente que justificava a necessidade de passagem de sonda enteral para alimentação e administração de medicamentos, foram eles: Disfagia e disfonia pós-traumáticas por intubação orotraqueal, rebaixamento do nível de consciência na admissão, disartria e disfagia após acidente vascular cerebral (AVC) e afagia por rebaixamento do nível de consciência pós-operatório (n =1 para todos os casos). Todos os pacientes receberam alta hospitalar melhorados da condição de internação como desfechos clínicos. Não houve rejeição ao órgão transplantado em nenhum dos casos.

Foi utilizado um total de 92 medicamentos (média de $30,7 \pm 2,1$) durante o acompanhamento dos pacientes, sendo os antimicrobianos e anti-infecciosos (J01) a classe de medicamentos mais prevalente (8,46%, n=11), seguida por substitutos do plasma e soluções de perfusão (B05) (7,69%, n=10), imunossupressores (L04) (6,92%, n=9), além de insulinas (A10) e antitrombóticos (B01) (ambos com 6,15%, n=8). Foram usados em média $11,8 \pm 2,25$ medicamentos pela VO e $12,5 \pm 1,9$ por sondas enterais.

Tabela 4. Características dos pacientes acompanhados (n=4)

| | |
|------------------------------------|----------|
| Sexo | n (%) |
| Masculino | 3 (75%) |
| Feminino | 1 (25%) |
| Estado Civil | |
| Casado(a) | 4 (100%) |
| Religião | |
| Católico(a) | 3 (75%) |
| SR | 1 (25%) |
| Grau de instrução | |
| Ensino fundamental incompleto | 2 (50%) |
| Ensino médio completo | 1 (25%) |
| Ensino superior completo | 1 (25%) |
| Órgão transplantado | |
| Rim | 2 (50%) |
| Fígado | 2 (50%) |
| Diagnóstico de admissão | |
| Cirrose hepática | 2 (50%) |
| AVC isquêmico | 1 (25%) |
| Coma hiperosmolar | 1 (25%) |
| Comorbidades* | |
| Diabetes | 4 (100%) |
| Hipertensão arterial sistêmica | 4 (100%) |
| Depressão/ transtorno de ansiedade | 1 (25%) |
| AVC prévio | 1 (25%) |
| Câncer/ neoplasia prévios | 1 (25%) |
| Perda de sonda por obstrução | |
| Sim | 1 (25%) |
| Não | 3 (75%) |
| Desfecho clínico | |
| Alta melhorado(a) | 4 (75%) |

Os pacientes apresentaram um total de 578 PRM e 430 RNM. Os PRM e RNM mais prevalentes estão dispostos na Tabela 5. As médias de PRM e RNM por paciente por ambas as vias, bem como àqueles relacionados aos imunossupressores (ISS) por ambas as vias e seus respectivos desvios padrão foram calculados por estatística descritiva. As amostras de PRM e RNM demonstraram normalidade após o teste de Shapiro-Wilk e análise de histograma. O teste t de Student foi então aplicado, considerando que ambos PRM e RNM são variáveis pareadas de uma mesma amostra de pacientes analisada em momentos distintos, comparando a quantidade de PRM e RNM a fim de analisar se a diferença de efetividade e segurança entre as vias de administração apresentou significância estatística. Além disso, foi segmentada análise semelhante para os PRM e RNM associados aos imunossupressores. Todos esses resultados estão detalhados na Tabela 6.

Tabela 5. Classificação dos PRM e RNM encontrados

| PRM | n(%) |
|---------------------------------------|-------------|
| Subdose | 170 (29,4%) |
| Indisponibilidade (falta na farmácia) | 121 (20,9%) |
| Interação medicamento-medicamento | 119 (20,6%) |
| Sobredose | 67 (11,6%) |
| Redação incorreta | 22 (3,8%) |
| RNM | n(%) |
| Problema de saúde não tratado | 148 (34,4%) |
| Inefetividade não quantitativa | 1 (0,2%) |
| Inefetividade quantitativa | 187 (43,5%) |
| Insegurança não quantitativa | 4 (0,9%) |
| Insegurança quantitativa | 90 (20,9%) |

Tabela 6. Distribuição dos PRM e RNM encontrados e análise da efetividade e segurança por via de administração. Resultados em média \pm desvio padrão (DP)

| | VO | SNE | Valor de <i>p</i> |
|---------|-----------------|-----------------|-------------------|
| PRM | 28,8 \pm 11,9 | 68,0 \pm 43,3 | 0,22 |
| RNM | 19,5 \pm 2,5 | 45,8 \pm 25,0 | 0,14 |
| PRM ISS | 19,3 \pm 18,0 | 40,3 \pm 24,8 | 0,25 |
| RNM ISS | 18,5 \pm 2,1 | 27,3 \pm 7,9 | 0,16 |

Foram identificadas 118 interações medicamentosas com imunossupressores dentre os PRM encontrados, sendo 64 caracterizadas como RNM, 47 como inefetividade e 17 como insegurança na farmacoterapia. Os parâmetros clínicos laboratoriais (médias de marcadores de função renal e hepática, nível sérico médio de tacrolimo) apresentados durante o uso de imunossupressor por cada via de administração e para cada caso estudado são apresentados na Tabela 7. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada através da fórmula CKD-Epi (LEVEY *et al.*, 2009).

Tabela 7. Parâmetros clínicos laboratoriais por caso clínico e via de administração

| Parâmetros | Referência | Caso 1 | | Caso 2 | | Caso 3 | | Caso 4 | |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | | VO | Sonda | VO | Sonda | VO | Sonda | VO | Sonda |
| FK _{sérico} (ng/mL) | Ver Quadro 1 | 9,61 \pm 7,61 | 8,54 \pm 6,84 | 3,18 \pm 0,29 | 1,27 \pm 0,64 | 4,77 \pm 1,34 | 3,4 \pm 0,61 | 8,43 \pm 1,94 | 4,82 \pm 3,78 |
| Creatinina (mg/dL) | Homens: 0,7-1,3 Mulheres: 0,6-1,1 | 1,56 \pm 0,40 | 2,04 \pm 0,93 | 0,62 \pm 0,05 | 0,7 \pm 0,20 | 1,23 \pm 0,39 | 1,03 \pm 0,3 | 1,18 \pm 0,19 | 1,28 \pm 0,82 |
| TFG (mL/min/ 1,73m ²) | >90 | 46,9 \pm 10,7 | 38,4 \pm 14,1 | 100 \pm 2,68 | 100 \pm 13,8 | 75,3 \pm 7,05 | 97 \pm 5,80 | 59,1 \pm 10,38 | 70,6 \pm 31,0 |
| AST/ALT | * | 0,84 \pm 1,48 | 0,40 \pm 0,46 | 1,13 \pm 0,98 | 1,38 \pm 0,37 | 0,71 \pm 0,04 | 0,76 \pm 0,13 | 0,46 \pm 0,08 | 0,66 \pm 0,27 |

* Referências conforme condição clínica do paciente

Caso 1

Paciente do sexo masculino, 71 anos, casado, natural da Paraíba, ex-etilista, foi admitido em 15/03/17 para realização de transplante hepático devido hepatocarcinoma secundário à hepatite C crônica e etilismo. Possuía como comorbidades diabetes *mellitus* insulino-dependente, hipertensão arterial sistêmica e neuropatia diabética. Anteriormente à internação fazia uso de insulina regular, insulina NPH e anlodipino, utilizando normalmente via oral. Durante o procedimento cirúrgico do transplante houve laceração do diafragma do paciente, sendo necessário ressecção deste. O esquema de imunossupressão de manutenção foi iniciado com tacrolimo 2 mg a cada 12 horas e micofenolato sódico 360 mg de 12/12 horas em 18/03/17 pela VO e paciente aceitando a dieta de consistência pastosa. No mesmo dia foi evidenciada uma fibrilação atrial (FA) aguda, sendo revertida com amiodarona. No dia seguinte o paciente recebeu alta da UTI e foi encaminhado à unidade de enfermaria do transplante. Em 21/03/17 foi iniciada terapia antimicrobiana com piperacilina + tazobactam (4,5 g EV a cada 6 horas) e teicoplanina (400 mg EV a cada 12 horas nas 3 primeiras doses, seguido de 400 mg EV a cada 24 horas) devido aumento de marcadores inflamatórios e infecciosos (proteína C reativa e leucocitose), dispneia importante com necessidade de suporte ventilatório por cateter nasal de oxigênio e presença de infiltrado na radiografia torácica, sendo levantada a suspeita de pneumonia aspirativa.

No dia seguinte de internação na enfermaria foi necessário aumentar a dose de tacrolimo (8 mg/dia) e optado por substituir o micofenolato de sódio pelo de mofetila, na dose de 500 mg a cada 12 horas. Em 24/03/17 foi observado que o paciente evoluía com melhora na dispneia, contudo vinha apresentando insônia e desconforto abdominal, sendo então prescrito clonazepam 0,5 mg VO para auxiliá-lo a conciliar o sono. No mesmo dia foi observado a presença de edema importante, em ambos os membros inferiores, com cacifo até o joelho. Feita solicitação de parecer clínico da Cardiologia para investigação clínica e solicitado ecocardiograma. Em 27/03/17 foi aventada pela equipe de Cardiologia a hipótese de FA intermitente e trombo, sendo solicitado um Holter e um ecocardiograma transtorácico para avaliação do caso. Naquele primeiro ecocardiograma realizado foi evidenciada insuficiência mitral leve e calcificação de anel aórtico e então, a amiodarona foi mantida na dose de 200 mg de 12/12 horas e iniciada anticoagulação plena com enoxaparina 60 mg de 12/12 horas e varfarina 5 mg/dia devido à forte suspeita de FA. Hemocultura e urinocultura coletadas anteriormente, ambas com

resultado negativo. Adicionalmente, aumentou-se a dose de tacrolimo para 6 mg pela manhã e 5 mg à noite. A dose de micofenolato só foi aumentada dois dias depois, para 1 g a cada 12 horas. No dia seguinte o paciente apresentou episódio de hipoglicemia, sendo revertido com 4 ampolas de glicose hipertônica a 50%. Em 29/03 finalizou 10 dias de esquema antimicrobiano.

No final da tarde de 30/03 o paciente apresentou episódio de hipotensão postural após administração de dipirona 1 g endovenosa e náuseas e vômitos após administração de tramadol 100 mg, também EV, sendo medicado com bromoprida 10 mg EV e observada melhora. No dia seguinte apresentou lipotimia e sudorese intensa após deambulação, chegando a apresentar uma frequência cardíaca de 90 batimentos por minuto. Foi detectada instabilidade hemodinâmica, com queda de pressão arterial e rebaixamento do nível de consciência, sendo necessário encaminhamento para UTI. A varfarina foi suspensa, devido instabilidade hemodinâmica e risco de sangramento. Feita uma dose de vitamina K 10 mg EV, devido suspeita da instabilidade do quadro ter sido devido sangramento secundário à toxicidade cumarínica, a qual foi confirmada após resultado de coagulograma de 31/03, que demonstrou uma razão normalizada (RNI) acima de 3,4. Após sua transferência para a UTI foi reiniciado esquema antimicrobiano com piperacilina + tazobactam e teicoplanina.

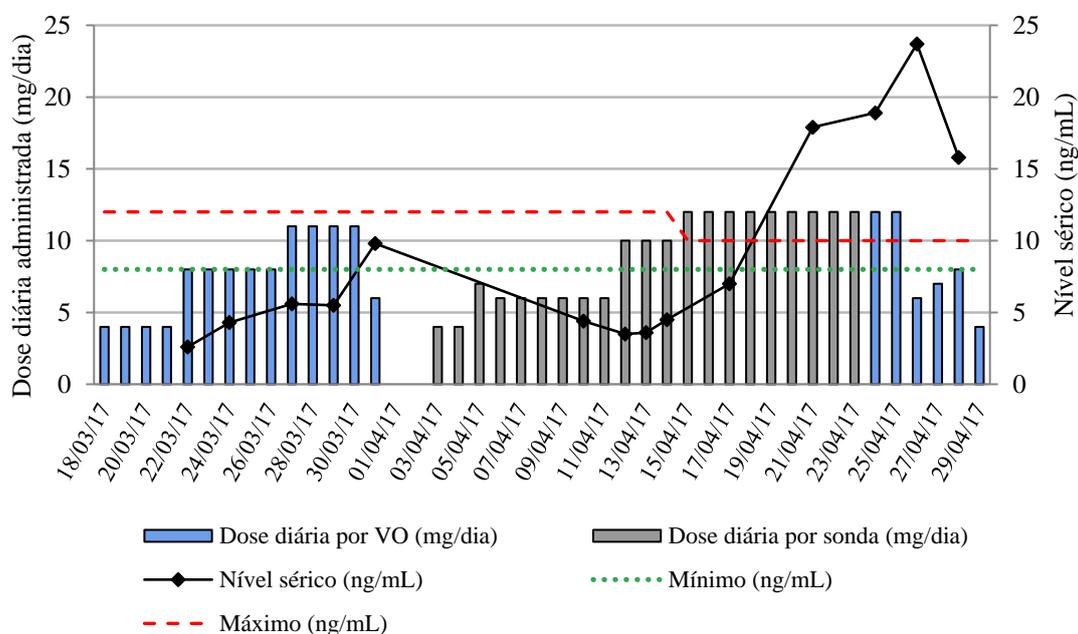
Foi evidenciado sangramento abdominal difuso e insuficiência respiratória aguda após laparotomia exploratória em 01/04/17, sendo necessária a transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias, três de plasma fresco e hidratação com solução cristalóide. Durante essa passagem na UTI, foi necessária suspensão do micofenolato, redução da dose do tacrolimo (4 mg/dia) e passagem de sonda nasogástrica (SNG) para administração de medicamentos e dieta. Após 6 dias de UTI, o paciente recebe alta para a enfermaria novamente, sendo aumentada a dose de tacrolimo (6mg/dia) e iniciada reposição injetável de potássio, devido hipocalcemia (2,8 mmol/L em 05/04/17). Em 07/04/17, o paciente permaneceu com SNG para administração dos medicamentos e da dieta enteral, além de ter apresentado 4 episódios de evacuações diarreicas líquidas, sem sangue, muco ou alterações no aspecto, cor ou odor durante a noite. A SNG repassada na UTI foi trocada por uma sonda nasoenteral em 10/04/17 e a diarreia permaneceu até 12/04/17. Paciente negou febre ou dor abdominal associada à diarreia, sendo aventadas as hipóteses de diarreia secundária aos antimicrobianos, colite pseudomembranosa e parasitose. Para tanto, foram prescritos: ivermectina 12 mg a cada 24 horas por 2 dias (09

e 10/04/17); metronidazol 500 mg a cada 8 horas (de 09/04 a 24/04/17); albendazol 400 mg a cada 24 horas por 3 dias (de 11/04 a 13/04) e *Saccharomyces boulardii* 200 mg a cada 12 horas (de 11/04 a 25/04/17).

Houve melhora da diarreia após adoção das medidas supracitadas e da suspensão da terapia antimicrobiana em 12/04/17. Após 3 dias de melhora clínica significativa foi possível retirar o acesso venoso central e houve a necessidade de aumentar a dose de tacrolimo para 12 mg/dia. devido níveis séricos subterapêuticos. O micofenolato de mofetila só foi reintroduzido em 17/04/17, na dose de 500 mg a cada 12 horas por SNE. Nesse mesmo dia houve obstrução da sonda enteral devido administração do medicamento poliestirenosulfonato de cálcio por esta via, para tratar hipercalemia observada em 16/04/17, sendo necessária a retirada da sonda obstruída e a passagem de uma nova que permitisse a continuidade da terapia nutricional enteral.

Após transição de dieta e reabilitação da VO para administração de medicamentos e alimentos o paciente reestabeleceu a VO em 24/04 e recebeu alta hospitalar 5 dias depois. O gráfico 1 demonstra a evolução da dose e nível sérico do tacrolimo ao longo da internação.

Gráfico 1. Evolução das doses e níveis séricos do Caso 1 durante a internação



Caso 2

Paciente masculino, 73 anos, casado, natural de Fortaleza, transplantado renal há 8 anos, diabético pós-transplante, com histórico de nódulo prostático em investigação,

foi admitido em 22/12/2017, devido relato de crises convulsivas recorrentes (3 episódios), torporoso e em cadeira de rodas para locomoção. O mesmo fazia uso domiciliar de tacrolimo, micofenolato de sódio, prednisona, insulina regular e NPH, atenolol, anlodipino, clonidina e omeprazol, com a via oral disponível e funcionante para a administração dos medicamentos e alimentação. Então, foi aventada a hipótese diagnóstica de coma hiperosmolar diabético devido à elevada glicemia na admissão e descarte de AVC em ressonância magnética de crânio. Tomografia torácica ambulatorial anterior à internação sugestiva de nódulos pulmonares. Foi passada sonda nasoenteral (SNE) com posicionamento pós-pilórico confirmado por radiografia e substituído micofenolato de sódio por micofenolato de mofetila na dose de 1 g a cada 12 horas, por SNE. Incluída fenitoína na farmacoterapia de internação do paciente, na dose de 100 mg/dia EV, devido crises convulsivas. Iniciado esquema antimicrobiano com ceftriaxona 2 g a cada 24 horas devido quadro clínico instável, aumento de proteína C reativa e leucocitose.

No dia seguinte o paciente permanecia sonolento, com 10 pontos na escala de coma de Glasgow e ainda apresentando diversos picos glicêmicos, mas permanecendo com insulina regular em esquema de infusão venosa contínua. Em 25/12/17 o paciente apresentou hipoglicemia e foi medicado com glicose hipertônica a 50%, sem mais sintomas. Laudo final da ressonância magnética demonstrando padrão de alteração cerebral compatível com microangiopatia ou gliose e laudo tomografia torácica da admissão, sem contraste, apresentando 2 nódulos compatíveis com lesão neoplásica.

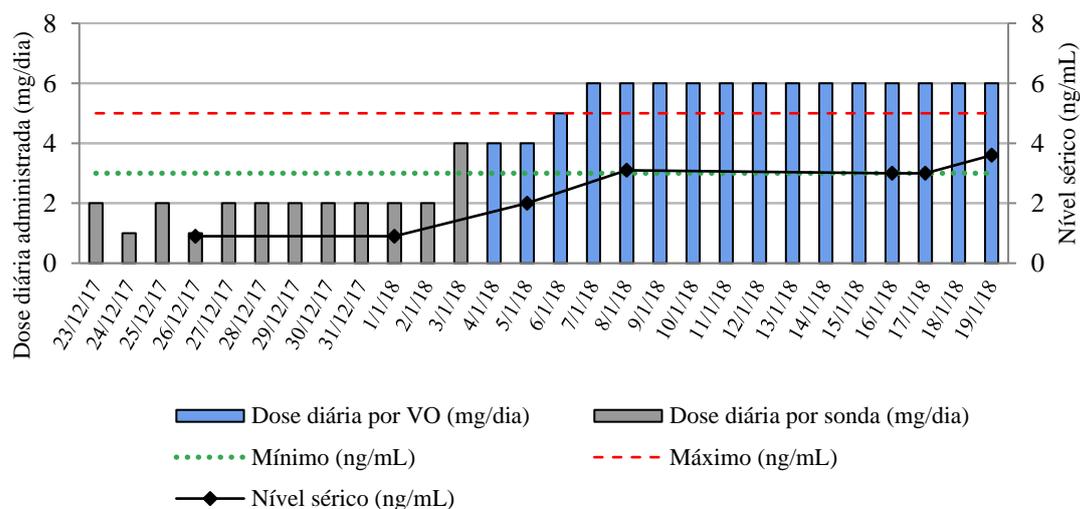
Após 5 dias da admissão o paciente houve progressão da dieta enteral para 150 mL a cada 3 horas e o paciente evoluiu com leve desorientação, agitação, dor pré-cordial e com dificuldades de conciliar o ciclo circadiano, com bastante sonolência, contudo sem apresentar novos episódios convulsivos. Após 1 semana da internação o paciente já não apresentava mais crises convulsivas, já havia progredido a dieta enteral para 200 mL a cada 3 horas e evoluía com melhora da desorientação, já acordado. Começou a apresentar episódios eméticos em 31/12/17, seguido de dificuldade de conciliar sono (com bastante sonolência durante o dia e agitação durante a noite). Apresentou episódios diarreicos em 03/01/2018, chegando a 4 episódios neste dia, e náuseas e vômitos em 05/01/18, estes últimos foram resolvidos com mudança da dieta para constipante, inclusão de bromoprida e ondansetrona na prescrição, respectivamente. No dia 04/01 evoluiu com reestabelecimento da via oral, sendo administrados 4 mg/dia

de tacrolimo, 1 g 12/12 horas de micofenolato de mofetila e substituída a fenitoína de EV para VO. No mesmo dia foi recuperado o laudo histopatológico da biópsia de próstata realizada em 18/12/17 o qual evidenciou adenocarcinoma prostático.

Nos dois dias seguintes foi necessário aumentar a dose de tacrolimo (6 mg/dia) e reduzir a dose de fenitoína devido interação medicamentosa e subdose detectada em monitorização terapêutica, sendo a última substituída para a apresentação oral. Apresentou ainda no período noturno do mesmo dia (06/01/18) dor torácica importante, sem que fossem observadas alterações preocupantes nos sinais vitais, no eletrocardiograma ou nas enzimas cardíacas. Foi então medicado com dipirona e ácido acetilsalicílico e melhorou logo em seguida. Em 09/01 o paciente sofreu uma queda da própria altura, por volta de 02:30 da madrugada, após tentar ir ao banheiro sozinho, lesionando o antebraço direito, mas sem nenhuma fratura, fissura ou concussão. Em 10/01 foi reduzida a dose de fenitoína para uma única administração diária após constatação de sobredose, confirmada por nível sérico aumentado (25,95 mcg/mL em amostra coletada dia 09/01). Permaneceu apresentando diarreia, sendo esta então tratada com secnidazol 2g dose única + albendazol 400 mg 1x/dia por 5 dias a partir de 11/01.

Nos dias seguintes evoluiu com distúrbio hidroeletrólítico, sendo necessária reposição volêmica com solução cristalóide em conjunto com cloreto de sódio e sulfato de magnésio em 15/01/18. Ademais vem apresentando melhora da diarreia. O paciente recebeu alta hospitalar melhorado em 19/01/18.

Gráfico 2. Evolução das doses e níveis séricos do Caso 2 durante a internação



Caso 3

Paciente masculino, 53 anos, natural de Tianguá, diabético, hipertenso, com transtorno de ansiedade crônica e depressão, uropatia obstrutiva e histórico de AVC isquêmico prévio em 2013. Transplantado renal há 7 anos e alérgico à metoclopramida. Fazia uso domiciliar de tacrolimo, micofenolato de sódio, clonidina, atenolol, losartana, anlodipino, ciprofibrato, atorvastatina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, amitriptilina, omeprazol, insulina regular e NPH, com via oral disponível para a administração de medicamentos e alimentação. Foi admitido em 05/05/17 devido novo quadro de AVC isquêmico, apresentando disartria/disfagia, sendo solicitado parecer do serviço de fonoaudiologia para avaliação da deglutição e adequação da dieta. Foi mantido esquema de imunossupressão de manutenção com tacrolimo administrado na dose de 3 mg/dia (1mg pela manhã e 2 mg à noite) e micofenolato de sódio 360 mg a cada 8 horas.

No dia seguinte o paciente evoluiu afásico, com piora do déficit motor e relato de engasgos nas tentativas de progressão da dieta, sem que conseguisse deglutir líquidos de forma adequada. Foi então passada sonda nasogástrica para administração de dieta e medicamentos. Foi decidido suspender anti-hipertensivos para manter a PA elevada e evitar aumento da zona isquêmica, além de substituir o micofenolato de sódio pelo de mofetila para a administração por sonda enteral. Evoluiu com melhora da fala em 07/05, mas apresentando humor deprimido e sem conseguir articular discurso compreensível. A sonda nasogástrica que havia sido passada foi trocada por uma SNE e o paciente ficou 48 horas sem evacuar. Foi iniciada terapia antimicrobiana com cefalexina suspensão oral devido lesão pustulosa, eritematosa e crostosa em membro inferior direito, na região da coxa, com programação de tratamento para 14 dias. Iniciado também esquema terapêutico com aciclovir endovenoso (por suspeita de herpes zoster) e fluoxetina para estabilização do humor.

Após 72 horas de início da terapia antimicrobiana houve melhora significativa do quadro clínico, sendo então reduzida a programação de 14 para 7 dias de tratamento. Contudo, o paciente vinha apresentando picos pressóricos recorrentes desde 10/05. Apesar disso, evoluiu em franca melhora do quadro geral, com evacuações e diurese presente, além de melhora do humor. Em 12/05 foi reiniciada antiagregação plaquetária e anticoagulação com ácido acetilsalicílico e heparina profilática, respectivamente. Além disso, foi reintroduzido anlodipino para controle da pressão arterial sistêmica. No dia seguinte apresentou pico hipertensivo após realização de ressonância magnética com

quadro de cefaleia e mal estar durante o período da tarde, além de outro pico durante a noite, resolvido com administração de clonidina 0,1 mg. . Nos 3 dias seguintes permaneceu afebril, mas com episódios recorrentes de picos pressóricos. Apresentou lesão aftosa na cavidade oral para a qual foi prescrita nistatina suspensão oral e triancinolona acetona. Apresentou também dor ao deglutir e foi observada resistência ao administrar dieta pela sonda, suspeitando-se de obstrução da mesma, que foi descartada após radiografia.

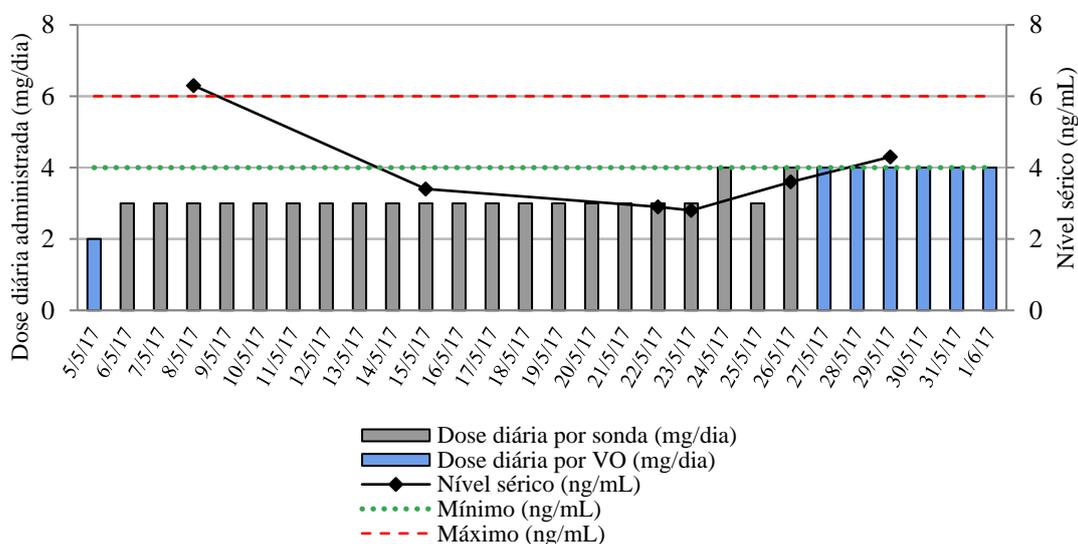
Na semana de 15 a 19/05/17 o paciente apresentou dor no quadril, humor deprimido e choroso e persistência do quadro hipertensivo, a despeito de aumento das doses de clonidina (0,2 mg/dia) e anlodipino (10 mg/dia) e associação com losartana 50 mg a cada 12 horas. Seguiu restrito ao leito, com poucas mudanças de decúbito, e apresentando tosse e sensação de empachamento após administração de dieta enteral. Equipe de psiquiatria sugeriu em parecer emitido em 19/05 substituição da fluoxetina por escitalopram devido possível interação medicamentosa com tacrolimo. Além disso, foi incluída domperidona na farmacoterapia no mesmo dia para auxiliar nos transtornos gastrintestinais e amitriptilina para auxiliar no controle do humor. Sugerido pela equipe de fonoaudiologia a progressão da dieta para líquido espessada a partir de 20/05/17.

Foi aumentada a dose de tacrolimo em 23/05 para 4 mg/dia devido nível subterapêutico identificado em dosagem sérica de 22/05, sendo este ainda administrado por SNE, mesmo o paciente em progressão de dieta. Na mesma data paciente referiu edema e dor testicular, bem como dificuldade de urinar. Em 25/05 foi suspensa a dieta por via enteral e progredida para dieta líquida espessada total, permanecendo a SNE instalada para a administração de medicamentos. Neste mesmo dia o paciente apresentou hipoglicemia importante (glicemia capilar = 70 mg/dL à meia noite), sendo então administradas 4 ampolas de glicose hipertônica 50%. Após monitoramento por 48 horas da mudança da dieta foi retirada a sonda enteral. Em 28/05 foi necessário novo ajuste da insulino terapia devido disglycemias importantes, então sendo reduzida a dose de insulina humana regular para 10 unidades do horário da manhã. Apresentou ainda 2 episódios de diarreia líquida e parestesias no hemisfério esquerdo do corpo, ambos autolimitados.

Em 30/05 houve nova necessidade de redução das doses de insulina regular e NPH a fim de evitar novos episódios de hipoglicemia. Após 3 dias a dieta líquida espessada total foi então progredida para dieta pastosa e o paciente permaneceu clinicamente bem, aguardando apenas transferência para serviço de reabilitação que

realizará o acompanhamento pós alta hospitalar. Em 03/06 foi modificada a profilaxia para tromboembolismo venoso com enoxaparina 40 mg 1x/dia por via subcutânea a fim de melhor comodidade posológica. Porém, em 06/06, após diversos episódios transitórios de dor testicular e edema persistente foi aventada a hipótese diagnóstica de epididimite bacteriana pela equipe de urologia do serviço, sendo então receitado levofloxacino 500 mg a cada 24 horas por 10 dias. No dia seguinte o paciente foi referenciado para acompanhamento ambulatorial em serviço de referência em reabilitação neurológica e prosseguiu com o tratamento antimicrobiano, recebendo então alta hospitalar.

Gráfico 3. Evolução das doses e níveis séricos do Caso 3 durante a internação

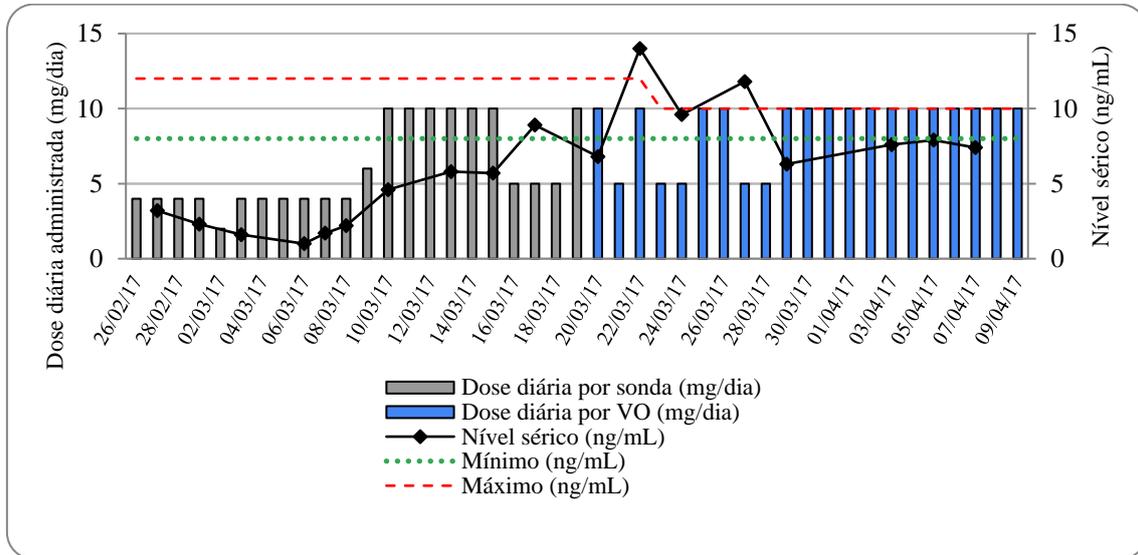


Caso 4

Paciente feminina, 62 anos, casada, hipertensa, diabética e com histórico de depressão, natural de Várzea Alegre, internou em 22/02/17 para realização de transplante hepático devido cirrose criptogênica. Devido rebaixamento de nível de consciência e sonolência no pós-operatório foi repassada sonda nasoesférica para administração de medicamentos e dieta. Imunossupressão iniciada em 26/02/17 com tacrolimo 4mg/dia. Em 28/02 a paciente apresentou melhora, evoluindo hemodinamicamente estável, acordada e interagindo com equipe multiprofissional e no dia seguinte apresentou evacuações diarreicas escurecidas, com teste da catalase positivo, sugestivas de melena. Em 02/03 piorou do estado hemodinâmico, sendo necessária instalação de drogas vasoativas e intubação orotraqueal. Ao passar quatro dias, apresentou melhora sendo extubada e suspensas as terapias vasoativas e sedoanaléscicas. Em 09/03 estava com

esquema de tacrolimo 3 mg 12/12 hrs que foi aumentado no dia seguinte devido nível subterapêutico. Em 20/03 paciente retirou a sonda enteral e permaneceu com VO para administração de medicamentos e dieta. A paciente recebeu alta melhorada em 09/04/17.

Gráfico 4. Evolução das doses e níveis séricos do Caso 4 durante a internação



6 DISCUSSÃO

6.1 Análise da dispersão

Azatioprina

A azatioprina é comercializada na forma de comprimidos revestidos com formato triangular. Sua forma farmacêutica possui uma camada que deixa sua superfície lisa e opaca, formando uma espécie de filme, mas sem comprometer sua solubilidade em meio aquoso, devido componentes da formulação como amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, hipromelose, crospovidona e dióxido de titânio (CRISTÁLIA, 2019; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Mesmo sem o fabricante do medicamento disponibilizar informações sobre a administração por sondas enterais na bula, alguns autores já demonstraram a disponibilidade para tal, sendo possível passar a dispersão transformada a partir dos comprimidos revestidos por uma sonda nasogástrica 8 Fr sem dificuldade ou obstrução (SILVA *et al.*, 2020; WHITE; BRADNAM, 2015). Há ainda formulação líquida oral manipulada disponível em outros países para uso por tempo mais prolongado (JIMÉNEZ; NAVARRO; COMPÉS, 2017). Para realizar a dispersão dos comprimidos é recomendado que sejam utilizadas as seringas dosadoras como recipiente e sistemas fechados de desagregação, além de EPIs como luvas, touca e máscara, minimizando o risco operacional envolvido na manipulação devido ao potencial mielotóxico e carcinogênico da azatioprina (BESERRA *et al.*, 2017; JIMÉNEZ; NAVARRO; COMPÉS, 2017; SILVA *et al.*, 2020; WHITE; BRADNAM, 2015).

Com relação às interações medicamentosas o fabricante adverte quanto ao uso concomitante com inibidores da xantina oxidase, bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, anticoagulantes, ribavirina, citostáticos e mielossuppressores, aminossalicilatos, dentre outros medicamentos (CRISTÁLIA, 2019). É importante destacar que algumas interações medicamentosas específicas devem ser evitadas independente da via de administração ser oral ou por sonda enteral. Por exemplo, devido à inibição da enzima xantina oxidase (que está envolvida no metabolismo da azatioprina, 6-mercaptopurina e seus derivados) há a necessidade de redução para $\frac{1}{4}$ da dose normal quando em terapia conjunta com alopurinol, a fim de evitar toxicidade da AZA (BROEN; VAN LAAR, 2020; CAJANDING, 2018; CRISTÁLIA, 2019; GARCIA *et al.*, 2013).

O fabricante também recomenda que a azatioprina seja administrada longe de refeições ou ingestão de leite. Além disso, a 6-mercaptopurina (forma ativa da azatioprina) tem interação importante com alimentos, reduzindo 26% da área sobre a curva (AUC) e 36% da concentração sérica máxima ($C_{máx}$), além de prolongar o tempo para atingir a concentração sérica máxima ($t_{máx}$) de 1,2 horas para 2,3 horas quando ofertado café-da-manhã contendo leite após 15 min. da administração de 5 mg/m² do fármaco (BAXTER, 2010). Portanto, o ideal é que haja pausa na dieta enteral de 1 hora antes ou 3 horas depois da sua administração, evitando que o medicamento entre em contato direto com a dieta (CRISTÁLIA, 2019).

Everolimo

A formulação dos comprimidos de everolimo possui lactose (anidra e monoidratada), hipromelose e crospovidona que permitem uma redução da velocidade de desagregação do comprimido, entretanto sem deixá-lo insolúvel nem alterar as características de liberação do fármaco (NOVARTIS, 2020; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Este medicamento interage com diversos outros, desde inibidores e indutores da família 3A do citocromo P450 (CYP3A), ligantes competitivos da glicoproteína-P (PgP), até outros imunossuppressores. Por exemplo, a ciclosporina compete com o everolimo pela ligação com a FKBP12, inibe o seu metabolismo em cerca de 50% e desloca o EVR da ligação com a PgP, podendo aumentar o seu nível sérico em até 3 vezes o normal (SHIPKOVA *et al.*, 2016; TÖNSHOFF, 2020).

Mesmo sem trazer informações na bula acerca de interações medicamento-alimento, a absorção do everolimo é sensível à presença de alimentos gordurosos. Estudo realizado com indivíduos saudáveis em esquema de dose única com EVR demonstrou que a presença de alimentos ricos em lipídios prolongou o $t_{máx}$ em 1,25 horas e reduziu a $C_{máx}$ em 60% e a AUC em 16%. Resultado semelhante foi encontrado em esquema de dose múltipla ($t_{máx}$ prolongada em 1,75 horas, $C_{máx}$ reduzida em 53% e AUC em 21%) (NOVARTIS, 2020; SHIPKOVA *et al.*, 2016). Portanto, é recomendado que a administração seja feita de forma consistente (quer seja na presença ou na ausência de alimento), mas preferencialmente longe das refeições (CASAMARTINA *et al.*, 2016).

Apesar da desintegração e desagregação completa do comprimido de everolimo em água utilizando a seringa dosadora oral, o fabricante não recomenda o seu uso por sondas enterais (NOVARTIS, 2020). A opção nesse caso é substituir pelos

comprimidos dispersíveis, como recomendado por Jiménez, Navarro e Compés (2017). Porém, essa forma farmacêutica não é licenciada no Brasil, sendo necessária a administração dos comprimidos simples quando o paciente está sondado, avaliando os níveis séricos e efeitos adversos que podem acontecer e respeitando as interações já citadas (SILVA *et al.*, 2020).

Micofenolato de mofetila e sódico

A conjugação na forma de éster contribuiu na redução da frequência dos efeitos gastrintestinais e na melhoria da absorção e biodisponibilidade pela VO, quando comparados MMF e MPA (TIELEMANS *et al.*, 2019; TÖNSHOFF, 2020). Porém, para chegar no mesmo resultado a formulação do MPS teve que ser planejada de modo a liberar o fármaco ativo somente no intestino, sem que este fosse afetado pela acidez do suco gástrico, sendo, portanto, um comprimido com revestimento entérico ou gastrorresistente (LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO DO EXÉRCITO, 2017; STAATZ; TETT, 2007). A chave para essa mudança na formulação é a dispersão de etilcelulose em meio oleoso (triglicerídeos de cadeia média e ácido oleico) com tamponamento do pH por hidróxido de amônio, formando uma matriz que retarda a liberação do MPS em meio aquoso (devido ao caráter hidrofóbico do excipiente) e permite a desintegração do comprimido em meio com pH de neutro a básico (ARNS *et al.*, 2005; LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO DO EXÉRCITO, 2017).

Nenhum dos comprimidos de MPS dispersaram em água mineral durante todo o estudo e este achado corrobora o estudo de Arns e colaboradores (2005), cujo trabalho demonstrou que há liberação máxima de MPA dos comprimidos de MPS de 180 e 360 mg quando estes são submetidos a um pH de 1,0 por 120 minutos, seguido de aumento do pH para 6,8 e 6,0, respectivamente. O mesmo estudo demonstrou que no pH de 5,5 há uma leve redução da liberação de MPA em ambas as formulações, ainda que no pH de 5,0 os comprimidos de 180 e 360 mg tenham liberado cerca de 40% e 20%, respectivamente, do MPA que continham nas FFS durante o período do estudo (ARNS *et al.*, 2005).

A mudança na tecnologia de liberação dos fármacos também pode alterar o padrão de interações medicamentosas e, é isto que se observa ao analisar esses dois medicamentos. Por exemplo, alguns estudos demonstram que há alteração na absorção e biodisponibilidade do MMF quando administrado concomitante ou próximo a inibidores

de bomba de prótons, aumentando o risco de rejeição do órgão transplantado. Entretanto, essa mesma interação é irrelevante quando se administra o MPS (KEES *et al.*, 2012; KNORR *et al.*, 2014). Porém, as interações com a dieta enteral são semelhantes para os dois medicamentos, sendo relatada redução de 33% e 40% da $C_{máx}$ de MPA quando MPS e MMF são administrados junto com alimentos, respectivamente. Além disso, há atraso de 5 horas no $t_{máx}$ de MPA quando o MPS é administrado junto com a alimentação (STAATZ; TETT, 2007; WOHLT *et al.*, 2009). Deste modo, recomenda-se administrar de forma consistente, preferencialmente, pausando a dieta 2 horas antes da administração e retomando a alimentação somente 1 hora após a tomada do medicamento (ACCORD, 2019; LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO DO EXÉRCITO, 2017; SILVA *et al.*, 2020; STAATZ; TETT, 2007; WOHLT *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que ambos os medicamentos são considerados de alto risco ocupacional na manipulação pelo *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) devido ao potencial carcinogênico e teratogênico (CONNOR *et al.*, 2016). Consequentemente, recomenda-se substituir o MPS por MMF em casos de necessidade de administração por sondas enterais, utilizar EPI adequados na manipulação a fim de evitar exposição direta do medicamento à pele ou mucosas e usar a seringa dosadora oral como sistema fechado para dispersão do comprimido (BESERRA *et al.*, 2017; JIMÉNEZ; NAVARRO; COMPÉS, 2017; SILVA *et al.*, 2020; WHITE; BRADNAM, 2015).

Tacrolimo

Apesar de ser um fármaco de alta permeabilidade e baixa solubilidade em água, o tacrolimo é disponibilizado na forma de cápsulas gelatinosas duras, geralmente sem tecnologia de liberação modificada. Conforme os fabricantes e alguns autores, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo dissolvido em água para administração por sondas nasogástricas desde que nenhum dos materiais ou equipamentos utilizados contenham PVC, pois o tacrolimo é incompatível com esse tipo de plástico devido adsorção do fármaco neste material (EMS, 2020; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; FARMANGUINHOS, 2020; JIMÉNEZ; NAVARRO; COMPÉS, 2017; LIBBS FARMACÊUTICA, 2015; WHITE; BRADNAM, 2017).

Além do seu estreito índice terapêutico o leque de interações medicamentosas envolvidas com o tacrolimo é bastante amplo, sobretudo àquelas relacionadas com o seu metabolismo. Por se tratar de um substrato tanto para as isozimas CYP3A como para a

PgP, o tacrolimo sofre interferência direta de inibidores e indutores enzimáticos, bem como outros fármacos que são ligantes competitivos da PgP, e pode ter seu nível sérico alterado quando eles estão presentes na mesma farmacoterapia (BROEN; VAN LAAR, 2020; TÖNSHOFF, 2020). O tacrolimo é sensível às isozimas da família CYP3A presentes nos enterócitos do epitélio duodenal, sobretudo à CYP3A4 e CYP3A5, sendo estas responsáveis por metabolizar precocemente o TAC logo após sua absorção, reduzindo sua biodisponibilidade (IWASAKI, 2007). Polimorfismos genéticos nesse grupo de enzimas podem explicar a variabilidade de biodisponibilidade e níveis séricos entre pacientes diferentes em uso de TAC. Alguns estudos relatam que indivíduos que apresentem pelo menos um alelo CYP3A5*1 necessitam de doses 1,5 a 2 vezes maiores que os que não apresentam (PICARD *et al.*, 2016; TÖNSHOFF, 2020).

Outro fator que pode alterar a biodisponibilidade do tacrolimo é a ocorrência de diarreia. Estudos sugerem que em pacientes com diarreia os níveis de TAC estão aumentados devido ao curto período de tempo que o fármaco fica em contato com as CYP3A do epitélio intestinal, reduzindo a sua degradação precoce. Além disso quando há destruição de enterócitos em processos infecciosos ou inflamatórios há redução na atividade da PgP e no efluxo de TAC do meio intracelular para o lúmen intestinal, permitindo uma maior absorção (BROEN; VAN LAAR, 2020; TIELEMANS *et al.*, 2019).

O tacrolimo também interage com alimentos e a dieta enteral, sendo relatado uma redução de 37% da AUC e 72% da $C_{máx}$, com um prolongamento de 5 vezes no $t_{máx}$ quando administrado concomitante à refeição rica em lipídios. Dado semelhante foi encontrado em administração concomitante à refeição rica em carboidratos: redução de 28% da AUC e 65% da $C_{máx}$ (EMS, 2020; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; FARMANGUINHOS, 2020; LIBBS FARMACÊUTICA, 2015; WOHLT *et al.*, 2009). Contudo, não houve alteração dos níveis séricos, AUC, $C_{máx}$ e $t_{máx}$ do tacrolimo quando administrado com dieta enteral, tanto em regime de alimentação contínuo como intermitente (MURRAY *et al.*, 1998; WOHLT *et al.*, 2009). Portanto, recomenda-se administrar de forma consistente a fim de evitar alterações na biodisponibilidade, quer seja junto ou espaçado da dieta enteral, desde que seja mantido o mesmo protocolo de administração durante a terapia. Ademais, sugere-se dar preferência à pausa da dieta 2 horas antes até 1 hora após a tomada do medicamento, sobretudo nos primeiros meses pós-transplante, quando se pretende atingir os níveis séricos dentro do intervalo alvo mais

rapidamente e de forma mais estável (JIMÉNEZ; NAVARRO; COMPÉS, 2017; SILVA *et al.*, 2020).

6.2 Acompanhamento farmacoterapêutico

Os dados sociodemográficos da amostra em estudo corroboram com o perfil da população em uso de sondas enterais no HUWC: pacientes adultos e idosos com diversas comorbidades e polimedicados (CARVALHO *et al.*, 2010). Foi possível também inferir que os pacientes que permaneceram menos tempo internados e em uso de sonda obtiveram o desfecho de alta melhorado.

Os resultados encontrados demonstram a prevalência do uso de antimicrobianos nos pacientes transplantados, seguido logo pelos medicamentos envolvidos com o sangue e sistema hematopoiético. Souza e colaboradores (2010) encontraram uma prevalência de 43,5% de PRM envolvidos com esta última classe ATC de medicamentos em população de pacientes transplantados hepáticos ou renais, no mesmo local de estudo. Contudo, a implantação de programa de gerenciamento de antimicrobianos em 2016, o número maior de transplantes na data da pesquisa atual e a maior gravidade dos pacientes selecionados na série de casos pode justificar a maior prevalência de PRM e RNM envolvendo antimicrobianos. De modo semelhante, observamos um total de PRM 6,8 vezes maior que o encontrado no estudo anterior ($n = 552 \times 81$) (SOUZA *et al.*, 2010).

Estudo realizado na mesma unidade pós-transplante encontrou resultado semelhante no número total ($n = 577$ versus 552), com relação à prevalência de antimicrobianos envolvidos e à prevalência de RNM de inefetividade quantitativa e insegurança (ADRIANO *et al.*, 2017). Foi possível observar que os pacientes com maior tempo de transplante obtiveram menos PRM e RNM quando comparados aos recém-transplantados, sobretudo daqueles envolvidos com os imunossupressores. Isto pode ser influenciado pela instabilidade clínica do pós-operatório imediato, início de imunossupressão, quer seja de indução, quer seja de manutenção, maior número de medicamentos prescritos e geralmente em doses mais altas, favorecendo erros no processo de medicação, interações medicamentosas e falhas na terapia. Além disso, a adaptação do sistema imunológico, a estabilização da funcionalidade do fígado, trato gastrointestinal e rim, a menor ocorrência de diarreia e infecções podem ser fatores que contribuam para esse achado.

Os marcadores de função hepática e renal, bem como os níveis séricos de tacrolimo durante os acompanhamentos, foram mais próximos à faixa terapêutica alvo durante o período de uso desse imunossupressor pela via oral, levantando a hipótese de que o uso deste medicamento é mais efetivo e seguro pela via oral, contudo não houve diferença estatisticamente significativa entre as vias estudadas. Fatores como interação medicamentosa e com alimento, além da alteração da rota fisiológica devido ao medicamento ir diretamente ao intestino, podem contribuir para as alterações encontradas. Novamente, os níveis séricos mais discrepantes foram identificados nos pacientes recém-transplantados.

Hansen e colaboradores (1997) encontraram perfis farmacocinéticos adequados na administração precoce por via enteral, por uma sonda de jejunostomia, de tacrolimo, na dose de 0,1 mg/kg, para um paciente recém-transplantado multivisceral (fígado, pâncreas e intestino delgado) que já havia feito a imunossupressão de indução com o mesmo medicamento, na sua apresentação injetável, na dose de 0,19 mg/kg/dia. Demonstrando que houve boa absorção quando administrado por via enteral, concomitantemente com a própria dieta enteral e outros medicamentos, apesar de C_{max} menores (100 ng/mL enteral versus 120 ng/mL endovenosa). Esse resultado corrobora com a possibilidade de administração do medicamento por sondas enterais, ainda que haja redução do seu nível sérico, independente da sua administração com dieta enteral e outros medicamentos. No entanto, vieses como interações medicamentosas, uso de inibidores de CYP3A4 durante a imunossupressão com a jejunostomia funcionando estão presentes no estudo e interferem quaisquer conclusões mais diretas. Porém, há a possibilidade de amplificar a absorção do imunossupressor sistematizando a forma como será realizada a administração desse medicamento por via enteral e a mantendo de modo consistente (MURRAY, 1998).

Outros estudos como o de Preuss *et al.* (2012) sugerem que quando o tacrolimo é administrado pela via oral na presença de uma jejunostomia funcionando e necessita de uma dose de duas a quatro vezes maior para obter mesmo nível sérico pode ser mais efetivo administrar o medicamento diretamente pela jejunostomia. Os autores estimam que isso ocorra devido à extensiva ação de enzimas do CYP3A4 no metabolismo e do transportador GpP no duodeno. Essa hipótese pode corroborar com as grandes variações de níveis séricos encontrados nos pacientes em uso de tacrolimo por sondas enterais recém-transplantados, pois, nesse segmento da amostra estudada, o uso frequente

de antimicrobianos, disbiose e diarreia e o uso de medicamentos altamente osmóticos pelas sondas enterais, como as formulações em xarope ou suspensões orais, podem influência direta na grande flutuação nos níveis séricos do imunossupressor. É sabido que o tacrolimo aumenta seu nível sérico no paciente com doenças que causem lesão da mucosa intestinal e diarreia devido à diminuição da atividade da GpP no efluxo de tacrolimo dos enterócitos para o lúmen intestinal. De modo similar, medicamentos inibidores de CYP3A4 e da GpP também podem contribuir para níveis séricos aumentados de tacrolimo (BROEN; VAN LAAR, 2020; STAATZ; TETT, 2004).

Os resultados encontrados no nosso trabalho demonstraram um perfil mais discrepante quanto à elevação em grande monta do nível sérico de TAC quando administrado por sondas enterais, mesmo com aumentos gradativos da dose diária. Uma limitação importante do estudo foi a indisponibilidade de material, equipamento e método para realizar a monitorização sérica dos níveis de MPA para avaliação de efetividade e segurança do uso dos micofenolatos por sondas enterais. Contudo, a monitorização de parâmetros clínicos (leucograma, presença de infecções virais, diarreia, náuseas e vômitos) contribuem para inferir a efetividade e segurança do tratamento por essas vias. No entanto, há o viés desses parâmetros se alterarem por outros agentes, tais como a osmolaridade da dieta enteral, infecções bacterianas e disbiose, uso de medicamentos com alto potencial emetogênico, sendo então necessária a implementação de técnica direta para se avaliar os níveis séricos de MPA e identificar a efetividade e segurança da farmacoterapia.

7 CONCLUSÃO

Após a realização das análises de dispersão e avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais de efetividade e segurança foi possível concluir há necessidade de cuidados específicos no preparo e administração dos imunossuppressores por sondas enterais, bem como da importância da correta seleção e prescrição desses medicamentos por essa via. Conclui-se também que houve uma maior disparidade entre as médias de níveis séricos de tacrolimo naqueles pacientes que utilizaram esse imunossupressor durante o seu primeiro ano de transplante, sobretudo nos pacientes de transplante hepático, entretanto sem haver diferença estatisticamente significativa entre as vias oral e sondas enterais. Podemos inferir que os efeitos patológicos que a hepatopatia crônica causa no organismo, bem como o período de adaptação à imunossupressão, tateamento das doses de imunossupressor, instabilidade clínica pós-operatória e interações medicamentosas foram fatores determinantes nesses casos.

Contudo, não foi possível determinar se houve diferença na segurança e efetividade da terapia imunossupressora entre ambas as vias de administração. Estudos com uma população maior de pacientes transplantados e/ou com amostras de PRM e RNM maiores são necessários para prosseguir com essa avaliação e otimizar esta farmacoterapia.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRIANO, L. S. et al. *et al.* Pharmaceutical interventions and their clinical outcomes in an inpatient post-transplant unit. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. São Paulo, v. 8, n. 1, p. 15–21, 2017.

ALLISON, T. L. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. **Nursing Clinics of North America**, v. 51, n. 1, p. 107–120, 2016.

ARNS, W. et al. *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. **Clinical Transplantation**, v. 19, n. 2, p. 199–206, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano XXIV. n. 3. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxvi-no-3-jan-set-de-2020/>. Acesso em: 09 fev. 2021.

BANKHEAD, R. et al. *et al.* Enteral Nutrition Practice Recommendations. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 33, n. 2, p. 122–167, 2009.

BAR, J. et al. *et al.* Is Immunosuppression Therapy in Renal Allograft Recipients Teratogenic? A Single-Center Experience. **American Journal of Medical Genetics**, v. 116, p. 31–36, 2003.

BAXTER, Karen (org.). **Stockley's Drug Interactions**. 9th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2010.

BESERRA, M. P. P. et al. *et al.* Drugs via enteral feeding tubes in inpatients: dispersion analysis and safe use of dispensers. **Nutrición hospitalaria.**, v. 34, n. 2, p. 257–263, 2017.

BOULLATA, J. I. Drug Administration Through an Enteral Feeding Tube: The rationale behind the guidelines. **American Journal of Nursing**, v. 109, n. 10, p. 34–42, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 22 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Hepático

em Adultos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jun. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Imunossupressão no Transplante Renal. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 jul. 2014.

BROEN, J. C. A.; VAN LAAR, J. M. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 167–178, 2020.

BUDDE, K. et al. *et al.* Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 5, n. 6, p. 1333–1345, 2004.

CAJANDING, R. Immunosuppression following organ transplantation. Part 1: Mechanisms and immunosuppressive agents. **British Journal of Nursing**, v. 27, n. 16, p. 920–927, 2018.

CARVALHO, A. M. et al. *et al.* Análise da prescrição de pacientes utilizando sonda enteral em um hospital universitário do Ceará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços em Saúde**, São Paulo, v. 1, n. 1, p.17-21, set. 2010.

CASAMARTINA, E.F. et al. *et al.* Interacción entre tratamientos oncológicos y soporte nutricional. **Nutr Hosp**, v. 33, n. Supl.1, p. 50–57, 2016

CERTICAN[®]: comprimidos. Responsável técnico: Flávia Regina Pegorer. São Paulo: Novartis Biociências S.A., 2020. Bula de medicamento.

CHISHOLM-BURNS, M. A. et al. *et al.* Impact of clinical pharmacy services on renal transplant recipients' adherence and outcomes. **Patient Preference and Adherence**, v. 2, p. 287–292, 2008.

COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer consenso de granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharmaceutica**, v. 48, n. 1, p. 5–17, 2007.

CONNOR, T.H. et al. *et al.* **NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings Federal Register**. Cincinnati, Estados Unidos: 2016.

Disponível em:

[http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=78039950&site=ehost-](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=78039950&site=ehost-live)

[live%255Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=77666062&site=ehost-live](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=77666062&site=ehost-live). Acesso em: 26 out. 2016.

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.

DA COSTA, I. H. F. et al. *et al.* Serviços farmacêuticos destinados ao paciente transplantado renal : da beira do leito ao ambulatório pós-transplante, a experiência do Ceará. **Prêmio Jayme Torres 2017**, Conselho Federal de Farmácia, 2017. Disponível em:

<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=754&menu=753&titulo=Trabalhos+vencedores>
. Acesso em: 3 dez. 2019.

DA SILVA, M. F. B.; DE BRITO, P. D.; GUARALDO, L. Medicamentos orais de uma unidade hospitalar: adequação ao uso por cateteres enterais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 5, p. 847–54, 2016.

DASHTI-KHAVIDAKI, S. et al. *et al.* The role of clinical pharmacist to improve medication administration through enteral feeding tubes by nurses. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 5, p. 757–764, 2012.

DE AMURIZA CHICHARRO, N. et al. *et al.* Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía en pacientes hospitalizados. **Nutr Hosp**, v. 27, n. 3, 2012.

DEMIRKAN, K. et al. *et al.* Assessment of drug administration via feeding tube and the knowledge of health-care professionals in a university hospital. **European journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 2, p. 164–168, 2016

DESHPANDE, N. A. et al. *et al.* Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for

obstetric management. **Reviews in obstetrics & gynecology**, v. 6, n. 3–4, p. 116–125, 2013.

DUNN, C; CROOM, K. F. Everolimus: A review of its use in renal and cardiac transplantation. **Drugs**, v. 66, n. 4, p. 547–570, 2006.

EKINCIOĞLU, A. B.; DEMIRKAN, K. Clinical nutrition and drug interactions. **Ulusal Cerrahi Derg**, v. 29, n. 4, p. 177–186, 2013.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC/UFC). **HUWC 60 anos de História - Vídeo institucional**. 2019. Disponível em: <<http://www2.ebserh.gov.br/web/huwc-ufc>>. Acesso em: 20 out. 2019.

FILLER, G.; BUFFO, I. Safety considerations with mycophenolate sodium. **Expert opinion on drug safety**, v. 6, n. 4, p. 445–449, 2007.

GABARDI, S.; BAROLETTI, S. A. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. **Pharmacotherapy**, v. 30, n. 10, p. 1044–1056, 2010.

GARCIA, C. D.; PEREIRA, J. D.; ZAGO, M. K.; GARCIA, V. D. **Manual de doação e transplante**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013

GIMENES, F. R. E.; ANACLETO, T. A. (org.). **Preparo e administração de medicamentos via sonda enteral ou ostomias**. Boletim ISMP-Brasil. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos - ISMP Brasil. Boletim ISMP-Brasil, v.4, n.4, p.1-5, 2015

GORZONI, M. L.; DELLA TORRE, A.; PIRES, S. L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 1, p. 17–21, 2010.

HANSEN, L. J. et al. Early pharmacokinetic profiles of enteral tacrolimus after multivisceral transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 29, n. 3, p. 1861, 1997.

HOEFLER, R.; VIDAL, J. S. Administração de medicamentos por sonda. **Farmacoterapêutica**, p. 1–6, 2009.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO. **Transplante de Fígado:** protocolo clínico. Fortaleza: Hospital Universitário Walter Cantídio. Universidade Federal do Ceará. 2016. 46 p.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO. **Protocolo da unidade de Transplante Renal.** Fortaleza: Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará. 2017. 137 p.

IMUNEN®: comprimidos revestidos. Responsável técnico: José Carlos Módolo. Itapira: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., 2019. Bula de medicamento.

IWASAKI, K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 22, n. 5, p. 328–335, 2007.

JIMÉNEZ, R. M. R.; NAVARRO, C. O.; COMPÉS, C. C. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. **Nutrición Hospitalaria**, v. 34, n. Supl.1, p. 57–76, 2017.

JOHNSTON, A.; HOLT, D. W. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 339–350, 1999.

JOOS, E. et al. *et al.* Medication administration via enteral feeding tube: a survey of pharmacists' knowledge. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, n. 1, p. 10–15, 2016.

KEES, M. G. et al. *et al.* Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. **Journal of clinical pharmacology**, v. 52, n. 8, p. 1265–1272, 2012.

KIRCHNER, G. I.; MEIER-WIEDENBACH, I.; MANNS, M. P. Clinical Pharmacokinetics of Everolimus. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 2, p. 83–95, 2004.

KLANG, M.; MCLYMONT, V.; NG, N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. **Journal of parenteral and enteral nutrition - JPEN**, v. 37, n. 5, p. 689–94, 2013.

KNORR, J. P. et al. *et al.* Concomitant Proton Pump Inhibitors with Mycophenolate Mofetil and the Risk of Rejection in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation**, v. 97, n. 5, p. 518–524, 2014.

KURIEN, M.; PENNY, H.; SANDERS, D. S. Impact of direct drug delivery via gastric access devices. **Expert opinion on drug delivery**, v. 12, n. 3, p. 455–63, 2015.

LEROY, C. et al. *et al.* Immunossuppressive drugs and fertility. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. 136, p. 1–15, 2015.

LEVEY, A.S. et al. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 2009.

LIMA, G.; NEGRINI, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda : escolha da forma farmacêutica adequada. **Einstein**, v. 7, p. 9–17, 2009.

LIMA, L. F. et al. *et al.* Orientação farmacêutica na alta hospitalar de pacientes transplantados: estratégia para a segurança do paciente. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 3, p. 359–365, 2016.

LONERGAN, M. T. et al. *et al.* A majority of tube-fed patients are on medications that require special precautions. **Age and Ageing**, v.39, n. 4, 2010

LOPES, D. M. de A. et al. *et al.* Revisão sobre o uso de fármacos através de sondas digestivas: um estudo de base hospitalar. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v. 4, n. 2, p. 6–13, 2013.

LOVE, S. *et al.* A study of adverse events associated with the use of immunosuppressive agents in kidney transplanted patients. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 4, n. 3, p. 283–291, 2012. Disponível em: <http://www.ijddr.in>. Acesso em: 16 set. 2018.

MAGNUSON, B. L. et al. *et al.* Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. **Nutrition in clinical practice**, v. 20, n. 6, p. 618–624, 2005.

MARTIN, J. E.; ZAVALA, E. Y. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. **Clinical transplantation**, v. 18 Suppl 1, p. 50–54, 2004.

MARTINS, B. C. C. **Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes transplantados renais: da descrição do processo aos desfechos clínicos**. 2015. 92 f. Universidade Federal do Ceará, 2015.

MARTINS, B. C. C. et al. *et al.* Pharmaceutical care in transplant patients in a university hospital: pharmaceutical interventions. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 659–668, 2013.

MCPARTLAND, K. J.; POMPOSELLI, J. J. Update on immunosuppressive drugs used in solid-organ transplantation and their nutrition implications. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 22, n. 5, p. 467–473, 2007.

MEDINA-PESTANA, J. O. *et al.* Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. **Jornal brasileiro de nefrologia**. v. 33, n. 4, p. 472–484, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-28002011000400014>

MICOFENOLATO DE MOFETILA: comprimidos revestidos. Responsável técnico: Jarsonita Alves Serafim. Santo Amaro: Accord Farmacêutica Ltda., 2019. Bula de medicamento.

MICOFENOLATO DE SÓDIO: comprimidos revestidos de liberação retardada. Responsável técnico: Renata Vilela do Nascimento. Rio de Janeiro: Laboratório Químico Farmacêutico do Exército, 2017. Bula de medicamento.

MIKA, A.; STEPNOWSKI, P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 127, p. 207–231, 2016.

MOHAMMADPOUR, N. et al. *et al.* A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 14, n. 6, p. 485–498, 2011.

MOINI, M.; SCHILSKY, M. L.; TICHY, E. M. Review on immunosuppression in liver transplantation. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 10, p. 1355–1368, 2015.

- MORIEL, P. et al. *et al.* Uso Off Label De Medicamentos Através de Sondas : Divergência Entre Informações. **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, n. 2, p. 20–24, 2012.
- MOTA, M. L. S. et al. *et al.* Avaliação do conhecimento do enfermeiro de unidade de terapia intensiva sobre administração de medicamentos por sonda nasogástrica e nasoenteral. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 5, 2010.
- MOTEN, M. A; DOLIGALSKI, C. T. Postoperative transplant immunosuppression in the critical care unit. **AACN advanced critical care**, v. 24, n. 4, p. 345-50–2, 2013.
- MURRAY, M. et al. *et al.* Comparison of tacrolimus absorption in transplant patients receiving continuous versus interrupted enteral nutritional feeding. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 32, n. 6, p. 633–636, 1998.
- MUSGRAVE, C. R. *et al. et al.* Improving transplant patient safety through pharmacist discharge medication reconciliation. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. 3, p. 796–801, 2013.
- NASCIMENTO, M. G. et al. *et al.* Drug administration through feeding tubes; an integrated qualification program. **Nutrición hospitalaria**, v. 27, n. 4, p. 1309–13, 2012.
- OLIVEIRA, R. S. *et al.* Recomendações para o preparo e administração de medicamentos via cateter enteral : uma revisão. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, n. 7, p. 88–98, 2020.
- PEARCE, C.B.; DUNCAN, H.D. Enteral feeding. Nasogastric, nasojejunal, percutaneous endoscopic gastrostomy, or jejunostomy: its indications and limitations. **Postgraduate medical journal**, v. 78, n. 918, p. 198–204, 2002.
- PEREIRA, R. A. Biovigilância em um hospital público - Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC/UFC. In: 17º ENCONTRO NACIONAL DA REDE SENTINELA, 2019, São Paulo. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/rede-sentinela/eventos>>. Acesso em: 12 nov. 2019.
- PERINI, E.; ANACLETO, T.A. (coord.). **Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar e ambulatorial – Listas atualizadas 2015**. Instituto para prática segura no uso de medicamentos – ISMP Brasil. Boletim ISMP-Brasil. v. 4, n. 3, p. 1-8, 2015.

- PHILLIPS, N. M.; ENDACOTT, R. Medication administration via enteral tubes: A survey of nurses' practices. **Journal of Advanced Nursing**, v. 67, n. 12, p. 2586–2592, 2011.
- PREUSS, J. et al. *et al.* Tacrolimus trough levels before, during and after jejunostomy in a liver transplant patient: A case report. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 36, n. 6, p. 126–130, 2012..
- RIBEIRO, P.C. *et al.* **Manual para administração de medicamentos por acessos enterais**. São Paulo: Atheneu, 2013. 88 p;
- ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. (org.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- SANTOS, C. M. et al. *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de sonda nasoenteral em um hospital de ensino. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**. São Paulo, v. 3, n. 1, p. 19–22, 2012.
- SARI, D. et al. *et al.* Intensive care unit nurses' knowledge of medication administration via enteral tubes. **Nursing in Critical Care**, v. 23, n. 3, p. 141–146, 2018.
- SHIPKOVA, M. et al. *et al.* Therapeutic drug monitoring of everolimus: A consensus report. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 38, n. 2, p. 143–169, 2016.
- SILVA, R. M. et al. *et al.* Immunosuppressives and enteral feeding tubes: An integrative review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, n. 3, p. 408–418, 2020.
- SOUZA, T. R. et al. *et al.* Importância do farmacêutico residente em uma unidade de transplante hepático e renal: intervenções farmacêuticas realizadas. **Jornal Brasileiro de Transplantes**, v. 13, n. 3, p. 1368–1373, 2010.
- STAATZ, C. E.; TETT, S. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 10, p. 623–653, 2004.

STAATZ, C. E.; TETT, S. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. **Clinical pharmacokinetics**, v. 46, n. 1, p. 13–58, 2007.

STAATZ, C. E.; TETT, S. E. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 54, n. 10, p. 993–1025, 2015.

STAINO, C. *et al. et al.* Survey of transplant-related pharmacy services at large comprehensive transplant centers in the United States. **Progress in Transplantation**, v. 23, n. 1, p. 23–27, 2013.

STEGEMANN, S. Drug administration via enteral tubing: an unresolved but increasing challenge. **Informa Healthcare**, v. 12, n. 3, p. 1–3, 2014.

STEMER, G; LEMMENS-GRUBER, R. Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. **Pharm World Sci**, v. 32, n. 1, p. 7–18, 2010.

TACROLIL[®]: cápsulas. Responsável técnico: Telma Elaine Spina. Hortolândia: EMS S.A., 2020. Bula de medicamento.

TACROLIMO: cápsula gelatinosa dura. Responsável técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/ Instituto de Tecnologia em Fármacos/ Farmanguinhos, 2020. Bula de medicamento

TARFIC[®]: cápsulas. Responsável técnico: Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda., 2015. Bula de medicamento.

TETT, S. E. *et al. et al.* Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. **Transplantation Reviews**, v. 25, n. 2, p. 47–57, 2011.

TIELEMANS, M. M. *et al. et al.* Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. **Transplantation Reviews**, v. 33, n. 2, p. 55–63, 2019.

TILLOTT, H. *et al. et al.* Survey of nurses' knowledge and practice regarding medication administration using enteral tubes. **Journal of Clinical Nursing**, v. 29, n. 23–24, p. 4614–4622, 29 dez. 2020.

WATSON, C. J. E.; DARK, J. H. Organ transplantation: Historical perspective and current practice. **British Journal of Anaesthesia**, v. 108, n. SUPPL. 1, p. i29–i42, 2012.

WHITE, R.ebecca; BRADNAM, Vicky. **Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes**. 3rd. ed. London: Pharmaceutical Press, 2015.

WIEGEL, J. J; OLYAEI, A. J. The role of the pharmacist in the management of kidney transplant recipients. **Indian Journal of Urology**, v. 32, n. 3, p. 192–198, 2016.

WILLIAMS, N. T. Medication administration through enteral feeding tubes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 24, p. 2347–2357, 2008.

WIRASTUTI, A.; WIEDYANINGSIH, C.; RAHMAWATI, F. Evaluation of oral medication preparation and administration through enteral feeding tubes. **International Medical Journal**, v. 25, n. 4, p. 2113–2120, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/343205174>. Acesso em: 14 mar. 2021.

WOHLT, P. D. et al. *et al.* Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 16, p. 1458–1467, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)**. Disponível em :< https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 10 nov. 2019.

ZHU, L. L. *et al.* Appropriateness of administration of nasogastric medication and preliminary intervention. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 8, p. 393–401, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S37785>

ZHU, L.L.; ZHOU, Q. Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 38, n. 4, p. 272–276, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12041>edit

APÉNDICE

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE ANÁLISE DA DISPERSÃO

| USO DE IMUNOSSUPRESSORES POR SONDAS ENTERAIS: AVALIAÇÃO DA TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA | |
|---|--------------|
| TEMPO DE DISSOLUÇÃO/DISPERSÃO DOS COMPRIMIDOS E CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO | |
| MEDICAMENTO ANALISADO: | |
| FORMA FARMACÊUTICA: | |
| VOLUME DE ÁGUA UTILIZADO: | |
| DISPERSÃO? () Sim () Não | TEMPO (MIN): |
| <p style="text-align: center;">INFORMAÇÃO DO FABRICANTE QUANTO AO USO POR SONDA ENTERAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BULA REFERÊNCIA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ () Não () Sim, Qual? • BULA GENÉRICO: <ul style="list-style-type: none"> ▪ () Não () Sim, Qual? | |
| LABORATÓRIO ANALISADO: | |

**APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO
FARMACOTERAPÊUTICO**

| USO DE IMUNOSSUPRESSORES POR SONDAS ENTERAIS: AVALIAÇÃO DA TÉCNICA DE ADMINISTRAÇÃO, EFETIVIDADE E SEGURANÇA | | |
|---|-----------------------|-------------------------------------|
| ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO | | Nº |
| IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE | | |
| NOME: | | LEITO: |
| PRONTUÁRIO: | ADMISSÃO: | ALTA: |
| SEXO: () F () M | IDADE: | PESO: |
| PATOLÓGICOS PREGRESSOS: | | |
| TABAGISMO: S () N () | ETILISMO: S () N () | USO DE DROGAS ILÍCITAS: S () N () |
| OCUPAÇÃO: | RELIGIÃO: | ESTADO CIVIL: |
| GRAU DE INSTRUÇÃO: | COR: | |
| DATA DO Tx: | NATURALIDADE: | |
| USO PRÉVIO DE MEDICAMENTOS | | |
| | | |
| HISTÓRIA DE ALERGIA A MEDICAMENTO: N () S () QUAL? | | |
| VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTES DA INTERNAÇÃO? () ORAL () OUTRA | | |
| NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE? N () S () | | |
| OBS.: | | |
| DADOS DA INTERNAÇÃO | | |
| DIAGNÓSTICO PRINCIPAL: | | |
| MOTIVO DE INVIABILIDADE DA VIA ORAL: | | |
| FORMA DE NUTRIÇÃO: () ORAL () SONDA () PARENTERAL () MISTA | | |
| TIPO DE SONDA: () NASOGÁSTRICA () NASOENTERAL () GASTROSTOMIA () OUTRA | | |
| POSIÇÃO DA SONDA: () ESTÔMAGO () DUODENO () JEJUNO () OUTRA | | |
| TEMPO DE USO DE SONDA: | | |
| OBS.: | | |

| PROBLEMAS RELACIONADOS À FARMACOTERAPIA | | RESULTADOS NEGATIVOS ASSOCIADOS A MEDICAMENTOS | |
|--|-------------------------------|---|--------------------|
| | | NECESSIDADE: | |
| | | EFETIVIDADE: | |
| | | SEGURANÇA: | |
| INTERAÇÕES MEDICAMENTO-MEDICAMENTO E MEDICAMENTO-ALIMENTO | | | |
| MEDICAMENTO 1 | MEDICAMENTO 2/ALIMENTO | GRAVIDADE | INTERVENÇÃO |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| ANÁLISE DA EFETIVIDADE | | | |
| DESFECHO: () ALTA HOSPITALAR () ATENDIMENTO DOMICILIAR () ÓBITO | | | |
| O OBJETIVO DA TERAPIA FOI ATINGIDO? | | | |
| ALGUMA PERDA DE Sonda POR OBSTRUÇÃO? () S () N | | | |
| USO ADEQUADO DOS DOSADORES DURANTE O ACOMPANHAMENTO? () S () N | | | |
| RESTABELECIMENTO DA VIA ORAL? () S () N EM QUANTO TEMPO? | | | |
| PARECER FARMACÊUTICO SOBRE O ACOMPANHAMENTO/SEGUIMENTO: | | | |

ANEXO

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC/UFC)

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de formas farmacêuticas sólidas por sonda de nutrição enteral

Pesquisador: Milena Pontes Portela Beserra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67783217.7.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.084.853

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Uso de formas farmacêuticas sólidas por sonda de nutrição enteral

Pesquisador Responsável: Milena Pontes Portela Beserra

Duração do estudo: Ago/2016 - dez/2020

RESUMO: A administração de medicamentos por sondas de nutrição enteral (SNE) é uma prática comum, mas muitas vezes realizada de forma alheia a critérios técnicos adequados. Melhorar o conhecimento sobre este tema entre os profissionais envolvidos nos cuidados ao paciente pode evitar problemas de eficácia e segurança em tratamentos farmacológicos e prevenir transtornos ao paciente e à dieta estabelecida. Enfermeiros, nutricionistas e médicos devem ser estimulados a discutir com os farmacêuticos a melhor conduta farmacológica em pacientes submetidos à nutrição enteral. Devido à complexidade do tema este merece atenção especial, pois faz parte da realidade de muitos pacientes no Brasil e no mundo. A indisponibilidade da via oral associada à inviabilidade e/ou inconveniência da via parenteral leva à necessidade iminente do uso de medicamentos por sonda, mesmo que muitos destes não tenham o uso, a segurança e a efetividade bem estabelecida por sonda, são usados, rotineiramente, na prática clínica devido à falta de opção. Desta forma, estudos sobre a administração de medicamentos por sonda são cada vez mais necessários.

O presente estudo pretende contribuir neste tema, de forma a selecionar grupos de medicamentos

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br