UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

MARIA OLÍVIA BARBOZA ZANETTI

**Impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de Transplante
Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas**

Ribeirão Preto
2020

MARIA OLÍVIA BARBOZA ZANETTI

**Impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de Transplante
Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas**

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 10/08/2020. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Ribeirão Preto
2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Zanetti, Maria Olívia Barboza

Impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas. Ribeirão Preto, 2020.

182 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Leonardo Régis Leira Pereira

1. Serviço de Farmácia Clínica. 2. Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.
3. Transplante de Medula Óssea. 4. Conduta do Tratamento Medicamentoso

ZANETTI, MARIA OLÍVIA BARBOZA

Impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Aprovado em / /

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À **Deus**, que me acompanhou, guiou e protegeu durante esta trajetória.

Aos meus pais, **Ana Maria Barboza Zanetti** e **Hélio Natal Zanetti**, que me acham mais competente e inteligente do que eu jamais vou conseguir ser. Vocês são exemplos de amor, força, dedicação, paciência e integridade. Gratidão por todo o empenho que tiveram para me proporcionar sempre a melhor educação possível.

À minha irmã, **Ariane Cristina Barboza Zanetti**, que tornou a jornada muito mais fácil com o seu carinho, preocupação e colaboração.

Mais do que este trabalho, vocês ajudaram a construir a pessoa que eu sou.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Leonardo Régis Leira Pereira**, pela oportunidade de realizar o doutorado e por viabilizar este trabalho, colaborando com o meu crescimento pessoal e profissional. Você é um exemplo a ser seguido de professor, orientador, farmacêutico e de pessoa. Obrigada por me ensinar a questionar e a argumentar, inclusive quando estes questionamentos eram dirigidos a você. Gratidão pela paciência, apoio e por sempre ter me incentivado e acreditado em mim, indo além de seu papel como orientador.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas** da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de desenvolver este trabalho e pelo ensino de alto nível.

Aos **professores** da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, pelos ricos ensinamentos e trocas de conhecimento.

Aos **funcionários** do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela atenção, prontidão e paciência.

Ao **Hospital das Clínicas** da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, por proporcionar a realização deste trabalho.

Agradeço aos **funcionários** da Unidade de Transplante de Medula Óssea, que tão gentilmente me acolheram e colaboraram. Vocês são exemplos de como uma equipe multiprofissional deve funcionar, sempre preocupados em ofertar o melhor cuidado possível aos pacientes. Agradeço em especial à Profa. Dra. **Belinda Pinto Simões** e à Dra. **Ana Beatriz Pereira Lima Stracieri**, que apoiaram e encorajaram a realização deste projeto, proporcionando-me ensinamentos diários. Além de parceiros de trabalho, ganhei grandes amigos.

Aos **pacientes** participantes da pesquisa, por suas incríveis histórias de luta e amor à vida. Vocês me ensinaram tanto nesse período e, certamente, o que eu dei é muito inferior ao que eu recebi e engrandeci com esta experiência.

Aos colegas e amigos do **Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica**, que me acolheram e muito auxiliaram no desenvolvimento da pesquisa. Além da bagagem pessoal e profissional compartilhada, vocês me proporcionaram ótimos momentos de amizade e descontração. Pela confiança e pelo carinho, obrigada!

Ao meu namorado e melhor amigo, **Miguel de Menezes Vaidergorn**, por estar sempre ao meu lado, dividindo alegrias e tristezas com paciência e muito amor.

Aos amigos **Larissa Leite, Ana Luisa Guimarães, Camila Campos Mesquita, Joana Faria, Guilherme Oliveira, João Paulo Vilela Rodrigues e Lucas Borges Pereira**, pelo carinho, incentivo e torcida ao longo destes últimos anos.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq** pelo apoio financeiro concedido por meio de bolsa de estudos (processo número 142154/2016-4).

O presente trabalho foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

"Matar o sonho é matarmo-nos. É mutilar a nossa alma. O sonho é o que temos de realmente nosso, de impenetravelmente e inexpugnavelmente nosso"

Fernando Pessoa.

RESUMO

ZANETTI, M. O. B. **Impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas**. 2020. 182 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma das terapias mais importantes em hematologia. Entretanto, trata-se de um procedimento dispendioso, associado a morbimortalidade e que envolve uma farmacoterapia complexa. Neste cenário, destaca-se a possibilidade de contribuição do farmacêutico clínico. Este estudo objetivou avaliar o impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de TCTH alogênico nos desfechos: mortalidade relacionada ao transplante, falha de enxertia, incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), tempo de internação, tempo para enxertia, número de reinternações, número de Problemas Relacionados à Farmacoterapia (PRFs), adesão e conhecimento sobre a farmacoterapia. Trata-se de um estudo de intervenção com controle histórico em que o farmacêutico atuou no grupo intervenção durante as fases: pré-TCTH, TCTH propriamente dito e pós-TCTH imediato. O acompanhamento farmacoterapêutico consistiu na monitorização diária (dias úteis) das prescrições e da condição clínica dos pacientes, identificação, monitorização e resolução de PRFs e participação nas discussões com a equipe clínica. Após a alta hospitalar, o farmacêutico realizou consultas, monitorando a adesão e o conhecimento sobre os medicamentos em uso. Ao todo, 33 indivíduos foram incluídos no grupo intervenção (GI) e 28 no grupo controle histórico (GC). Os dois grupos apresentaram características sociodemográficas e clínicas similares. A maior parte dos pacientes recebeu indicação para o TCTH em decorrência de uma doença hematológica maligna, com predomínio de medula óssea como principal fonte de células-tronco. A frequência de transplantes aparentados foi superior no GC ($p = 0,0427$). Foram encontrados 250 PRFs, esclarecidas 59 dúvidas da equipe e realizadas 309 intervenções no GI. Os PRFs decorreram principalmente de interações medicamentosas (36,80%), reações adversas à medicamentos (18,0%) e sobredoses (12,0%). As classes terapêuticas mais envolvidas foram os anti-infecciosos de uso sistêmico e os antineoplásicos e imunomoduladores. Obteve-se uma média de 9,36 (DP= 6,97) intervenções por paciente, abrangendo principalmente reduções de dose (19,09%), ajustes de horário de administração (18,12%), atividades educativas/qualificação da equipe (15,21%) e retirada de fármacos (10,68%). Quanto à aceitabilidade, 85,8% das intervenções foram aceitas, 3,9% foram aceitas com alterações, 7,1% não foram aceitas sem justificativa e 3,2% não foram aceitas com justificativa. As intervenções significantes ou muito significantes representaram 75,4% dos casos. Em média, cada paciente passou por 4,68 consultas farmacêuticas (DP = 1,91) durante o pós-TCTH imediato e o aumento no conhecimento e na adesão pôde ser evidenciado ($p = 0,0001$; $p = 0,0115$, respectivamente). Não foi possível demonstrar diferenças entre GI e GC na mortalidade, falha de enxertia, DECH, tempo de internação, tempo para enxertia e reinternações. Contudo, as intervenções farmacêuticas foram necessárias principalmente em pacientes com internações prolongadas ($p < 0,001$), que necessitaram de reinternações ($p < 0,001$), que utilizaram mais medicamentos ($p < 0,001$) e/ou que apresentaram DECH ($p < 0,001$) ou falha de enxertia ($p = 0,010$). Apesar da dificuldade na mensuração do impacto do acompanhamento farmacoterapêutico nos desfechos clínicos, é notável a contribuição em pontos relevantes do transplante. O farmacêutico realizou intervenções clinicamente relevantes e auxiliou no gerenciamento da farmacoterapia, contudo, a abordagem multidisciplinar é fundamental para maximizar os ganhos.

Palavras-chave: 1. Serviço de Farmácia Clínica. 2. Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. 3. Transplante de Medula Óssea. 4. Conduta do Tratamento Medicamentoso.

ABSTRACT

ZANETTI, M. O. B. **Impact of the inclusion of a clinical pharmacist in the allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation team.** 2020. 182 f. Thesis (Doctorate) - School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most important therapies in hematology. However, it is an expensive procedure, associated with substantial rates of morbidity and mortality and which involves highly complex pharmacotherapy. In this scenario, the potential contribution of the clinical pharmacist is highlighted. This study aimed to evaluate the impact of the inclusion of a clinical pharmacist in the allogeneic HSCT team on the outcomes: transplant-related mortality, graft failure, incidence of graft versus host disease (GVHD), length of hospital stay, time for grafting, number hospital readmissions, number of Drug Related Problems (DRPs), adherence and knowledge about pharmacotherapy. This is an interventional study with historical control in which the pharmacist performed tasks in the intervention group during the transplantation phases: pre-HSCT, HSCT itself and immediate post-HSCT. This professional daily reviewed prescriptions and patient's clinical condition, identified, monitored and solved DRPs and participated in discussions with the multidisciplinary team. After hospital discharge, the pharmacist also conducted consultations, monitoring adherence and knowledge about the drugs in use. 33 participants were included in the intervention group (IG) and 28 in the historical control group (CG). Both groups had similar sociodemographic and clinical characteristics. Most patients received an indication for HSCT due to malignant hematological diseases, with predominance of bone marrow as the main source of stem cells. The frequency of related transplants was higher in the CG ($p = 0.0427$). In the IG, a total of 250 DRPs were obtained, 59 team doubts were solved and 309 interventions were carried out. DRPs were mainly drug interactions (36.80%), adverse drug reactions (18.0%) and overdoses (12.0%). The therapeutic classes most involved were anti-infectives for systemic use, antineoplastic and immunomodulators. An average of 9.36 (SD = 6.97) interventions per patient was obtained, mainly covering dose reductions (19.09%), administration schedule adjustments (18.12%), educational activities (15.21 %) and drug withdrawal (10.68%). Regarding acceptability, 85.8% of the interventions were accepted, 3.9% were accepted with changes, 7.1% were not accepted without justification and 3.2% were not accepted with justification. Significant or very significant interventions represented 75.4% of cases. On average, each patient participated in 4.68 pharmaceutical consultations (SD = 1.91) during the immediate post-HSCT and the increase in knowledge and adherence could be proved ($p = 0.0001$; $p = 0.0115$, respectively). It was not possible to demonstrate differences between IG and CG in mortality, graft failure, GVHD, length of hospital stay, time for grafting and hospital readmissions. However, pharmaceutical interventions were necessary mainly in patients with prolonged hospitalizations ($p < 0.001$), who required hospital readmissions ($p < 0.001$), who used a greater number of drugs ($p < 0.001$) and/or who presented GVHD ($p < 0.001$) or graft failure ($p = 0.010$). Despite the difficulty in measuring the impact of pharmaceutical care on clinical outcomes, the contribution in relevant and measurable points of the transplant was remarkable. The pharmacist was able to perform clinically relevant interventions and to assist the HSCT team in pharmacotherapeutic management, however, the multidisciplinary approach is essential to maximize the achievements.

Keywords: 1. Pharmacy Service, Hospital. 2. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 3. Bone Marrow Transplantation. 4. Medication Therapy Management

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
APS	Atenção Primária à Saúde
ASBMT	<i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BMQ	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CVC	Cateter Venoso Central
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DC	Domínio Crenças
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DEPICT 2	<i>Descriptive Elements of Pharmacist Intervention Characterization Tool</i>
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio-Padrão
DR	Domínio Regime
DRE	Domínio Recordação
FCFRP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GC	Grupo Controle
GI	Grupo Intervenção
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Arrestance</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IV	Intravenoso
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NPT	Nutrição Parenteral
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	<i>Odds Ratio</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRF	Problema Relacionado à Farmacoterapia
RAM	Reação Adversa à Medicamento
SOAP	Subjetivos, Objetivos, Avaliação, Plano de cuidado
SPIRIT	<i>Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGI	Trato gastrointestinal
TMO	Transplante de Medula Óssea
USP	Universidade de São Paulo
UTCTH	Unidade de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
VO	Via Oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo. Ribeirão Preto, 2020.	57
Figura 2 - Fluxograma do processo envolvido na seleção dos artigos da revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2020.	60
Figura 3 - Fluxo de inclusão dos participantes no estudo. Ribeirão Preto, 2020.	67
Figura 4 - Descrição ou causa dos Problemas Relacionados à Farmacoterapia encontrados. Ribeirão Preto, 2020.	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios adotados para classificação dos Problemas Relacionados à Farmacoterapia e Intervenções Farmacêuticas. Ribeirão Preto, 2020.	48
Quadro 2 - Classificação de gravidade das consequências da ausência de intervenções farmacêuticas.	52
Quadro 3 - Classificação do impacto da intervenção farmacêutica.	52
Quadro 4 - Exemplos de Intervenções Farmacêuticas realizadas e seus impactos. Ribeirão Preto, 2020.	78
Quadro 5 - Relação entre as classificações de adesão no início e no fim do acompanhamento farmacoterapêutico. Ribeirão Preto, 2020.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia de busca empregada. Ribeirão Preto, 2020.	41
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos na revisão (n = 7). Ribeirão Preto, 2020.	62
Tabela 3 – Atividades, indicadores e desfechos dos estudos incluídos na revisão (n = 7). Ribeirão Preto, 2020.	63
Tabela 4 - Qualidade metodológica dos artigos incluídos (n=7). Ribeirão Preto, 2020.	66
Tabela 5 - Descrição da amostra segundo as variáveis sociodemográficas. Ribeirão Preto, 2020.	69
Tabela 6 - Descrição da amostra conforme o problema de saúde que motivou o TCTH. Ribeirão Preto, 2020.	70
Tabela 7 - Caracterização da amostra em relação aos tipos de comorbidades apresentadas. Ribeirão Preto, 2020.	70
Tabela 8 - Descrição de amostra conforme as características do TCTH. Ribeirão Preto, 2020.	71
Tabela 9 - Estimativas do <i>Odds Ratio</i> ajustado considerando o modelo de regressão logística múltiplo, a variável grupo foi considerada como desfecho. Ribeirão Preto, 2020.	72
Tabela 10 - Classificação terapêutica dos medicamentos envolvidos em PRFs e em dúvidas de acordo com a classificação ATC. Ribeirão Preto, 2020.	73

Tabela 11 - Medicamentos mais frequentemente envolvidos em PRFs. Ribeirão Preto, 2020.	75
Tabela 12 - Medicamentos mais frequentemente envolvidos em dúvidas da equipe. Ribeirão Preto, 2020.	75
Tabela 13 - Intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico. Ribeirão Preto, 2020.	76
Tabela 14 - Gravidade das consequências que poderiam ter ocorrido na ausência do farmacêutico. Ribeirão Preto, 2020.	77
Tabela 15 - Classificação do impacto da intervenção farmacêutica. Ribeirão Preto, 2020.	78
Tabela 16 - Conhecimento do paciente sobre a farmacoterapia no início e no fim do acompanhamento farmacoterapêutico, conforme o <i>MedTake</i> . Ribeirão Preto, 2020.	80
Tabela 17 - Classificação da adesão ao tratamento farmacológica no início e no fim do acompanhamento farmacoterapêutico, conforme o BMQ. Ribeirão Preto, 2020.	80
Tabela 18 - Distribuição do conhecimento dos pacientes em relação à classificação de adesão. Ribeirão Preto, 2020.	81
Tabela 19 - Comparação entre os grupos do estudo em relação aos desfechos analisados. Ribeirão Preto, 2020.	81
Tabela 20 - Comparação entre os grupos do estudo em relação ao tempo de enxertia e ao tempo de internação. Ribeirão Preto, 2020.	82
Tabela 21 - Comparação entre as médias dos desfechos do TCTH em relação ao número de intervenções. Ribeirão Preto, 2020.	83

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH)	19
1.1.1 Fundamentos do TCTH	19
1.1.2 Histórico do TCTH	21
1.1.3 As fases do TCTH	22
1.1.4 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)	26
1.2 Cuidado Farmacêutico	27
1.2.1 Construção histórica do Cuidado Farmacêutico	27
1.2.2 Conceitos atuais	30
1.3 Cuidado Farmacêutico no Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas	31
2. JUSTIFICATIVA	36
3. OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo Geral	38
3.2 Objetivos específicos	38
4. MÉTODOS	40
4.1 Revisão Sistemática da Literatura	40
4.2 Delineamento do estudo	42
4.3 Local de estudo	43
4.4 Casuística	44
4.5 Proteção aos participantes do estudo	45
4.6 Cálculo do tamanho amostral	45
4.7 Elaboração da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico	46
4.8 Adequação da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico ao local de estudo	47
4.9 Estudo piloto	47
4.10 Coleta de dados do grupo intervenção	48
4.11 Acompanhamento farmacoterapêutico na enfermaria de TCTH	48
4.12 Acompanhamento farmacoterapêutico no Hospital-Dia	53
4.13 Coleta de dados do grupo controle histórico	55
4.14 Desfechos analisados	55
4.15 Análise estatística	57
5. RESULTADOS	60
5.1 Revisão Sistemática da Literatura	60
5.2 Estudo piloto	66
5.3 População de estudo	66

5.4	Problemas Relacionados à Farmacoterapia e Intervenções Farmacêuticas	72
5.5	Adesão e conhecimento sobre a farmacoterapia	79
5.6	Desfechos do TCTH.....	81
6.	DISCUSSÃO	85
6.1	Revisão Sistemática da Literatura.....	85
6.2	Características da população de estudo.....	88
6.3	Problemas Relacionados à Farmacoterapia e Intervenções Farmacêuticas	93
6.4	Adesão e conhecimento sobre a farmacoterapia	102
6.5	Desfechos do TCTH.....	108
6.6	Limitações do estudo	111
7.	CONCLUSÃO	113
	REFERÊNCIAS.....	116
	APÊNDICES	130
	ANEXOS	178

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH)

1.1.1 Fundamentos do TCTH

A medula óssea é um tecido líquido-gelatinoso que ocupa o interior dos ossos e é responsável pela hematopoiese, isto é, a formação de hemácias, leucócitos e plaquetas a partir de células-tronco. Diferentemente da maioria dos transplantes, no Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) o órgão transplantado não é sólido, como coração, rim ou fígado. Trata-se de uma terapia celular na qual células precursoras indiferenciadas hematopoiéticas são infundidas intravenosamente para normalizar a produção dos elementos do sangue e, conseqüentemente, restabelecer a função medular e imune do paciente (LIMA; BERNARDINO, 2014; MAZIARZ; SLATER, 2015; MOREIRA CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012; VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2009).

Apesar de ser um tratamento dispendioso, complexo e associado a taxas substanciais de morbimortalidade, o TCTH se tornou uma das terapias mais significantes da hematologia. Esta estratégia terapêutica consegue curar ou prolongar significativamente a sobrevida de um grande número de pacientes (LEIS, 2015; MOREIRA CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012).

O TCTH é indicado para vários tipos de neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas, mielomas e síndrome mielodisplásica, e até mesmo para tumores sólidos. Ademais, doenças não-neoplásicas, como anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, anemia falciforme e, mais recentemente, as hemoglobinopatias e as enfermidades autoimunes, também têm sido tratadas com sucesso pelo transplante (COPELAN, 2006; VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2009).

Nesta modalidade terapêutica, o paciente recebe as células-tronco hematopoiéticas colhidas de um doador por meio de uma transfusão. As células transfundidas circulam pelo sangue, se instalam na medula óssea e, depois de um intervalo de tempo, começam a se multiplicar, período em que se considera que ocorreu o restabelecimento da função medular (enxertia). As células enxertadas são capazes de repovoar as populações hematopoiéticas e

linfocíticas, garantindo viabilidade imunológica e hematopoiética a longo prazo (MAZIARZ, 2015).

Durante mais de 20 anos, o termo utilizado para denominar este procedimento foi Transplante de Medula Óssea (TMO), uma vez a medula óssea era a única fonte disponível de células-tronco hematopoiéticas. Ainda hoje emprega-se o termo TMO como sinônimo de TCTH. Apesar da medula ainda ser imprescindível, outras fontes de células progenitoras hematopoiéticas têm sido utilizadas com sucesso, sendo elas: sangue periférico (as células-tronco são mobilizadas por fator de crescimento de colônias de granulócitos) e sangue de cordão umbilical (LEIS, 2015). A escolha da fonte das células está condicionada à diversos fatores, como: disponibilidade do doador, urgência do transplante, condição de saúde do doador, condição das veias do doador, tamanho/peso do doador e do receptor, necessidade de recuperação hematológica rápida, possibilidade de desenvolver Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), necessidade de efeito do enxerto contra o tumor (MAZIARZ; SLATER, 2015).

Em relação ao doador das células-tronco hematopoiéticas, o TCTH é classificado em autólogo, alogênico ou singênico. Quando tais células são coletadas do próprio paciente no período de remissão da doença, processadas, armazenadas e reinfundidas, ele é chamado TCTH autólogo, sendo esta indicação restrita às doenças autoimunes e neoplasias que não apresentam infiltração medular. O TCTH recebe o nome de alogênico quando as células provêm de um doador selecionado por testes de histocompatibilidade, sendo um membro da família (doador aparentado) ou um indivíduo não familiar cadastrado no banco de doação de medula óssea (doador não aparentado), esse procedimento é indicado para neoplasias com infiltração medular, doenças hematológicas e doenças hereditárias. Quando o doador é um irmão gêmeo univitelino, situação relativamente rara, o transplante é denominado singênico. Neste caso, a possibilidade de rejeição é nula (MOREIRA CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012; SPIERINGS; FLEISCHHAUER, 2019).

Infelizmente, apenas cerca de 30% dos candidatos ao transplante possuem um doador aparentado compatível. A probabilidade de encontrar um doador compatível no banco de medula é significativamente variável, aproximando-se de 60 - 70% no grupo caucasiano, e de apenas 10 - 20% nas miscigenações e os outros grupos étnicos. Nos casos em que o paciente não possui um familiar ou um doador não aparentado compatível, pode-se optar pela realização de um transplante haploidêntico, ou seja, a utilização de um doador familiar com apenas um haplótipo compatível (50%) com o receptor. Doadores haploidênticos estão disponíveis para mais de 90% dos pacientes, podendo ser encontrados em pais ou filhos

(100% de probabilidade), irmãos (50% de probabilidade) e em outros membros da família (SABOYA et al., 2010; SPIERINGS; FLEISCHHAUER, 2019).

1.1.2 Histórico do TCTH

As primeiras pesquisas sobre o TCTH ocorreram na segunda metade do Século XX, após a explosão das bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki, no Japão, que determinou o final da Segunda Guerra Mundial. Os estudos foram impulsionados pela necessidade de explorar maneiras de proteger as pessoas da radiação. E.D. Thomas foi o pesquisador responsável pelas primeiras experiências, realizadas em ratos e em cães (STORB, 2019; THOMAS et al., 1962; THOMAS; BLUME, 1999). Em 1956, Barnes e Loutit propuseram que o TCTH poderia exercer um efeito terapêutico contra doenças malignas, ideia vinda da observação de um efeito antileucêmico das células do baço transplantadas em modelos murinos experimentais (BARNES; LOUTIT, 1957; STORB, 2019).

E.D. Thomas também foi o pioneiro na aplicação dos resultados destes estudos no tratamento de leucemia em humanos. Em 1959, ele e seus colegas relataram uma remissão de três meses em uma paciente com leucemia aguda submetida à irradiação corporal total, seguida de infusão de células da medula óssea de sua irmã gêmea univitelina (STORB, 2019; THOMAS et al., 1959).

O transplante alogênico tornou-se viável no início da década de 1960, após a identificação e tipagem do sistema antígeno leucocitário humano, ou HLA (do inglês: *Human Leukocyte Antigen*). Um dos primeiros procedimentos de TCTH alogênico curativo foi realizado em uma criança com síndrome da imunodeficiência combinada em 1968, na Universidade de Minnesota, Estados Unidos, sob a liderança do médico Robert Good (COPELAN, 2006; GATTI et al., 1968).

Houve um enorme progresso desde o primeiro transplante até os dias atuais. Muitos pacientes sobrevivem a uma doença letal graças a este procedimento, que se tornou uma modalidade terapêutica utilizada de maneira crescente. No início da década de 1980, o TCTH já não era mais considerado experimental, sendo o padrão de atendimento para uma variedade de distúrbios hematológicos, imunológicos e hereditários (MAZIARZ, 2015). Na maior parte dos casos, o TCTH é um procedimento curativo, considerado uma boa alternativa quando os tratamentos convencionais não são efetivos ou não oferecem um bom prognóstico (STORB, 2019).

A história do TCTH no Brasil teve início em 1979, quando um grupo de hematologistas da Universidade Federal do Paraná deu início aos transplantes de célula-tronco no país (FERREIRA et al., 1985). Em 1983 foi inaugurada a segunda Unidade de TCTH brasileira no Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro (TABAK, 1991). Em 1988, o TCTH foi iniciado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo (ANDERS et al., 2000). Em 1992 foi inaugurado o primeiro programa do interior do país, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, seguido pela Universidade de Campinas em 1993(ANDERS et al., 2000).

Apesar da crescente importância e aplicabilidade terapêutica, ainda existem poucas Unidades de TCTH alogênico no Brasil. Em 2018, 75 hospitais brasileiros eram credenciados para realizar TCTH e, dentre eles, menos da metade tinha autorização para o TCTH alogênico (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2018). Além destes hospitais não estarem igualmente distribuídos pelo país, a oferta de leitos está abaixo da demanda.

O TCTH ainda é um procedimento caro, complexo, dispendioso, exige mão de obra altamente especializada e infraestrutura adequada, o que dificulta a expansão dos centros transplantadores no país. Um estudo analisando os centros transplantadores da Europa comparou o crescimento no número de transplantes com os índices de desenvolvimento e renda dos países do continente, o maior crescimento absoluto da última década foi visto nos países de renda muito alta, mostrando que o TCTH continua sendo uma tecnologia cara e amplamente disponível apenas em sociedades com maiores recursos financeiros (PASSWEG et al., 2017).

1.1.3 As fases do TCTH

Por tratar-se de um procedimento altamente complexo, o TCTH é didaticamente dividido em fases distintas: pré-TCTH, TCTH propriamente dito e pós-TCTH (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

O pré-TCTH inicia-se no momento pré-admissional, quando são realizadas avaliações pela equipe multidisciplinar para verificar se o indivíduo é candidato ao procedimento. Em seguida, é feita a admissão hospitalar do paciente, a implantação de um cateter venoso central (CVC) de longa permanência e inicia-se o regime de condicionamento e imunossupressão (MASSUMOTO; SANTOS, 2017; OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

A implantação do CVC é fundamental para assegurar a realização de diversos procedimentos no decorrer do transplante, como administração de quimioterapia, infusão das

células-tronco, infusão de medicamentos, eletrólitos, grandes volumes de fluidos e hemocomponentes, suporte nutricional e coleta de amostras de sangue para exames (MASSUMOTO; SANTOS, 2017).

O condicionamento consiste na administração de altas doses de quimioterápicos e/ou irradiação corporal total e, geralmente, se estende por cerca de uma semana, podendo variar conforme a doença e protocolo estipulado. Tal terapia é administrada com as seguintes finalidades: erradicar a doença de base, por meio da destruição das células da medula óssea do paciente; promover imunossupressão, para impedir a rejeição do enxerto e a DECH; criar espaço na medula para as células-tronco provenientes do doador (CARRERAS et al., 2019).

Os regimes de condicionamento são variados e os principais medicamentos utilizados são: ciclofosfamida, bussulfano, fludarabina, melfalano, citarabina, etoposídeo e carmustina (SPYRIDONIDIS et al., 2020). Os protocolos são bem definidos e utilizados em diversos centros no mundo todo, contudo, é preciso considerar as particularidades do paciente e fazer ajustes necessários para otimizar o tratamento, sempre considerando os riscos e benefícios para o paciente (VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019).

O condicionamento induz aplasia medular, o que exige que o paciente seja mantido em rigoroso regime de isolamento protetor devido à susceptibilidade a infecções bacterianas, virais e fúngicas (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

Os regimes de condicionamento diferem substancialmente em seu perfil de intensidade, sendo classificados como mieloablativos ou de intensidade reduzida. Esta categorização é estabelecida com base na duração esperada da pancitopenia (irreversível ou prolongada, respectivamente), na necessidade de suporte de células-tronco (essencial ou obrigatória, respectivamente) e na dose total dos agentes alquilantes e/ou irradiação corporal total (maior nos mieloablativos). Os condicionamentos de intensidade reduzida são menos tóxicos e diminuem o período de neutropenia, o que implica na redução algumas complicações pós-TCTH. A eficácia é mantida para alcançar taxas de sucesso satisfatórias, mas este tipo de condicionamento está associado a níveis mais elevados de recidiva da doença de base. O uso dos condicionamentos de intensidade reduzida visa principalmente diminuir a alta morbimortalidade associada ao condicionamento em pacientes com idade avançada e/ou comorbidades (MAZIARZ; SLATER, 2015; SPYRIDONIDIS et al., 2020).

Durante o condicionamento iniciam também as terapias de suporte e as profilaxias, contendo antieméticos, anti-histamínicos, corticosteroides, analgésicos, imunossupressores, antimicrobianos, antivirais e antifúngicos. O propósito é evitar, reduzir ou aliviar reações

adversas decorrentes da quimioterapia e ainda, prevenir complicações após o transplante (CARRERAS et al., 2019; MASSZI; MANK, 2012).

O TCTH propriamente dito é caracterizado pela coleta das células-tronco hematopoiéticas, processamento e infusão no paciente por meio do CVC. O volume infundido varia conforme a fonte das células-tronco, o processamento e o tamanho/peso do paciente. Normalmente é dado um dia de descanso após o fim do condicionamento, antes da infusão, para garantir que os agentes citotóxicos sejam eliminados do organismo e não afetem as células-tronco recebidas. A data da infusão é registrada como o Dia Zero (D0), sendo os dias seguintes contabilizados como Dia Mais Um, Dia Mais Dois, Dia Mais Três (D+1, D+2, D+3) e assim sucessivamente. A partir do D+1 considera-se que o transplantado está no período pós-TCTH (ZATONI, 2016).

A recuperação hematopoiética é variável e ocorre usualmente entre duas a quatro semanas após a infusão, processo denominado enxertia das células-tronco ou "pega" da medula. Quando a fonte das células é o sangue periférico, a enxertia parece ocorrer mais rapidamente em comparação às células de medula óssea. Quando a fonte é cordão umbilical, a recuperação hematopoiética é tardia. Determina-se que o paciente enxertou quando apresenta um leucograma com 500 células/mm³ por três dias seguidos, sem necessidade transfusional (HOLTICK et al., 2014; OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009; ZATONI, 2016).

O pós-TCTH é dividido em imediato e tardio. O período imediato abrange os primeiros 100 dias após o transplante, momento em que o paciente aguarda e apresenta a enxertia medular e, se não houver complicações, recebe alta hospitalar e inicia acompanhamento médico no Hospital-Dia/Ambulatório de TCTH (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009; SOUZA et al., 2018). As principais complicações que podem retardar a alta hospitalar incluem: falha de enxertia, DECH aguda, infecções, sangramentos, anemia, mucosite, náuseas, vômitos, diarreias, cistite hemorrágica, doença veno-oclusiva hepática, síndrome da pega, microangiopatia trombótica, complicações pulmonares, toxicidade cardíaca e doença renal aguda (CARRERAS et al., 2019; ZATONI, 2016).

Após a alta hospitalar, os pacientes continuam sob risco de desenvolver sérias complicações, destacando-se as infecções e a DECH (BEJANYAN et al., 2012). Para evitar estes problemas, os pacientes ainda necessitam de uma série de cuidados específicos e também de restrições importantes. Em relação ao uso de medicamentos, os médicos prescrevem uma terapia farmacológica muito complexa durante todo o pós-TCTH imediato, podendo conter mais de 10 medicamentos que precisam ser utilizados em intervalos variados ao longo do dia. São exemplos de medicamentos empregados neste período:

imunossupressores, corticosteroides, antimicrobianos, suplementos, analgésicos, antieméticos, anticoagulantes, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes (BURZYNSKI et al., 2009; MERTEN et al., 2013; ZATONI, 2016).

O pós-TCTH imediato caracteriza-se ainda como o momento em que o paciente passa a ser responsável por administrar seus próprios medicamentos e, dessa forma, surge um importante elemento a ser observado: adesão à terapia farmacológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define adesão como "a medida em que o comportamento da pessoa em tomar um medicamento, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no estilo de vida, corresponde às recomendações acordadas de um profissional de saúde" (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003, pg. 3). Por outro lado, a não adesão é a extensão em que o comportamento do indivíduo não segue as recomendações do profissional de saúde.

Melhorar a adesão do paciente aos regimes de medicamentos e cuidados pós-transplante é uma medida fundamental para alcançar desfechos clínicos positivos em receptores de TCTH, diminuindo DECH, recidiva da doença de base e infecções. Avaliar o conhecimento do paciente sobre o seu esquema terapêutico e orientá-lo em caso de dúvidas são atividades com impacto positivo na adesão ao tratamento e, consequentemente, nos resultados clínicos do paciente transplantado (MERTEN et al., 2013; ZANETTI; PEREIRA, 2020). Nesta etapa, um dos principais desafios da equipe multiprofissional é preparar e educar o cuidador e o transplantado para a realização do cuidado pós-TCTH, o que exige empenho, paciência e comprometimento (ZATONI, 2016).

O pós-TCTH tardio inicia 100 dias após a infusão das células-tronco. Se o paciente não apresentar complicações importantes, os retornos ao ambulatório de TCTH para exames e consultas são menos frequentes. Nesta fase a enxertia é considerada bem-sucedida, mas ainda podem ocorrer algumas complicações tardias decorrentes da quimioterapia e do transplante, como: DECH crônica, catarata, complicações orais e dentais, disfunção tireoidiana, infertilidade e disfunção gonadal, problemas pulmonares, complicações cardíacas e vasculares, síndrome metabólica, doença renal crônica, problemas ósseos e neoplasias secundárias. O paciente ainda estará susceptível à apresentar recidiva da doença de base, dificuldade de reconstituição imunológica e falha de enxertia secundária (CARRERAS et al., 2019; SOUZA et al., 2018; ZATONI, 2016). Apesar do acompanhamento em saúde ser menos intenso, continua sendo fundamental para investigar complicações potenciais e sustentar o sucesso do TCTH.

1.1.4 Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

O TCTH alogênico pode resultar em uma reação imunológica dos linfócitos do doador contra o receptor que provoca inflamação de tecidos-alvo, denominada Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). Quanto maior for a diferença no HLA entre o doador e o receptor, maior é a chance de desenvolvimento de DECH (COPELAN, 2006; NORKIN; WINGARD, 2017). A realização do TCTH alogênico com doador haploidêntico só é possível, apesar de todo um haplótipo incompatível, pela extensa depleção de células T do material coletado e, mais recentemente, por esquemas inovadores de imunossupressores empregados como profilaxia para DECH (CICERI et al., 2019; NORKIN; WINGARD, 2017). Pela ausência de complicações imunológicas decorrentes de alorreatividade, o TCTH autólogo e o singênico têm morbimortalidade precoce muito inferior ao alogênico, uma vez que não provocam DECH.

A DECH é a complicação mais importante e uma das principais causas de morbimortalidade após TCTH alogênico. Tradicionalmente, esta doença se classifica em aguda, quando ocorre nos primeiros 100 dias após o transplante, ou crônica, quando é diagnosticada após este prazo. Entretanto, é importante reconhecer que essa definição tradicional deve cair em desuso, uma vez que é apenas baseada na natureza temporal, e não na clínica ou na fisiopatologia da doença. Apesar de existir uma relação temporal, a DECH aguda e crônica possuem características clínicas distintas e podem até se manifestar concomitantemente (HOLLER; GREINIX; ZEISER, 2019; TOUBAI; SUN; REDDY, 2008).

Na DECH aguda, os órgãos afetados são pele, fígado e trato gastrointestinal (TGI), provocando um dano epitelial seletivo nestes órgão-alvo. A doença varia de uma condição leve e autolimitada (Grau I) a uma situação séria e potencialmente fatal (Grau IV). O primeiro órgão atingido geralmente é a pele, na forma de erupção cutânea maculopapular nas regiões do pescoço, orelhas, ombros, palmas das mãos e plantas dos pés. Pode ocorrer a disseminação das erupções por toda a superfície corporal, causando prurido e dor. Nos casos mais graves, assemelha-se à síndrome de *Stevens-Johnson*. No TGI, o envolvimento das partes superior e inferior é frequentemente observado, podendo ocorrer náuseas, vômitos, anorexia, diarreia volumosa, melena e dor abdominal. A lesão hepática decorrente da DECH aguda costuma ocorrer em pacientes que já apresentam sintomas cutâneos e gastrointestinais. Observa-se níveis elevados de bilirrubina total (predominantemente a forma conjugada) e fosfatase alcalina (FUNKE; MOREIRA; VIGORITO, 2016; HOLLER; GREINIX; ZEISER, 2019; TOUBAI; SUN; REDDY, 2008).

A DECH crônica envolve inúmeras manifestações clínicas e pode afetar vários órgãos e sistemas, classificando-se como uma doença crônica autoimune. O tipo de dano epitelial tem características diferentes da forma aguda, sendo mais frequentemente caracterizado por fibrose do órgão afetado. Usualmente apresenta características do tipo líquen, securo, estenose ou esclerose de vários órgãos, especialmente pele, boca, olhos, vagina, esôfago, fígado e pulmão (FUNKE; MOREIRA; VIGORITO, 2016; TOUBAI; SUN; REDDY, 2008).

Diversos fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento e a gravidade da DECH, sendo os principais: disparidade de HLA; doador não aparentado; diferença de sexo entre doador e receptor (principalmente doador feminino para receptor masculino); gestações prévias do doador; intensidade do regime de condicionamento; escolha dos imunossupressores; uso de sangue periférico como fonte de células progenitoras hematopoiéticas (FUNKE; MOREIRA; VIGORITO, 2016; MAZIARZ; SLATER, 2015).

Cerca de 30-50% dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico desenvolverão DECH aguda e cerca de 15% evoluirão para DECH grave (graus III ou IV). A apresentação prévia de DECH aguda é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DECH crônica. O paciente submetido ao TCTH alogênico recebe uma terapia farmacológica mais complexa quando comparado ao autólogo ou singênico, com altas doses de imunossupressores para prevenir a DECH e, como resultado da imunossupressão, está mais sujeito a adquirir infecções (HOLLER; GREINIX; ZEISER, 2019).

1.2 Cuidado Farmacêutico

1.2.1 Construção histórica do Cuidado Farmacêutico

Para compreender o surgimento do cuidado farmacêutico e a necessidade social desta prática, é necessário retomar aos acontecimentos das duas primeiras décadas do século XX, denominada fase tradicional da profissão farmacêutica. Neste período, o farmacêutico era considerado pela sociedade um profissional muito relevante e um integrante fundamental da equipe de saúde, responsável pela produção e dispensação dos medicamentos (PEREIRA, 2013; STORPIRTIS et al., 2008).

Após a II Guerra Mundial, houve o advento da indústria farmacêutica, a qual iniciou a produção em larga escala dos medicamentos, anteriormente manipulados pelo farmacêutico. A produção industrial favoreceu o acesso à farmacoterapia e propiciou o tratamento de diversos problemas de saúde, mas o medicamento assumiu um conceito de pílula que

resolveria qualquer problema de saúde e adquiriu um status de bem de consumo. Com isso, a farmácia deixou de ser vista como um estabelecimento de saúde e passou a ser considerada um estabelecimento comercial. O farmacêutico foi desvalorizado pela sociedade, que agora o considerava um vendedor. Com isso, houve também a “medicamentização da sociedade”, uma vez que a população passou a buscar a automedicação na tentativa de solucionar problemas de saúde, sem a orientação de um profissional adequado. Esta fase da profissão ficou conhecida como fase de transição (PEREIRA, 2013).

A situação acima descrita contribuiu com o aumento da morbimortalidade associada ao uso de medicamentos, que é uma realidade ainda nos dias atuais. Esta morbimortalidade é definida como a incidência e prevalência de danos, problemas de saúde, e mortes associadas ao uso de medicamentos. As causas para o problema divergem, mas relacionam-se principalmente às atitudes dos pacientes ou dos profissionais de saúde no uso e prescrição de medicamentos, à estrutura e processos no Sistema de Saúde e às características do medicamento propriamente dito (FULDA; LYLES; WERTHEIMER, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Diante deste cenário, na década de 1960 estudantes e professores de farmácia da Universidade de São Francisco (Estados Unidos) identificaram a ocorrência de tais problemas e a necessidade de preveni-los e resolvê-los, percebendo que poderiam contribuir com a equipe de saúde e, assim, assumir um novo papel na sociedade. Com isso, a fase de transição culminou com o surgimento de um movimento denominado Farmácia Clínica, o qual transformou decisivamente a profissão farmacêutica e reaproximou esse profissional dos demais membros da equipe de saúde (PEREIRA, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; SANTOS et al., 2016).

O farmacêutico clínico é reconhecido por atuar juntamente com a equipe multiprofissional e com os pacientes, detectando Problemas Relacionados à Farmacoterapia (PRFs) reais ou potenciais e realizando intervenções farmacêuticas na tentativa de solucioná-los, de forma a aprimorar a eficácia e a segurança da terapia medicamentosa (RODRIGUES et al., 2019).

Os PRFs referem-se a eventos farmacoterapêuticos que podem interferir nos resultados clínicos, sendo uma causa frequente de morbidade, hospitalizações e mortalidade em todo o mundo. Eles podem estar associados a aspectos como necessidade do tratamento, efetividade, segurança e adesão à farmacoterapia. Ao reduzir a incidência de PRFs, o farmacêutico clínico auxilia na otimização da farmacoterapia e, conseqüentemente, favorece o uso adequado dos medicamentos, reduz tempo de internação, melhora a qualidade de vida do paciente, melhora

desfechos clínicos e pode reduzir recursos financeiros associados à prestação de cuidados de saúde (GALLAGHER; MCCARTHY; BYRNE, 2014; HARRIS et al., 2014; RODRIGUES et al., 2019; RODRIGUES; PEREIRA, 2016).

Vale destacar que a farmácia clínica teve origem no ambiente hospitalar e os primeiros serviços clínicos dos farmacêuticos foram descritas nesse ambiente de trabalho. Gradativamente, a Farmácia Clínica foi se tornando reconhecida em hospitais dos Estados Unidos e em outros países, como Canadá, Espanha, Inglaterra e Austrália (PEREIRA, 2013; RODRIGUES; PEREIRA, 2016). Nos países em desenvolvimento ainda há uma importante lacuna de conhecimento e de ações dos farmacêuticos voltadas para a clínica. No Brasil, de modo geral, os farmacêuticos e gestores ainda privilegiam atividades relacionadas à tecnologia de gestão do medicamento em detrimento à tecnologia do uso do medicamento (RODRIGUES; PEREIRA, 2016; SANTOS et al., 2016).

Enquanto a Farmácia Clínica era reconhecida e ampliada, alguns pesquisadores se preocupavam em redefinir a função do farmacêutico clínico frente ao paciente. A principal crítica era que, por estar restrito ao ambiente hospitalar, uma vez que o modelo de saúde adotado na década de 1970 era hospitalocêntrico, o farmacêutico clínico focava o seu olhar na terapêutica, preocupando-se com os pacientes de forma indireta. Inegavelmente, o ambiente hospitalar não favorece a interação com o paciente, que acaba assumindo uma reação passiva frente aos cuidados de saúde (PEREIRA, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Essas discussões iniciaram-se diante da necessidade de reorganizar o sistema de saúde de um modelo hospitalocêntrico para um enfoque na Atenção Primária à Saúde (APS), motivado pela transição demográfica e epidemiológica. Começava-se a notar uma prevalência de doenças crônicas não-comunicáveis em relação às doenças agudas infecciosas, situação em que a morbidade passava a ser predominante em relação à mortalidade. Deste modo, o modelo de saúde vertical tornou-se inadequado, tendo em vista a horizontalidade dos problemas de saúde crônicos. A necessidade de investimento na promoção da saúde e na prevenção de doenças ficou evidente (MENDES, 2011; OLIVEIRA; PEREIRA, 2013).

Neste contexto, a OMS estimulava os países a desenvolverem políticas nacionais de medicamentos, com enfoque na melhoria do acesso e no uso racional dos medicamentos, além de ressaltar a necessidade de uma maior abrangência na atuação dos profissionais da saúde na APS. Assim, o farmacêutico clínico também foi estimulado a atuar na APS, uma vez que a sua formação contribuiria para o uso adequado de medicamentos também neste nível de atenção (PEREIRA, 2013).

O novo ambiente de atuação exigia do farmacêutico uma formação complementar à clínica, visando desenvolver habilidades de comunicação e anamnese, uma vez que na APS este profissional precisaria desenvolver suas atividades clínicas diretamente com os usuários do serviço de saúde, situação diferente daquela vivenciada anteriormente no ambiente hospitalar.

Tendo em vista este novo cenário de atuação, em 1990, *Hepler e Strand* publicaram um trabalho criando o conceito de “*Pharmaceutical Care*”, que no Brasil foi traduzido como Atenção Farmacêutica, atualmente denominado Cuidado Farmacêutico (HEPLER; STRAND, 1990; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Nesta publicação a prática profissional ficou definida como “a provisão responsável do tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente” (HEPLER; STRAND, 1990, p. 539).

A publicação supracitada determina o fim da fase de transição e o início da fase de cuidado da profissão farmacêutica, que é caracterizada pela reaproximação do farmacêutico à sociedade e expansão das atividades clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; PEREIRA, 2013).

1.2.2 Conceitos atuais

Atualmente, o conceito de farmácia clínica é definido como um conhecimento, uma ciência ou uma área do currículo farmacêutico que prepara o profissional para a realização de atividades clínicas centradas na pessoa, com ênfase no tratamento medicamentoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; ZUBIOLI, 2001). Assim, cabe à Farmácia Clínica, como ciência, formar farmacêuticos clínicos para atuarem no Cuidado Farmacêutico, que é definido pelo Ministério da Saúde brasileiro (2019, p. 138) como:

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

O Cuidado Farmacêutico consiste em uma atividade estruturada que visa prevenir, identificar e resolver problemas, especialmente os relacionados à farmacoterapia. Tal prática profissional deve ser realizada de modo integrado e compartilhado com os membros da equipe de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Em sua dimensão clínico-assistencial, o cuidado farmacêutico inclui atividades e serviços centrados no paciente e com foco na promoção, recuperação da saúde e prevenção de agravos, de modo que o paciente e o farmacêutico são corresponsabilizados pelas necessidades de saúde e pelo uso de medicamentos. O farmacêutico realiza serviços clínicos de aconselhamento ao paciente, avaliação e promoção da adesão ao tratamento, revisão da farmacoterapia, conciliação de medicamentos, acompanhamento farmacoterapêutico, monitorização terapêutica de medicamentos e rastreamento em saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Dentre estes, destaca-se o acompanhamento farmacoterapêutico, que difere dos demais por sua perspectiva mais ampla, de longitudinalidade e continuidade do processo de cuidado. Durante o acompanhamento, identificam-se PRFs por meio da correlação de suas causas com aspectos clínicos e sociodemográficos, fazendo intervenções para resolvê-los ou preveni-los quando necessário (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Em sua dimensão técnico-pedagógica, o cuidado farmacêutico abrange serviços voltados para a sociedade e para a equipe de saúde relacionados à educação, à qualificação e ao compartilhamento de saberes, com ênfase na promoção do uso adequado de medicamentos. O farmacêutico participa de grupos educativos para pacientes, de comissões e comitês institucionais, de reuniões de equipe e da elaboração de materiais educativos para pacientes e profissionais de saúde (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Desta forma, o farmacêutico clínico está apto a desenvolver o Cuidado Farmacêutico na APS e também em ambiente hospitalar, bem como em diversos outros estabelecimentos de saúde, como farmácias, ambulatórios, instituições de longa permanência e *home care*. A literatura científica mundial tem conseguido demonstrar que o Cuidado Farmacêutico tem impacto positivo nos desfechos clínicos, econômicos e humanísticos em diferentes ambientes de atendimento, problemas de saúde e faixas etárias (BABAR et al., 2018; CARNEVALE et al., 2015; GALLAGHER; MCCARTHY; BYRNE, 2014; JOKANOVIC et al., 2017; KABOLI et al., 2006; MEID et al., 2015; OBARCANIN et al., 2015; OBRELI-NETO et al., 2015; POUSINHO et al., 2016; RODRIGUES et al., 2019; WANG et al., 2015).

1.3 Cuidado Farmacêutico no Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

O TCTH apresenta um caráter complexo e multifatorial. Fatores vinculados ao paciente, à doença de base e ao diagnóstico, como idade, *status* da doença, tipo de transplante,

tipo de doador e fonte de células-tronco, podem influenciar os diferentes desfechos após o TCTH, com destaque para: mortalidade relacionada ao transplante, sobrevida global, sobrevida livre de eventos, recidiva da doença de base, DECH e infecções (MAZIARZ; SLATER, 2015; NORKIN; WINGARD, 2017). O regime farmacoterapêutico implementado no procedimento visa possibilitar o transplante, prevenir complicações potenciais e alcançar desfechos favoráveis.

A equipe clínica dispõe hoje de uma multiplicidade de regimes de condicionamento e de terapias pós-TCTH, incorpora estratégias imunossupressoras cada vez mais complexas para prevenir e tratar a DECH, e utiliza comumente uma série de medicamentos que interagem de formas potencialmente prejudiciais. Ademais, com o surgimento de regimes de condicionamento menos severos e de melhorias na terapia de suporte, a taxa de transplantes bem-sucedidos aumentou. Desta forma, o TCTH está sendo realizado em pacientes com idade cada vez mais avançada e com presença de comorbidades, consequentemente, eles utilizam um número ainda maior de medicamentos (KOMANDURI, 2013).

No cenário do TCTH, em que a terapia farmacológica representa um dos principais pontos para o sucesso do transplante, é fundamental destacar o potencial do farmacêutico clínico para auxiliar a equipe no gerenciamento de regimes terapêuticos complexos, detectar e prevenir PRFs e monitorar a adesão ao tratamento farmacológico, otimizando a segurança do paciente e a efetividade do transplante (MERTEN et al., 2013).

O indivíduo mais bem treinado para aconselhar a equipe clínica de TCTH e o paciente sobre o uso de medicamentos é o farmacêutico clínico (KOMANDURI, 2013). Entretanto, os poucos estudos encontrados na literatura que abordam a atuação do farmacêutico na equipe de TCTH costumam se restringir à descrição de atividades em um serviço em particular, havendo carência de estudos com abordagens distintas, capazes de mensurar o real impacto da atuação de tal profissional (KOMANDURI, 2013; MERTEN et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008; WU; GRAFF; YUEN, 2005). Ademais, não há nenhuma publicação desenvolvida por centros de transplante brasileiros que ao menos cite as atividades do farmacêutico clínico no TCTH durante o período de internação.

Recentemente a *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) publicou um documento definindo as atribuições, as responsabilidades e as recomendações para o farmacêutico clínico atuante no TCTH. Este documento justifica a inclusão do farmacêutico na equipe para realizar as seguintes atividades:

- Gerenciamento e monitoramento da farmacoterapia: revisão da farmacoterapia; participação em reuniões de equipe; gerenciamento da quimioterapia; monitoramento do nível sérico de fármacos; gerenciamento e *stewardship* de antimicrobianos.
- Cuidado ao paciente: auxílio no gerenciamento de sinais e sintomas; otimização do manejo da DECH; auxílio na vacinação pós-transplante.
- Transição de cuidados: conciliação medicamentosa; colaboração no planejamento da alta; facilitação da transição para cuidados paliativos, quando necessário; facilitação do acesso aos medicamentos.
- Educação em saúde: orientação sobre uso de medicamentos a pacientes e cuidadores; fornecimento de informações sobre medicamentos aos demais profissionais da equipe de saúde, estagiários e residentes.
- Pesquisa e melhoria da qualidade: contribuição para pesquisas institucionais e colaborativas e atividades acadêmicas; auxílio no desenvolvimento de políticas e diretrizes clínicas; monitoramento, avaliação e divulgação dos desfechos de TCTH e dos serviços farmacêuticos para auxiliar na melhoria da prática clínica (CLEMMONS et al., 2018).

Em concordância com as recomendações da ASBMT, Merten e colaboradores (2013) revisaram publicações em oncologia que descreviam serviços clínicos farmacêuticos e concluíram que os estudos suportam a inclusão do farmacêutico clínico na equipe de TCTH e que a inserção deste profissional poderá contribuir com os desfechos clínicos, humanísticos e econômicos do transplante, da mesma forma como contribui para as demais áreas da oncologia.

Como desfechos clínicos do TCTH pode-se citar: redução da mortalidade, DECH, infecções, reinternações, PRFs e aumento na adesão ao tratamento. Os desfechos humanísticos relacionam-se com a qualidade de vida e a satisfação do paciente com o atendimento farmacêutico. Um paciente satisfeito confia no profissional e no serviço como um todo, o que resulta em maior adesão ao tratamento e no relato precoce de reações adversas e problemas de saúde (ALEXANDER et al., 2016; MERTEN et al., 2013).

Quanto aos desfechos econômicos, a unidade de TCTH demanda medicamentos e insumos que implicam em grandes despesas. O farmacêutico pode reduzir os custos da instituição por selecionar a terapia mais custo-efetiva quando medicamentos igualmente eficazes estão disponíveis. Além disso, a contribuição para alcançar desfechos clínicos positivos reduz o número de complicações e, conseqüentemente, o custo da instituição com o manejo destas complicações. As atividades clínico-assistenciais e técnico-pedagógicas do

cuidado farmacêutico no TCTH podem ainda reduzir a carga de trabalho de médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, permitindo-lhes fornecer serviços de maior acuidade a um número maior de pacientes (ALEXANDER et al., 2016; MERTEN et al., 2013).

Com base em uma revisão da literatura e nos dados supracitados surgiu o principal questionamento desta pesquisa: a inserção do farmacêutico clínico na equipe de TCTH pode alterar os desfechos clínicos?

Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

A otimização dos efeitos da farmacoterapia obtida pela participação do farmacêutico clínico junto à equipe de saúde, especialmente por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, vem sendo ressaltada nos últimos anos (BABAR et al., 2018; JOKANOVIC et al., 2017; MEID et al., 2015; RODRIGUES et al., 2019).

A aplicação de critérios de racionalidade terapêutica pelo farmacêutico pode assegurar a maior efetividade e segurança no uso dos medicamentos, tanto na fase de agudização dos problemas de saúde, quanto no controle ambulatorial (MOSS et al., 2016). O Cuidado Farmacêutico tem como objetivo promover o uso adequado dos medicamentos, de forma a melhorar a eficiência no uso dos recursos, o alcance de metas terapêuticas e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (ABDIN; GRENIER-GOSSELIN; GUÉNETTE, 2020). O profissional responsável pelo cuidado farmacêutico é o farmacêutico clínico.

Infelizmente, o farmacêutico brasileiro ainda se sobrecarrega com atividades administrativas e burocráticas que poderiam ser realizadas por profissionais menos especializados, ao invés de participar ativamente da equipe de cuidado (RODRIGUES; PEREIRA, 2016). No contexto do TCTH, a potencial contribuição do farmacêutico clínico torna-se ainda mais evidente, diante da quantidade e da complexidade dos medicamentos envolvidos em todas as fases do tratamento.

Antes do início desta pesquisa, na Unidade de TCTH do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto o farmacêutico ainda não desenvolvia nenhum tipo de serviço clínico, estando restrito as atividades logísticas e ao preparo de quimioterápicos. Considerando as particularidades dos medicamentos empregados nesta unidade e a demanda relatada pela própria equipe de saúde, propusemos este projeto de implantação do Cuidado Farmacêutico no local. O propósito foi aprimorar os desfechos do tratamento, estimular o uso adequado dos medicamentos, racionalizar custos e inserir o farmacêutico como um profissional fundamental na unidade.

Tendo em vista a ausência de publicações desenvolvidas por centros de transplante brasileiros que ao menos cite os serviços clínicos do farmacêutico no TCTH durante a internação, espera-se que divulgação desta pesquisa seja um pontapé inicial para a expansão da área no país.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas nos desfechos: mortalidade relacionada ao transplante, falha de enxertia, incidência de DECH, tempo de internação, tempo para enxertia, número de reinternações, número de PRFs, adesão e conhecimento sobre a farmacoterapia.

3.2 Objetivos específicos

- Elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre as principais contribuições do farmacêutico clínico no TCTH;
- Caracterizar a população estudada conforme variáveis demográficas e clínicas;
- Quantificar e classificar os PRFs encontrados;
- Quantificar e classificar as intervenções farmacêuticas, identificando-as como aceitas ou não pela equipe de saúde;
- Classificar a gravidade das consequências que poderiam ter ocorrido na ausência de intervenções farmacêuticas e o impacto clínico das intervenções;
- Avaliar o conhecimento dos pacientes sobre o tratamento e a adesão à farmacoterapia antes e após as consultas farmacêuticas;
- Verificar a relação entre os desfechos do TCTH e o cuidado farmacêutico.

Métodos

4. MÉTODOS

4.1 Revisão Sistemática da Literatura

Optou-se por iniciar o estudo realizando uma revisão que trouxesse o estado da arte do tópico em análise e respaldasse a importância do objetivo estabelecido para a pesquisa. A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com o guideline *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2015) e previamente registrada na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com código de identificação CRD42017062391 (ZANETTI et al., 2017).

Foram selecionadas nesta revisão publicações que respondiam à questão norteadora: “Quais são as principais contribuições do farmacêutico clínico no TCTH?”. Estudos observacionais ou experimentais que descreviam os resultados de serviços clínicos realizados por farmacêuticos no TCTH foram incluídos, porém foram excluídos:

- Artigos que apenas descreviam conceitualmente o serviço clínicos farmacêuticos no TCTH, comentários ou opiniões de especialistas, protocolos de estudos, revisões (narrativas, integrativas e sistemáticas), dissertações ou teses, editoriais, notícias e resumos publicados em anais de congressos;
- Artigos que apresentavam os resultados dos serviços clínicos realizados por farmacêuticos no TCTH em conjunto com os resultados de outros setores hospitalares, sem desmembrar os desfechos por setor;
- Artigos que relatavam serviços de equipes multiprofissionais no TCTH e não apresentavam separadamente as atividades e os resultados dos serviços clínicos farmacêuticos;
- Artigos publicados em idiomas diferentes do inglês, português ou espanhol;
- Publicações que não possuíam texto completo disponível.

A construção da estratégia de busca considerou a incorporação de termos que caracterizavam a questão norteadora, estruturada pelo acrônimo PICO (população: pacientes submetidos ao TCTH; intervenção: serviços clínicos realizados por farmacêuticos; comparação: ausência de farmacêutico clínico; outcomes: os desfechos não foram definidos nesta etapa de busca para não atribuir uma especificidade indesejada no momento) (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Tal estratégia foi elaborada por meio de uma combinação de termos do dicionário de sinônimos MeSH (do inglês: *Medical Subjects Headings*) da base de

dados do PubMed (Tabela 1), esta foi adaptada para as demais bases pesquisadas, sendo elas: CENTRAL, EMBASE, SCOPUS e LILACS. A busca foi realizada no mês de abril de 2017.

Tabela 1 - Estratégia de busca empregada. Ribeirão Preto, 2020.

Estratégia de busca*	Descritor do assunto (MeSH)	Palavras-chave relevantes
1	<i>"Bone Marrow Transplantation"; "Stem Cell Transplantation"; "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"</i>	<i>"Bone Marrow Transplantation"; "Transplantation, Bone Marrow"; "Grafting, Bone Marrow"; "Bone Marrow Grafting"; "Bone Marrow Cell Transplantation"; "Transplantation, Bone Marrow Cell"; Stem Cell Transplantation"; "Stem Cell Transplantations"; "Transplantations, Stem Cell"; "Transplantation, Stem Cell"; "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"; "Transplantation, Hematopoietic Stem Cell"; "Stem Cell Transplantation, Hematopoietic"; "Allogenic Stem Cell Transplantation"</i>
2	<i>"Pharmacy Service, Hospital"; "Pharmaceutical Services"; "Pharmacists"</i>	<i>"Pharmacy Service, Hospital"; "Hospital Pharmaceutical Service"; "Hospital Pharmaceutical Services"; "Pharmaceutical Services, Hospital"; "Services, Hospital Pharmaceutical"; "Pharmaceutical Service, Hospital"; "Pharmaceutic Service, Hospital"; "Hospital Pharmacy Services"; "Pharmacy Services, Hospital"; "Services, Hospital Pharmacy"; "Service, Hospital Pharmacy"; "Hospital Pharmacy Service"; "Hospital Pharmaceutic Service"; "Hospital Pharmaceutical Services"; "Pharmaceutic Services, Hospital"; "Services, Hospital Pharmaceutic"; "Service, Hospital Pharmaceutical"; "Pharmacy Service, Clinical"; "Service, Clinical Pharmacy"; "Clinical Pharmacy Services"; "Pharmacy Services, Clinical"; "Services, Clinical Pharmacy"; "Clinical Pharmacy Service"; "Pharmaceutical Services"; "Services, Pharmaceutic"; "Services, Pharmacy"; "Pharmaceutic Services"; "Pharmaceutic Service"; "Service, Pharmaceutic"; "Services, Pharmaceutical"; "Pharmaceutical Service"; "Service, Pharmaceutic"; "Pharmacy Services"; "Pharmacy Service"; "Service, Pharmacy"; "Pharmaceutical Care"; "Care, Pharmaceutical"; Pharmacists; Pharmacist; "Clinical Pharmacists"; "Clinical Pharmacist"; "Pharmacist, Clinical"; "Pharmacists, Clinical"</i>

*As estratégias de busca 1 e 2 foram combinadas usando o operador booleano AND, os descritores e cada palavra-chave foram combinados usando OR.

A seleção dos artigos foi realizada com auxílio do aplicativo para revisões sistemáticas Rayyan (OUZZANI et al., 2016). Os artigos duplicados nas bases de dados foram removidos.

Em seguida, iniciou-se a leitura e análise crítica do título e do resumo das publicações de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, com o intuito de triar artigos de interesse para leitura na íntegra. Para evitar a presença de vieses durante a triagem, optou-se por designar dois pesquisadores para a execução da etapa supracitada de forma independente. Com o objetivo de verificar o grau de concordância entre eles, calculou-se o Coeficiente Kappa, considerando um intervalo de confiança de 95% (COHEN, 1960). As discordâncias entre os pesquisadores foram resolvidas por meio de discussão e consenso.

Após a triagem das publicações em potencial, os artigos remanescentes foram analisados integralmente pelos mesmos pesquisadores. Todas estas publicações possuíam texto completo disponível e estavam em inglês. Nesta fase, definiu-se quais artigos realmente estavam de acordo com os critérios de inclusão e seriam incorporados à revisão sistemática. Ademais, na tentativa de encontrar outras publicações relevantes que a estratégia inicial possa não ter abrangido, realizou-se uma busca manual utilizando a lista de referências dos artigos selecionados.

Por fim, dois artigos foram aleatoriamente elegidos para um teste piloto do formulário de extração de dados, construído com base nas recomendações do *Cochrane Reviewers' Handbook* (HIGGINS; GREEN, 2011). A partir de então, iniciou-se a extração dos dados referentes às variáveis de interesse de cada publicação, organizados em forma de tabela.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por meio do *Downs and Black modificado - Checklist for measuring study quality* (DOWNS; BLACK, 1998; O 'CONNOR et al., 2015). Esta ferramenta permite avaliar a qualidade metodológica, a validade externa e interna e o poder estatístico de publicações científicas, inclusive de estudos observacionais. O instrumento modificado pode atingir uma pontuação máxima de 28, sendo que cada artigo foi analisado, pontuado e classificado em excelente (24-28 pontos), bom (19-23 pontos), médio (14-18 pontos) ou ruim (<14 pontos).

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de intervenção com controle histórico, isto é, o pesquisador manipula o fator de exposição (a intervenção), na tentativa de provocar uma modificação em algum aspecto do estado de saúde dos indivíduos, por meio da introdução de um esquema profilático ou terapêutico (ESCOSTEGUY, 2009). Entretanto, o estudo de intervenção com controle histórico difere do ensaio clínico pelo fato de que neste último os dados dos

indivíduos que não recebem a intervenção (grupo controle) são coletados na mesma época que os demais dados do estudo (grupo intervenção) (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

Em casos de tratamentos para condições raras ou em que não é ético ou é impraticável conduzir um ensaio clínico com um grupo controle concorrente, pode-se optar pela utilização de controles históricos, ou seja, pacientes que têm a mesma condição dos indivíduos submetidos à intervenção sob investigação, mas que foram tratados em um período de tempo anterior, recebendo a forma de terapia disponível naquela época (FRIEDMAN; FURBERG; DEMETS, 2010).

Ressalta-se que ainda existem poucos centros que realizam o TCTH alogênico no Brasil. A Associação Brasileira de Transplante de Órgãos computou a realização de 3091 TCTH em todo o Brasil no ano de 2018, sendo 1852 autólogos e 1239 alogênicos. Neste mesmo período, 75 hospitais brasileiros eram credenciados para realizar TCTH, localizados em apenas nove estados, concentrados especialmente nas regiões Sudeste e Sul. Ademais, menos da metade destes hospitais eram credenciados para realizar o TCTH alogênico (REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2018). Tais números estão muito aquém das necessidades do país e refletem no tamanho da fila de espera.

Em congruência com a realidade do país, o hospital em que este estudo foi realizado dispõe de poucos leitos para o TCTH alogênico, portanto, o local do estudo e o período delimitado para a coleta de dados foram fatores que favoreceram a opção pela utilização de controle histórico.

O estudo foi conduzido com base no guidelines SPIRIT 2013 (do inglês: *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) (CHAN et al., 2013) e DEPICT 2 (do inglês: *Descriptive Elements of Pharmacist Intervention Characterization Tool*) (ROTTA et al., 2015).

4.3 Local de estudo

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (UTCTH) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Trata-se de um hospital geral e de ensino pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS), localizado no município brasileiro de Ribeirão Preto – SP, região Sudeste do país. Este hospital de grande porte e alta complexidade é vinculado administrativamente à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e associado a

uma Instituição de Ensino Superior (Universidade de São Paulo), para fins de ensino, pesquisa e prestação de serviços médico-hospitalares.

A instituição compõe um complexo hospitalar com várias unidades próprias e conveniadas, com destaque para a Unidade Campus, a Unidade de Emergência e o Hemocentro. Ressalta-se que a presente pesquisa foi realizada na Unidade Campus, que conta hoje com 744 leitos ativos, sendo que a UTCTH dispõe de cinco leitos de internação para a realização de transplantes alogênicos. Estes leitos possuem as instalações físicas com filtro HEPA (do inglês: *High Efficiency Particulate Arrestance*), ar condicionado central e banheiro individual, de acordo com as recomendações oficiais para esta modalidade de transplante. A UTCTH também é composta por um Hospital-Dia, onde são atendidos os pacientes ambulatoriais nos períodos pré e pós-TCTH.

Em relação ao tipo de prescrição, o HCFMRP-USP conta com prontuário e prescrição informatizados desde 2013, sendo que a UTCTH foi a primeira enfermaria de implantação do sistema. O hospital possui uma lista de medicamentos padronizados, adquiridos de forma programada e disponíveis para uso.

A UTCTH foi o primeiro centro transplantador de células-tronco do interior do país, inaugurado em 1992. Ela recebe pacientes de todo o Brasil, uma vez que em algumas regiões não há qualquer centro para a realização desta modalidade terapêutica (ANDERS et al., 2000). Além disso, a unidade é um centro de referência para transplantes em pacientes com anemia falciforme. São realizados atendimentos pelo SUS e também pela clínica particular/convênios, sendo que os recursos financeiros gerados pelos procedimentos particulares são, em parte, revertidos para o HCFMRP-USP e para a FMRP-USP. A equipe é composta por médicos (docentes, contratados e residentes), enfermeiros, técnicos de enfermagem, dentista, assistente social, fisioterapeuta, nutricionista, psicóloga e terapeuta ocupacional.

A seleção da UTCTH para a implantação do cuidado farmacêutico ocorreu por meio da demanda por serviços clínicos farmacêuticos no setor, relatada pela própria equipe clínica, e levando em consideração a alta complexidade da terapia farmacológica requerida pelos pacientes transplantados, em todas as fases do TCTH.

4.4 Casuística

Os indivíduos elegíveis para participar do estudo foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

Critérios de inclusão: a população do estudo foi composta por indivíduos de qualquer idade ou sexo admitidos no HCFMRP-USP entre 01 de maio de 2017 e 30 de abril de 2018 para a realização de TCTH alogênico, com as características subsequentes:

- Aceitar participar da pesquisa e estar de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Ter capacidade de comunicação verbal inalterada;
- Em caso de menores de idade, possuir um responsável com capacidade de comunicação verbal inalterada.

Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo os indivíduos com ao menos uma das seguintes características:

- Apresentar complicações na fase pré-transplante, após a internação, e deixar de realizar o TCTH alogênico;
- Ter alguma contraindicação identificada após a internação e deixar de realizar o TCTH alogênico;
- Desistir de participar da pesquisa.

Para os participantes que apresentaram falha de enxertia primária e precisaram de um segundo TCTH, foram considerados apenas os dados do primeiro transplante na análise dos dados.

4.5 Proteção aos participantes do estudo

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em janeiro de 2017, CAAE 59116616.0.0000.5403 (ANEXO 1). Os participantes foram incluídos na pesquisa mediante leitura e assinatura em duas vias do TCLE.

4.6 Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi obtida por conveniência, ou seja, durante o período de um ano todos os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. Para doenças raras ou procedimentos pouco realizados, a adoção de amostragem por conveniência é uma possibilidade que viabiliza a realização de pesquisas.

A dificuldade de obtenção de grandes tamanhos amostrais para estudos prospectivos realizados em um único centro transplantador foi relatada em outras publicações, que também optaram pela amostragem por conveniência (CORRÊA et al., 2016; MOUSAVI et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008).

A UTCTH do HCFMRP-USP realiza em média 30 TCTH alogênicos por ano, sendo este o número de participantes inicialmente estimado em cada grupo do estudo, totalizando 60 participantes.

4.7 Elaboração da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico

Para documentar e organizar as práticas diárias do farmacêutico clínico e as informações dos pacientes, uma ficha de acompanhamento farmacoterapêutico foi elaborada (APÊNDICE A), com base no método de registro de dados *SOAP* (ZIERLER-BROWN et al., 2007). Esta ficha foi subdividida em nove seções:

- Dados do paciente: permitiu coletar as informações sociodemográficas e algumas informações clínicas do paciente (doença que motivou o transplante, tipo de doador, fontes das células-tronco, grau de histocompatibilidade, alergias, antecedentes familiares de doenças, etc.).
- Conciliação de medicamentos na admissão hospitalar: permitiu registrar quais medicamentos o paciente fazia uso em casa e se eles continuaram ou não prescritos no hospital.
- Evolução clínica: documento em que diariamente eram anotadas as informações relevantes sobre a condição de saúde do paciente.
- Evolução das prescrições: documento em que diariamente eram anotados todos os medicamentos prescritos, bem como dose e posologia.
- Evolução laboratorial: documento em que diariamente eram anotados todos resultados de exames laboratoriais.
- PRF reais e potenciais: documento em que eram feitos os seguintes registros: PRF encontrado e sua classificação; dúvida apresentadas pela equipe; medicamentos envolvidos no PRF ou na dúvida e suas classificações conforme a *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC); intervenção sugerida, sua aceitabilidade e relevância clínica.
- Avaliação de conhecimento: utilizou-se o *MedTake*, instrumento traduzido e validado que permite mensurar o conhecimento do paciente sobre os medicamentos em uso (RAEHL et al., 2002).

- Avaliação de adesão: utilizou-se o *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), instrumento traduzido e validado que permitia verificar se o paciente era aderente ao tratamento medicamentoso (SVARSTAD et al., 1999).
- Desfechos clínicos: documento em que, após término do acompanhamento farmacoterapêutico, eram registrados os desfechos em análise (mortalidade relacionada ao transplante, falha de enxertia, DECH, tempo de internação, tempo para enxertia e número de reinternações).

4.8 Adequação da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico ao local de estudo

Um comitê de juízes, composto por três farmacêuticos com experiência na prática clínica e que trabalhavam no HCFMRP-USP, foi criado para avaliar criticamente a construção da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico. A pesquisadora convidou estes profissionais por meio de correio eletrônico, descrevendo sucintamente o projeto de pesquisa e a necessidade de adequar a ficha de acompanhamento farmacoterapêutico ao funcionamento do local de estudo.

Após aceitarem participar da pesquisa, os farmacêuticos assinaram o TCLE e receberam a ficha de acompanhamento farmacoterapêutico para análise. Posteriormente, em uma reunião de consenso, propuseram alterações técnicas e estruturais à ficha, objetivando adequar este instrumento à realidade do HCFMRP-USP e facilitar a coleta de dados. Após a reunião, a pesquisadora construiu a versão final do instrumento, aplicando apenas as modificações em que houve concordância de ao menos dois membros do comitê de juízes. Os instrumentos utilizados para avaliar conhecimento e adesão eram validados e amplamente utilizados no país, portanto não passaram por esta fase de adequação.

4.9 Estudo piloto

No mês de abril de 2017, realizou-se um estudo piloto que teve como objetivo testar a ficha de acompanhamento farmacoterapêutico em uma amostra da população-alvo. Além disso, o piloto permitiu conhecer a confiabilidade da ficha para o registro das atividades do farmacêutico e dos desfechos do transplante, familiarizar e capacitar a pesquisadora para trabalhar no ambiente do TCTH e padronizar a técnica de coleta de dados.

4.10 Coleta de dados do grupo intervenção

A coleta de dados dos pacientes do grupo intervenção foi iniciada em maio de 2017. Os pacientes foram incluídos no estudo durante o período de 12 meses (maio de 2017 a abril de 2018), entretanto, a coleta se estendeu até agosto de 2018, pois aqueles incluídos em abril foram acompanhados até o fim do pós-TCTH imediato (100 dias após a data do transplante).

4.11 Acompanhamento farmacoterapêutico na enfermaria de TCTH

Inicialmente, os pacientes incluídos no estudo receberam o acompanhamento farmacoterapêutico no período em que estavam internados na enfermaria da UTCTH, desde o condicionamento até a enxertia medular e alta hospitalar. Nessa etapa, com o intuito de prevenir, detectar, monitorar e solucionar PRFs, as prescrições de medicamentos eram monitoradas diariamente (dias úteis), relacionando-as com os exames laboratoriais e com a evolução clínica do paciente.

Em relação ao método escolhido para classificar os PRFs e as intervenções farmacêuticas, várias referências foram consultadas, entretanto, elas apresentavam limitações em suas aplicações na realidade hospitalar e no TCTH. Portanto, considerando as particularidades do contexto e as recomendações da *American College of Clinical Pharmacy* (2014) e do livro *“Pharmaceutical Care Practice: the Clinician’s Guide”* (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2004), os PRFs e as intervenções foram classificados conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios adotados para classificação dos Problemas Relacionados à Farmacoterapia e Intervenções Farmacêuticas. Ribeirão Preto, 2020.

Classificação dos PRFs	Descrição ou causas dos PRFs	Intervenções Farmacêuticas possíveis a partir dos PRFs detectados
Necessidade	Condição clínica não tratada	Introdução de medicamento
	Tratamento desnecessário	Retirada de medicamento (desnecessário ou duplicidade)
Efetividade	Medicamento inefetivo/ Potencialmente inefetivo*	Aumento de dose
		Troca de medicamento
		Introdução de medicamento
		Ajuste de horário de administração
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
		Troca de forma farmacêutica (mesmo fármaco e via de administração)
		Solicitação de exame laboratorial ou monitorização clínica

Continua

Continuação

Classificação dos PRFs	Descrição ou causas dos PRFs	Intervenções Farmacêuticas possíveis a partir dos PRFs detectados
Efetividade	Interação medicamentosa	Retirada de medicamento
		Aumento de dose
		Redução de dose
		Ajuste de horário de administração
		Troca de medicamento
		Solicitação de exame laboratorial ou monitorização clínica
		Não reduzir a dose após resultado de nível sérico
	Interação fármaco-alimento	Ajuste de horário de administração
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
	Subdose**	Aumento de dose
		Aumento do tempo de tratamento
		Aumento da taxa de infusão para medicamentos IV
	Interação fármaco-sonda	Troca de medicamento
		Troca de forma farmacêutica (mesmo fármaco e mesma via de administração)
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
	Incompatibilidade físico-química***	Ajuste de horário de administração
		Redução de dose
		Troca de diluente
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
		Infusão por outro acesso venoso
		Proteger o medicamento da exposição à luz
	Monitorização clínica não realizada****	Solicitação de exame laboratorial ou monitorização clínica
Segurança	RAM/ RAM potencial /contraindicação	Troca de medicamento
		Retirada de medicamento
		Redução de dose
		Ajuste de horário de administração
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
		Introdução de medicamento
		Não aumentar/progredir a dose
		Redução da diluição
		Aumento da diluição
		Troca de forma farmacêutica (mesmo fármaco e mesma via de administração)
		Redução da taxa de infusão para medicamentos IV
		Aumento do aprazamento entre as doses
		Solicitação de exame laboratorial ou monitorização clínica
	Sobredose*****	Redução de dose
		Redução do tempo de tratamento
		Redução da taxa de infusão para medicamentos IV
		Aumento do aprazamento entre as doses
		Troca de medicamento
	Interação medicamentosa	Retirada de medicamento
		Redução de dose
		Troca de medicamento
		Ajuste de horário de administração
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
		Não aumentar/progredir a dose
		Solicitação de exame laboratorial ou monitorização clínica

Continua

Conclusão

Classificação dos PRFs	Descrição ou causas dos PRFs	Intervenções Farmacêuticas possíveis a partir dos PRFs detectados
Segurança	Incompatibilidade físico-química***	Ajuste de horário de administração
		Redução de dose
		Troca de diluente
		Troca de via de administração (mesmo fármaco)
		Não misturar ou infundir em Y
		Proteger o medicamento da exposição à luz
	Monitorização clínica não realizada****	Solicitação de exame laboratorial ou monitorização clínica
Adesão	Esquecimento dos horários de administração	Programação de alarmes nos horários de administração de medicamentos
		Ajuste de horário de administração
		Confecção de pictogramas
	Dificuldade de administração	Troca de forma farmacêutica (mesmo fármaco e mesma via de administração)
		Troca de medicamento
		Educação/orientação
		Ajuste de horário de administração
	Falta de orientação	Educação/orientação
		Confecção de pictogramas
	Esquema farmacológico complexo*****	Ajuste de horário de administração

PRFs: Problemas Relacionados à Farmacoterapia; RAM: Reação Adversa à Medicamento

*Resulta em intervenção que visa promover melhor efetividade quando não há condição ou exame laboratorial que indiquem a inefetividade. Um exemplo é a sugestão de que uma estatina de meia-vida curta recentemente prescrita para uso pela manhã ou ao despertar seja utilizada antes de dormir;

**Se refere à prescrição de fármaco em dose abaixo do limite inferior do intervalo terapêutico citado em literatura para a indicação em questão;

***Ocorre, por exemplo, quando dois fármacos cujo uso concomitante por via IV é contraindicado são indicados para administração dessa forma. Pode ocorrer precipitação ou a formação de complexos insolúveis que resultam em inefetividade e/ou evento adverso ao paciente. A incompatibilidade pode envolver ainda fármaco e diluente ou fármaco e materiais;

****O farmacêutico sugere a solicitação de exames laboratoriais para monitoramento de efetividade ou segurança da farmacoterapia;

*****Se refere à prescrição de fármacos em dose acima do limite superior estabelecido para a indicação em questão. Ocorre, por exemplo, quando há um quadro de insuficiência renal e ajuste de dose recomendado não é realizado;

*****Resulta em IF que visa a indicação de um esquema de tratamento mais racional e confortável ao paciente. Um exemplo é a sugestão de alteração de horários de administração para que fármacos sejam administrados concomitantemente, desde que não haja interação medicamentosa que contraindique esta conduta.

Para intervir apenas sobre interações medicamentosas clinicamente relevantes, cujo benefício clínico não superasse os riscos, os PRFs consequentes de interações foram avaliados com cautela pela pesquisadora. Tendo em vista a variabilidade de medicamentos existentes em diferentes bases de dados, optou-se por avaliar as interações perante a consulta de duas ou mais fontes de informação (Micromedex® e Lexi-interact™), aumentando a assertividade da intervenção e a segurança do paciente (GUIDONI et al., 2011).

A pesquisadora participou diariamente (dias úteis) das reuniões da equipe clínica e discussões de casos. Neste momento, quando um PRF era identificado durante a revisão de prescrição ou a equipe apresentava dúvidas sobre os medicamentos, era sugerida uma intervenção, possibilitando a discussão da melhor conduta a ser adotada. A aceitabilidade das intervenções foi classificada da seguinte forma:

- Aceita: a intervenção era integralmente aceita pela equipe;
- Aceita com alterações: a intervenção proposta era aceita, entretanto, durante a discussão com a equipe, surge a necessidade de alguma adequação;
- Não aceita com justificativa: a intervenção não era aceita e existia uma justificativa plausível que embasasse a decisão;
- Não aceita sem justificativa: a intervenção não era aceita e o motivo da recusa não era justificado (REIS et al., 2013).

Os medicamentos envolvidos em PRFs foram listados por sua nomenclatura oficial (Denominação Comum Brasileira ou Denominação Comum Internacional) e classificados obedecendo à classificação ATC, da OMS. Esta classificação divide os medicamentos em grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam, e segundo as suas propriedades químicas, terapêuticas e farmacológicas, sendo reconhecida pela OMS como padrão internacional para os estudos de utilização de medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A significância clínica da gravidade das consequências que poderiam acontecer na ausência de intervenções farmacêuticas e o impacto das intervenções foram mensurados com base no método adaptado de Overhage e Lukes (1999), modificado por Fernández-Llamazares e colaboradores (2012) (Quadros 2 e 3). Esta etapa foi realizada em duplicata, por dois farmacêuticos clínicos pesquisadores, e as divergências foram resolvidas por discussão e consenso.

Quadro 2 - Classificação de gravidade das consequências da ausência de intervenções farmacêuticas.

Gravidade das consequências da ausência de intervenções farmacêuticas	
A. Potencialmente letal	Alto risco de eventos fatais Medicamento que poderia salvar a vida do paciente, mas está prescrito em uma dosagem insuficiente para a doença tratada Dose alta (> dez vezes a dose normal) de um medicamento com um índice terapêutico estreito
B. Séria	Via de administração que pode conduzir a uma toxicidade grave Dosagem insuficiente do medicamento utilizado para tratar uma doença grave em um doente em sofrimento agudo Alta dosagem (4 - 10 vezes a dose normal) de um medicamento com índice terapêutico estreito A dosagem pode resultar em concentrações potencialmente tóxicas O medicamento pode exacerbar a condição do paciente (efeitos adversos ou contraindicações) Erros de ortografia ou de interpretação que podem levar o medicamento errado a ser dispensado Alergia a medicamento documentada Dose alta (> 10 vezes a dose normal) de um medicamento com índice terapêutico normal Falta de um pré-teste de medicamentos que podem causar risco de uma reação de hipersensibilidade
C. Significante	Alta dosagem (1,5 - 4 vezes a dose normal) de um medicamento com índice terapêutico estreito Dose insuficiente para a condição do paciente Alta dosagem (1,5 - 10 vezes a dose normal) de um medicamento com índice terapêutico normal Duplicidade terapêutica Intervalo de dose inadequada Medicamento omitido da prescrição
D. Menor	Informações incompletas na prescrição Forma de dosagem inadequada ou inexistente Medicamento não padronizado no hospital Não adesão às políticas do hospital Abreviaturas ilegíveis, ambíguas ou não padronizadas
E. Sem consequência	Pedido de mais informações ou esclarecimentos de prescrição Economias financeiras

Quadro 3 - Classificação do impacto da intervenção farmacêutica.

Impacto da intervenção farmacêutica	
1. Extremamente significativa	A recomendação resolve uma situação que poderia ter consequências extremamente graves, ou uma situação com risco de vida
2. Muito significativa	A recomendação previne um dano real ou potencial para um órgão vital A recomendação impede efeitos adversos graves resultantes de uma interação amentosa ou contraindicação
3. Significante	A recomendação melhora a qualidade de vida do paciente (práticas padronizadas definidas pelo hospital)
4. Pouco significativa	A recomendação tem um efeito neutro, dependendo de como ela é interpretada pelo profissional envolvido (isto difere das recomendações significantes, em que a prática padronizada do hospital apoia a recomendação).
5. Insignificante	Apenas para propósitos informativos Intervenções gerais, não específicas para um único paciente
6. Prejudicial	Recomendações inadequadas que podem levar a um agravamento da condição do paciente

4.12 Acompanhamento farmacoterapêutico no Hospital-Dia

Após a alta hospitalar, os pacientes continuaram recebendo o acompanhamento farmacoterapêutico no decorrer do pós-TCTH imediato, ou seja, até completarem 100 dias após da data do transplante.

Todos os pacientes acompanhados durante a internação participaram de consultas farmacêuticas semanais no Hospital-Dia. A pesquisadora aplicava o instrumento *MedTake* para avaliar o conhecimento sobre os medicamentos em uso (RAEHL et al., 2002) e o *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) para mensurar a adesão ao tratamento (SVARSTAD et al., 1999).

Durante a aplicação do *MedTake* o paciente relatava os medicamentos de que fazia uso e a pesquisadora registrava a descrição das informações relativas à posologia, para posteriormente comparar com a prescrição médica. A pesquisadora avaliava o conhecimento acerca da dose, da indicação, da interação com alimentos e da frequência de tomada dos medicamentos. Assim, o conhecimento relativo a cada medicamento prescrito era avaliado e recebia um escore de 0 a 100 %. Ao fim, era calculada uma média para estimar o conhecimento em geral (RAEHL et al., 2002).

O BMQ foi desenvolvido com o objetivo de medir e monitorar a adesão ao tratamento e as barreiras que influenciam a não adesão, pela perspectiva do paciente. Este instrumento é composto por três domínios, o Domínio Regime (DR), o Domínio Crenças (DC) e o Domínio Recordação (DRE), que analisam respectivamente o cumprimento da posologia prescrita (comportamento quanto ao uso dos medicamentos), as dúvidas e preocupações do paciente (eficácia, efeitos adversos e riscos) e as dificuldades na tomada do medicamento (lembrar de tomar no horário correto, uso de esquemas terapêuticos complexos) (SVARSTAD et al., 1999). As perguntas são sempre referentes aos medicamentos utilizados na última semana, pois períodos mais curtos podem reduzir confusões e esquecimentos. A soma dos domínios apresenta um total de onze itens, sendo que cada item pontua zero caso a resposta seja negativa e um caso a resposta seja positiva. Após a soma das respostas, o paciente é classificado como:

- Aderente: pontuação igual a zero;
- Provável adesão: pontuação igual a um;
- Provável baixa adesão: pontuação igual a dois;
- Não adesão: pontuação maior ou igual a três (MEINERS et al., 2017;

SVARSTAD et al., 1999).

Além destas avaliações, nas consultas eram esclarecidos os horários e posologias dos medicamentos, o motivo e a importância do uso correto, investigadas possíveis reações adversas, resolvidas dúvidas e reforçada a necessidade da adesão à farmacoterapia. A pesquisadora ainda continuou analisando as prescrições, exames laboratoriais e resultados clínicos, com o intuito de prevenir, detectar, monitorar e solucionar PRFs.

A pesquisadora também produziu e distribuiu um manual como estratégia educativa para esclarecer dúvidas e melhorar a compreensão dos pacientes e de seus cuidadores sobre o uso de medicamentos no período pós-TCTH (APÊNDICE B). O percurso metodológico da elaboração do manual foi dividido em três etapas (MOREIRA; NÓBREGA; SILVA, 2003; ROSADO et al., 2017; TORRES; CANDIDO; ALEXANDRE, LUCIANA RODRIGUES; PEREIRA, 2009):

- Diagnóstico Situacional – os pacientes em atendimento no ambulatório e seus acompanhantes foram questionados sobre suas dúvidas e necessidades referentes ao uso dos medicamentos prescritos após a alta hospitalar. Essas informações foram adquiridas durante as consultas farmacêuticas.
- Elaboração - as bases de dados Micromedex e Uptodate, livros, artigos científicos e bulas forneceram suporte à produção do conteúdo. Além da literatura técnico-científica, a farmacêutica também considerou a sua experiência profissional. Após a construção textual, procedeu-se a escolha e a preparação das imagens que iriam compor o material.
- Validação de conteúdo - consistiu no uso da opinião de especialistas para aprimorar o conteúdo. O comitê de especialistas foi composto por todos os profissionais de saúde de nível superior da UTCTH. A leitura do manual foi feita pelo grupo, seguida de uma discussão sobre os temas abordados. A todo o momento, os integrantes eram incentivados a expor suas ideias e problematizar o uso do manual para o público em questão. Por fim, as modificações sugeridas foram acatadas e o material foi novamente entregue para os especialistas para aprovação. Pela ausência de novas sugestões de alterações, o manual foi considerado apto para utilização.

Com as consultas semanais e a reaplicação dos instrumentos, foi possível estimar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na adesão e no conhecimento do paciente sobre a farmacoterapia.

4.13 Coleta de dados do grupo controle histórico

A coleta de dados dos pacientes do grupo controle foi realizada nos meses de setembro de 2018 a abril de 2019, exclusivamente por meio de uma análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes internados na UTCTH durante os 12 meses que antecederam o início da coleta de dados do grupo intervenção (01 de abril de 2016 a 31 de março de 2017), selecionando-se os pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico.

Não houve contato entre a pesquisadora e os participantes deste grupo, o que impossibilitou a coleta de algumas informações sociodemográficas e clínicas que não constavam no prontuário, como renda e adesão ao tratamento.

Houve dispensa da necessidade de assinatura do TCLE em tal grupo, uma vez que: não houve alterações/influências na rotina/tratamento dos participantes, e, consequentemente, não houve adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos; os participantes poderiam não mais frequentar o hospital ou já terem ido à óbito; não houve utilização de material biológico armazenado; os dados foram manejados e analisados de forma anônima e os resultados apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos indivíduos.

Foram registrados os desfechos do TCTH de interesse para a pesquisa e presentes nos prontuários. Posteriormente, os desfechos foram comparados aos pacientes pertencentes ao grupo intervenção.

4.14 Desfechos analisados

- Desfecho primário: mortalidade relacionada ao transplante. Foi calculada a partir da data do procedimento até o óbito relacionado ao transplante e não relacionado à recidiva da doença, se ocorrido até 100 dias após a infusão das células-tronco.

O padrão-ouro dos estudos de intervenção é a melhoria no curso clínico dos pacientes, caracterizada especialmente por mudanças na sobrevida. No entanto, este também é o desfecho mais desafiador para capturar e relacionar com uma única intervenção, tal como o envolvimento de um farmacêutico no atendimento. Mudanças na mortalidade com base em uma intervenção são difíceis de mensurar no TCTH em função da natureza complexa e multifatorial do transplante (MERTEN et al., 2013). Portanto, outros desfechos também foram considerados neste estudo, pois são medidas com impacto importante no curso clínico de pacientes submetidos TCTH e que podem ser modificadas positivamente pelo farmacêutico clínico.

- Desfechos secundários: falha de enxertia, incidência de DECH, tempo de internação, tempo para enxertia e número de reinternações; número de PRFs apresentados por paciente; número, aceitabilidade e relevância das intervenções farmacêuticas; conhecimento do paciente sobre os medicamentos em uso; adesão ao tratamento.

Alguns outros desfechos importantes do TCTH alogênico são: sobrevida global (tempo transcorrido entre o transplante e o óbito, por qualquer causa, em anos), sobrevida livre de eventos (tempo entre o transplante e a recidiva ou óbito, em anos) e recidiva da doença de base (tempo entre o transplante e a recidiva da doença de base, em anos). Tais desfechos não foram considerados neste estudo devido ao caráter prospectivo e ao curto período de acompanhamento.

O protocolo do estudo encontra-se resumido na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do estudo. Ribeirão Preto, 2020.

Fonte: Elaboração própria.

4.15 Análise estatística

A ficha de acompanhamento farmacoterapêutico foi preenchida manualmente pela pesquisadora e posteriormente codificada e registrada em um banco de dados, processado no programa Microsoft Office Excel® 2016. Para corrigir erros de digitação e análise de consistência, os dados foram duplamente digitados e comparados.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SAS versão 9.4, adotando um nível de significância de 5% e um intervalo de confiança de 95%.

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória de dados considerando as medidas de posição central de dispersão para as variáveis numéricas. As variáveis categóricas foram apresentadas considerando as frequências absolutas e relativas.

O teste exato de *Fisher* foi aplicado para verificar quais dos principais desfechos do TCTH (variáveis categóricas) estão associadas independentemente com os grupos intervenção e controle histórico. Para comparar os grupos em relação as variáveis numéricas, foi realizado o teste não paramétrico de *Wilcoxon* para amostras independentes (*Mann Whitney*). Para verificar quais variáveis estavam associadas conjuntamente com os grupos de estudo foi realizada um modelo de regressão logística, considerando como desfecho a variável grupo e como variáveis explicativas aquelas que mostraram associação na análise univariada.

Para verificar a correlação entre as médias das variáveis analisadas (média de comorbidades; média de idade; média de medicamentos prescritos; tempo de enxertia médio; média de dias de internação) e a média de intervenções farmacêuticas utilizou-se o Coeficiente de Correlação de *Spearman*. O modelo de *Poisson* foi aplicado para verificar a diferença na média de intervenções farmacêuticas de acordo com a mortalidade, falha de enxertia, DECH e reinternações.

Para estimar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico no conhecimento do paciente sobre o tratamento e na adesão, uma vez que estes dados não estavam disponíveis nos prontuários dos pacientes do controle histórico, foram realizados os testes não paramétricos de *Wilcoxon* para amostras pareadas (variáveis numéricas) e o teste de *McNemar* (variáveis categóricas).

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Revisão Sistemática da Literatura

Após aplicação da estratégia de busca nas bases de dados, somou-se um total de 1.838 publicações para avaliação do título e resumo. Na triagem dos artigos de interesse, o Coeficiente Kappa obteve um valor de 0,89; o qual corresponde a uma concordância quase perfeita (0,80-1,00) entre os pesquisadores (COHEN, 1960). As duas publicações em que havia discordância foram excluídas após discussão e consenso. Por fim, sete artigos foram considerados adequados para a inclusão na revisão sistemática. A Figura 2 representa o processo envolvido na seleção dos artigos.

Figura 2 - Fluxograma do processo envolvido na seleção dos artigos da revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2020.

Fonte: Elaboração própria.

Em meio aos trabalhos incluídos na revisão sistemática, quatro foram realizados no ambulatório de TCTH/Hospital-Dia (CHIENG et al., 2013; CORRÊA et al., 2016; HO et al., 2013; TAYLOR et al., 1999), dois na enfermaria (MOUSAVI et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008) e um deles nos dois ambientes (ALEXANDER et al., 2016). Em relação ao tipo de transplante, quatro publicações incluíram tanto pacientes submetidos ao TCTH autólogo quando ao alogênico (ALEXANDER et al., 2016; MOUSAVI et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008; TAYLOR et al., 1999), as demais incluíram apenas pacientes submetidos ao TCTH alogênico (CORRÊA et al., 2016; HO et al., 2013). Em relação ao ano de publicação, a maioria dos artigos foi publicada nos últimos sete anos (ALEXANDER et al., 2016; CHIENG et al., 2013; CORRÊA et al., 2016; HO et al., 2013; MOUSAVI et al., 2013). Quatro pesquisas foram desenvolvidas na América do Norte (ALEXANDER et al., 2016; HO et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008; TAYLOR et al., 1999), uma na América do Sul (CORRÊA et al., 2016), uma na Ásia (MOUSAVI et al., 2013) e uma na Oceania (CHIENG et al., 2013).

As atividades realizadas pelo farmacêutico clínico foram bastante abrangentes, compreendendo especialmente: identificação e resolução de PRFs (no contexto do acompanhamento farmacoterapêutico), participação de discussões com a equipe clínica, conciliação medicamentosa, educação dos pacientes e da equipe sobre a farmacoterapia, elaboração de guias e materiais educativos e avaliação da adesão ao tratamento.

Quanto à aplicabilidade da atuação do farmacêutico clínico inserido na equipe de TCTH, houve unanimidade de referências positivas. Este profissional mostrou-se necessário e benéfico tanto no ambulatório quanto na enfermaria. Ademais, um dos artigos selecionados comprova que o farmacêutico não se faz útil apenas clinicamente, mas traz também ganhos humanísticos e econômicos ao TCTH (ALEXANDER et al., 2016). As tabelas 2 e 3 apresentam a síntese das publicações incluídas nesta revisão.

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos na revisão (n = 7). Ribeirão Preto, 2020.

Autor e ano (origem)	Delineamento (conforme autores)	Amostra (n)	Local de coleta de dados	Tempo de acompanhamento	Objetivo
Corrêa et al., 2016 (Porto Alegre, Brasil)	Quasi-experimental com um grupo controle	Intervenção: 22; controle: 44; 5-60 anos	Ambulatório de TCTH	6 meses	Avaliar o impacto do cuidado farmacêutico nos níveis séricos dos imunossuppressores
Alexander et al., 2016 (Chapell Hill, Estados Unidos)	Estudo de três fases. Fases 1 e 2: análises econômicas; fase 3: coorte.	Fase 1: 170 pacientes de enfermaria e 290 de ambulatório; fase 2: não descrito; fase 3: 135 respondentes (85 pacientes e 50 membros da equipe clínica).	Enfermaria e ambulatório de TCTH	Fase 1: 6 meses; fase 2: 6 semanas; fase 3: não descrito.	Avaliar o impacto econômico e humanístico da participação do farmacêutico no cuidado de pacientes submetidos ao TCTH.
Mousavi et al., 2013 (Tehran, Irã)	Ensaio clínico randomizado	Intervenção: 29; controle: 30; > 18 anos	Enfermaria de TCTH	3 meses	Avaliar o efeito de serviços clínicos farmacêuticos especializados em NPT no estado nutricional, nos desfechos clínicos e nas complicações da NPT em pacientes pós-TCTH.
Chieng et al., 2013 (Melbourne, Austrália)	Coorte prospectiva	Grupo exposição: 23; grupo comparação: 0; > 18 anos.	Ambulatório de TCTH	6 consultas (semanais)	Avaliar a efetividade de um farmacêutico clínico trabalhando no ambulatório do TCTH.
Ho et al., 2013 (Toronto, Canadá)	Projeto piloto – delineamento não descrito	Grupo único: 35; sem menção à idade	Ambulatório de TCTH	A maioria dos pacientes (n= 28) passou por 3 ou mais consultas	Determinar o efeito na segurança do paciente e as barreiras potenciais para a incorporação do farmacêutico na equipe de TCTH alogênico.

Continua

Autor e ano (origem)	Delineamento (conforme autores)	Amostra (n)	Local de coleta de dados	Tempo de acompanhamento	Conclusão
					Objetivo
Prot-Labarthé et al., 2008 (Montreal, Canadá)	Descritivo	Grupo único: 29; < 18 anos	Enfermaria de TCTH	31 dias não consecutivos	Descrever as intervenções farmacêuticas realizadas em uma unidade pediátrica de TCTH.
Taylor et al., 1999 (Toronto, Canadá)	Descritivo prospectivo	31 crianças de um ambulatório de TCTH; 11 crianças de um ambulatório de oncologia; 0.5 - 19 anos	Ambulatório de TCTH e ambulatório de oncologia	2,3 consultas (variando de 0 a 9) para pacientes de TCTH e 1,3 consultas (variando de 1 a 2) para pacientes de oncologia.	Caracterizar as necessidades medicamentosas, descrever o papel do farmacêutico e avaliar o impacto do cuidado farmacêutico em pacientes pediátricos de oncohematologia.

NPT: Nutrição Parenteral; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Tabela 3 – Atividades, indicadores e desfechos dos estudos incluídos na revisão (n = 7).
Ribeirão Preto, 2020.

Autor e ano (origem)	Atividades do farmacêutico	Indicadores/ ferramentas de avaliação	Desfechos
Corrêa et al., 2016 (Porto Alegre, Brasil)	Acompanhamento farmacoterapêutico, permitindo identificar PRFs e suas causas, discussões com a equipe clínica, intervenções e educação dos pacientes sobre a farmacoterapia.	Manutenção do nível sérico de imunossupressores no intervalo terapêutico.	O grupo controle apresentou 65% de níveis séricos de imunossupressores adequados, enquanto no grupo intervenção a porcentagem foi de 82% ($p = 0.004$).

Continua

Continuação

Autor e ano (origem)	Atividades do farmacêutico	Indicadores/ ferramentas de avaliação	Desfechos
Alexander et al., 2016 (Chapell Hill, Estados Unidos)	Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes da enfermaria e do ambulatório de TCTH, intervenções farmacêuticas, orientações de alta e educação dos pacientes sobre a farmacoterapia.	Fase 1: receita gerada pelos serviços farmacêuticos; fase 2: economia de tempo gerada pelos serviços farmacêuticos; fase 3: pesquisa de satisfação sobre os serviços farmacêuticos.	Fase 1: na enfermaria, houve uma receita média de \$990 por paciente nas orientações de alta. No ambulatório, as consultas farmacêuticas geraram \$80 por paciente. Fase 2: as atividades do farmacêutico renderam uma economia de 122 horas de trabalho médico em seis semanas. Fase 3: os pacientes e a equipe atingiram a meta de 80% de respostas positivas para a maioria dos itens perguntados na pesquisa de satisfação.
Mousavi et al., 2013 (Tehran, Irã)	Implementação de guias de suporte nutricional para o preparo da NPT com base nas necessidades individuais dos pacientes e em condições padrões de assepsia.	Condição nutricional, tempo de internação, tempo para a enxertia, incidência de DECH e mortalidade.	Os parâmetros nutricionais melhoraram ou ficaram estáveis no grupo intervenção, enquanto no grupo controle a condição nutricional piorou ($p < 0.01$). O tempo de internação foi significativamente menor no grupo intervenção ($p < 0.01$). O tempo para enxertia não diferiu ($p = 0.78$). Seis pacientes do grupo controle tiveram DECH severa e dois faleceram. Um paciente do grupo intervenção apresentou DECH severa.
Chieng et al., 2013 (Melbourne, Austrália)	Revisão de prescrições, conciliação medicamentosa, identificação e resolução de PRFs potenciais e avaliação da adesão à farmacoterapia.	Número de intervenções, potencial consequência/risco se a intervenção não tivesse ocorrido; adesão à farmacoterapia.	161 intervenções foram registradas, sendo 40% de alto risco, 46% de médio risco e 14% baixo risco. A pontuação do <i>Morisk</i> melhorou em média 1,53 ($p < 0.0001$) entre as consultas 1 e 6. Todos os pacientes pontuaram como altamente aderentes na sexta consulta.
Ho et al., 2013 (Toronto, Canadá)	Conciliação medicamentosa, resolução de PRFs, educação de pacientes e da equipe clínica sobre a farmacoterapia e esclarecimento de dúvidas na farmácia ambulatorial sobre as prescrições e a cobertura de medicamentos.	Número e significância clínica das discrepâncias durante a conciliação e intervenções, pesquisa de satisfação dos pacientes e da equipe clínica com o trabalho do farmacêutico.	Os farmacêuticos identificaram 50 discrepâncias e 70 PRFs. A pesquisa de satisfação reportou uma resposta positiva, suportando a participação do farmacêutico na equipe de TCTH.

Continua

			<i>Conclusão</i>
Autor e ano (origem)	Atividades do farmacêutico	Indicadores/ ferramentas de avaliação	Desfechos
Prot- Labarthe et al., 2008 (Montreal, Canadá)	Identificação e resolução de PRFs por meio de intervenções farmacêuticas.	Número de PRFs e número, aceitabilidade e impacto clínico das intervenções.	525 intervenções foram realizadas. Os principais PRFs foram: reações adversas (23,8%), condição clínica não tratada (17,5%) e falha no recebimento do medicamento (17,0%). 93,2% das intervenções foram aceitas sem alterações e a maioria (81,5%) foi estimada como tendo impacto clínico positivo ou maior.
Taylor et al., 1999 (Toronto, Canadá)	Identificar PRFs reais ou potenciais e fazer intervenções quando necessário	Número de PRFs e número, aceitabilidade e impacto clínico das intervenções.	165 PRFs foram identificados, uma média de 4,8 PRFs por paciente nos pacientes do TCTH e 0,6 nos pacientes da oncologia, 91% dos PRFs foram relativos aos pacientes do TCTH. 177 Intervenções foram feitas pelo farmacêutico, sendo 127 para os pacientes do TCTH; 81% foram aceitas e 83,5% tiveram um impacto positivo.

DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; NPT: Nutrição Parenteral; PRFs: Problemas Relacionados à Farmacoterapia; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

A Tabela 4 apresenta os escores de qualidade dos artigos incluídos na revisão sistemática. Somente uma publicação alcançou escore considerado bom (MOUSAVI et al., 2013), três manuscritos foram classificados como de média qualidade (ALEXANDER et al., 2016; CHIENG et al., 2013; CORRÊA et al., 2016) e outros três apresentam qualidade ruim (HO et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008; TAYLOR et al., 1999).

Tabela 4 - Qualidade metodológica dos artigos incluídos (n=7). Ribeirão Preto, 2020.

Critérios de avaliação de Downs & Black																													
Autor (ano)	Qualidade metodológica										Validade externa			Validade interna - viés							Validade interna - confundimento (viés de seleção)						Poder	Pontos	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26			27
Corrêa et al., 2016	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	✓	X	18
Alexander et al., 2016	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	X	X	✓	X	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	✓	X	X	14
Mousavi et al., 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	X	22
Chiang et al., 2013	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	X	✓	✓	X	X	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	✓	X	15
Ho et al., 2013	✓	✓	X	✓	X	✓	✓	X	X	X	X	X	✓	X	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	✓	X	11
Prot-Labarthe et al., 2008	✓	✓	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	X	✓	X	X	✓	X	✓	X	✓	X	X	X	X	X	✓	X	12
Taylor et al., 1999	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X	X	✓	X	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X	X	12

✓: Sim; X: não ou incapaz de determinar.

Hipóteses/objetivos claramente expostos; 2. Principais medidas de desfecho claramente descritas; 3. Características dos pacientes claramente descritas; 4. Intervenções claramente descritas; 5. Distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo claramente descritos; 6. Principais achados claramente descritos; 7. Fornecimento de estimativas de variabilidade aleatória nos dados; 8. Eventos adversos importantes relatados; 9. Descrição das características dos pacientes perdidos durante o seguimento; 10. Valores reais de probabilidade relatados; 11. Participantes convidados representativos de toda a população; 12. Participantes recrutados representativos de toda a população; 13. Equipe, locais e instalações representativos da maioria da população; 14. Cegamento dos participantes; 15. Cegamento dos avaliadores; 16. Dados baseados na dragagem de dados claramente declarados; 17. Ajuste de diferentes períodos de seguimento ou de duração entre caso e controle; 18. Uso de testes estatísticos apropriados; 19. Confiabilidade da adesão à intervenção; 20. Principal desfecho confiável e válido; 21. Grupos intervenção e controle recrutados da mesma população; 22. Grupos intervenção e controle recrutados ao mesmo tempo; 23. Randomização dos participantes do estudo; 24. Randomização ocultada para a alocação dos participantes; 25. Ajuste adequado feito na análise de fatores de confusão; 26. Perdas de pacientes adequadamente contabilizadas; 27. Poder estatístico suficiente.

5.2 Estudo piloto

O estudo piloto incluiu três pacientes e os resultados foram utilizados para testar a ficha de acompanhamento farmacoterapêutico em uma amostra da população-alvo. Estes pacientes foram desconsiderados na análise de dados da pesquisa.

O principal ajuste feito após o estudo piloto foi a modificação do instrumento utilizado para avaliar a adesão ao tratamento farmacológico. À princípio seria utilizada a escala de *Mosrisky-Green*, que foi substituída pelo *BMQ*, pois o último mostrou-se um instrumento mais completo, além de avaliar diferentes domínios relacionados à adesão (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012; MORISKY et al., 2008; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; SVARSTAD et al., 1999).

5.3 População de estudo

Durante o período do estudo, 33 indivíduos foram incluídos no grupo intervenção (GI), número correspondente à 100% dos pacientes que realizaram TCTH alogênico. Nenhum paciente foi excluído do estudo. O grupo controle histórico (GC) totaliza os 28 pacientes que

realizaram o TCTH alogênico no ano anterior ao início da atuação do farmacêutico clínico na unidade. Portanto, os resultados a serem apresentados a seguir foram obtidos partindo-se de um total de 61 participantes (Figura 3).

Figura 3 - Fluxo de inclusão dos participantes no estudo. Ribeirão Preto, 2020.

Fonte: Elaboração própria.

As características sociodemográficas da população estudada foram agrupadas conforme a presença ou ausência da intervenção (GI ou GC). Os resultados encontram-se detalhados na Tabela 5.

Dentre os indivíduos do GI, a média de idade foi de 29,09 anos (DP= 16,66), sendo que o participante mais jovem tinha 5 anos e o mais velho 60 anos, em que 30,30% (n = 10) da amostra foi composta por pacientes pediátricos (menos de 17 anos), 42,42% (n = 14) por pacientes com idade entre 18 e 40 anos e 27,27% (n = 9) por indivíduos com mais de 41 anos. Valores similares foram encontrados no GC, em que a média de idade foi de 26,54 anos (DP= 15,43), variando de 3 a 56 anos. Os pacientes pediátricos compuseram 35,71% (n = 10) da amostra, 48,86% (n = 12) tinham idade entre 18 e 40 anos e 21,43% (n = 6) apresentavam idade maior que 41 anos. Não houve evidência de diferença significativa entre a média de idade dos dois grupos ($p = 0,5576$).

Em ambos os grupos a distribuição foi proporcional entre os sexos. Quanto à etnia autodeclarada, a branca foi predominante (90,91% GI; 75,00% GC), seguido pela parda e negra.

No que concerne à escolaridade e alfabetização, mais de 90% dos participantes eram alfabetizados (90,91% GI; 92,86% GC), sendo que os não alfabetizados referem-se apenas às crianças na idade pré-alfabetização.

Mais da metade dos participantes da pesquisa (59,02%) possuíam escolaridade correspondente ao ensino fundamental completo ou mais. Considerando apenas os pacientes adultos (< 18 anos), a maioria relatou ter ensino médio completo ou mais (60,87% GI; 61,11%, GC), seguido por aqueles com ensino fundamental incompleto (17,39% GI; 27,78% GC), ensino médio incompleto (13,04% GI; 5,55% GC) e ensino fundamental completo (8,70% GI; 5,55% GC).

Sobre a situação profissional, em ambos os grupos a maioria dos indivíduos trabalhava e estava afastado para o tratamento ou era aposentada/pensionista (51,51% GI; 50,00% GC), seguida pelos estudantes (24,24% GI; 35,71 GC) e pelos sem ocupação (24,24% GI; 14,29% GC).

Os indivíduos solteiros predominam nos dois grupos (48,48% GI; 67,86% GC), seguido pelos em casados ou em um relacionamento estável (42,42% GI; 17,86 GC) e pelos divorciados (9,09% GI; 14,29%). Nenhum participante declarou ser viúvo.

Não foi possível comparar a renda familiar per capita entre os grupos do estudo, uma vez que esta informação não constava nos prontuários. A renda per capita média no GI foi de \$ 270,45 (DP = 227,52), variando de \$ 0 a 1007,04. No ano de 2017 o valor de um dólar era cerca de 3,31 reais.

Em geral, os dois grupos do estudo mostraram-se bastante similares nas características sociodemográficas, diferindo de forma significativa apenas quanto ao estado civil ($p = 0,039$).

Tabela 5 - Descrição da amostra segundo as variáveis sociodemográficas. Ribeirão Preto, 2020.

Variável	Grupo intervenção		Grupo controle		Valor p^*
	n	%	n	%	
Sexo					
Feminino	16	48,48	15	53,57	0,6921
Masculino	17	51,52	13	46,43	
Etnia					
Branco	30	90,91	21	75,00	0,2446
Negro	1	3,03	2	7,14	
Pardo	2	6,06	5	17,86	
Amarelo	0	0,00	0	0,00	
Indígena	0	0,00	0	0,00	
Alfabetização					
Alfabetizado	30	90,91	26	92,86	0,7822
Analfabeto	3	9,09	2	7,14	
Escolaridade					
Nunca frequentou a escola/ Ensino infantil	3	9,09	2	7,14	0,8929
Ensino fundamental incompleto	9	27,27	11	39,29	
Ensino fundamental completo	2	6,06	2	7,14	
Ensino médio incompleto	4	12,12	2	7,14	
Ensino médio completo	10	30,30	6	21,43	
Superior completo ou incompleto	5	15,15	5	17,86	
Situação Profissional					
Não trabalha	8	24,24	4	14,29	0,5777
Estudante	8	24,24	10	35,71	
Trabalha	15	45,45	11	39,29	
Aposentado/pensionista	2	6,06	3	10,71	
Estado Civil					
Solteiro ou divorciado	19	57,58	23	82,14	0,039
Casado ou em relacionamento estável	14	42,42	5	17,86	
Renda familiar per capita**					
Até meio salário mínimo	10	30,30	-	-	
De meio à um salário mínimo	13	39,40	-	-	
Mais de um salário mínimo	10	30,30	-	-	

*Valor de p referente ao teste exato de Fisher; **O valor do salário mínimo era de \$283,10 no ano de 2017 e um dólar correspondia a 3,31 reais.

A maior parte dos pacientes recebeu indicação para o TCTH alogênico em decorrência de uma doença hematológica maligna (75,76% GI; 53,57% GC), não havendo evidência de diferenças entre os grupos ($p = 0,0692$). A tabela 6 expõe detalhadamente os problemas de saúde dos participantes.

Tabela 6 - Descrição da amostra conforme o problema de saúde que motivou o TCTH. Ribeirão Preto, 2020.

Problema de saúde que motivou o TCTH		Grupo intervenção		Grupo controle		Valor p^*
		n	%	n	%	
Doença hematológica maligna	Leucemia Mielóide Aguda	11	33,30	5	17,86	0,0692
	Leucemia Linfóide Aguda	10	30,30	6	21,43	
	Linfoma de Hodgkin	2	6,10	0	0,00	
	Linfoma de células T	1	3,00	1	3,57	
	Síndrome mielodisplásica	1	3,00	1	3,57	
	Leucemia Mielóide Crônica	0	0,00	1	3,57	
	Mielofibrose	0	0,00	1	3,57	
Doença hematológica não maligna	Anemia Falciforme	4	12,10	7	25,00	
	Anemia Aplásica	3	9,10	3	10,71	
	Anemia de Blackfan-Diamond	1	3,00	0	0,00	
	Anemia de Fanconi	0	0,00	1	3,57	
	Talassemia	0	0,00	1	3,57	
	Linfoblastose	0	0,00	1	3,57	
	hemofagocítica	0	0,00	1	3,57	
Total		33	100,00	28	100,00	

*Valor de p referente ao teste exato de Fisher; TCTH - Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

Alguns pacientes tinham diagnóstico de outros problemas de saúde, além da doença de base que motivou o TCTH. No GI os participantes apresentaram em média 0,48 (DP = 1,2), comorbidades por paciente, variando de zero a cinco. Valores próximos foram encontrados no GC, com média de 0,36 (DP= 0,68) comorbidades por paciente, havendo indivíduos com até três comorbidades. Não há evidência de diferença entre os grupos neste aspecto ($p = 0,5028$). As comorbidades mais prevalentes no GI foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Dislipidemia, seguidas pelo Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). No GC houve maior prevalência de HAS e Acidente Vascular Encefálico (Tabela 7).

Tabela 7 - Caracterização da amostra em relação aos tipos de comorbidades apresentadas. Ribeirão Preto, 2020.

Descrição da comorbidade	Grupo intervenção		Grupo controle	
	n	%	n	%
Hipertensão Arterial Sistêmica	3	18,75	2	20,00
Diabetes Mellitus tipo 2	2	12,50	0	0,00
Obesidade	1	6,25	0	0,00
Hipotireoidismo	1	6,25	1	10,00
Dislipidemia	3	18,75	0	0,00
Gastrite	1	6,25	0	0,00

Continua

Descrição da comorbidade	Grupo intervenção		Grupo controle		Conclusão
	n	%	n	%	
Doença de Chagas	1	6,25	0	0,00	
Insônia	1	6,25	0	0,00	
Osteoporose	1	6,25	0	0,00	
HIV/AIDS	1	6,25	0	0,00	
Rinite alérgica	0	0,00	1	10,00	
Asma brônquica	0	0,00	1	10,00	
Diabetes Mellitus tipo 1	0	0,00	1	10,00	
Acidente Vascular Encefálico	0	0,00	2	20,00	
Fibromialgia	0	0,00	1	10,00	
Síndrome do intestino irritável	0	0,00	1	10,00	
Total	16	100,00	10	100,00	

HIV – do inglês: Human Immunodeficiency Virus; AIDS – do inglês: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*.

Na tabela 8 pode-se observar as diferenças entre os grupos em relação ao tipo de TCTH realizado: aparentado, não aparentado ou haploidêntico. Nota-se uma frequência maior de transplantes aparentados no GC ($p = 0,0427$). Apesar da maior frequência de células-tronco provenientes de medula óssea neste mesmo grupo, tal diferença não pode ser comprovada ($p = 0,0639$).

Tabela 8 - Descrição de amostra conforme as características do TCTH. Ribeirão Preto, 2020.

Variável		Grupo intervenção		Grupo controle		Valor <i>p</i> *
		n	%	n	%	
Tipo de TCTH						
	Aparentado	13	39,39	20	71,43	0,0427
	Não aparentado	9	27,27	4	14,29	
	Haploidêntico	11	33,33	4	14,29	
Fonte das células-tronco						
	Medula óssea	18	54,55	23	82,14	0,0639
	Sangue periférico	14	42,42	5	17,86	
	Cordão umbilical	1	3,03	0	0,00	
Total		33	100,00	28	100,00	

*Valor de p referente ao teste exato de Fisher; TCTH - Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas.

Considerando as variáveis que mostraram associação na análise univariada, foi realizado um modelo de regressão logística múltiplo (Tabela 9). Nota-se que os intervalos de confiança contêm o valor um e uma amplitude muito grande de variação. Os resultados obtidos não permitem afirmar que há no GC um predomínio de um tipo de transplante em relação aos outros.

Tabela 9 - Estimativas do *Odds Ratio* ajustado considerando o modelo de regressão logística múltiplo, a variável grupo foi considerada como desfecho. Ribeirão Preto, 2020.

Variáveis	OR	IC 95%
Doador aparentado X Haploidêntico	9,561	0,878 - 104,142
Doador não aparentado X Haploidêntico	2,623	0,196 - 35,112
Doador não aparentado X Aparentado	0,274	0,053 - 1,419
Solteiro ou divorciado X Casado ou em relacionamento estável	4,958	1,046 - 23,5

OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança 95%.

5.4 Problemas Relacionados à Farmacoterapia e Intervenções Farmacêuticas

Em um total de 2058 prescrições analisadas no GI, envolvendo 37.921 medicamentos, foram identificados 250 PRFs, média de 7,58 (DP= 6,06) por paciente. A maior parte deles foi classificada como PRF de segurança (n= 129; 51,60%), seguido por PRF de efetividade (n= 96; 38,40%), necessidade (n= 21; 8,40%) e adesão (n= 4; 1,60%).

Os PRFs foram decorrentes principalmente de interações medicamentosas (36,80%), reações adversas à medicamentos reais ou potenciais (18,00%), sobredoses (12,00%), interações fármaco-alimento (9,60%), subdoses (7,60%) e condições clínicas não tratadas (5,60%) (Figura 4). As interações medicamentosas contabilizadas como PRFs foram apenas aquelas consideradas clinicamente relevantes.

Figura 4 - Descrição ou causa dos Problemas Relacionados à Farmacoterapia encontrados. Ribeirão Preto, 2020.

PRFs: Problemas Relacionados à Farmacoterapia; RAM: Reação Adversa à Medicamento.

Fonte: Elaboração própria.

O farmacêutico também estava disponível para auxiliar a equipe de saúde quando apresentassem dúvidas em relação aos medicamentos (escolha do medicamento mais adequado, reações adversas potenciais, forma de administração, incompatibilidades e interações, solicitação de confecção de guias/manuais e apresentação de aulas). O farmacêutico esclareceu 59 dúvidas da equipe, sendo direcionadas à equipe médica (n= 35; 59,32%), de enfermagem (n= 23; 38,98%) e de nutrição (n= 1; 1,69%).

No total, 372 medicamentos estavam envolvidos em PRFs e 87 em dúvidas da equipe, valores que correspondem à 103 fármacos diferentes.

As classes terapêuticas mais envolvidas em PRFs e em dúvidas foram os anti-infecciosos de uso sistêmico, os antineoplásicos e imunomoduladores e os fármacos para o aparelho digestivo e metabolismo. As classes e os subgrupos terapêuticos estão detalhadamente descritos na tabela 10.

Tabela 10 - Classificação terapêutica dos medicamentos envolvidos em PRFs e em dúvidas de acordo com a classificação ATC. Ribeirão Preto, 2020.

Classes e subgrupos terapêuticos	PRFs		Dúvidas	
	n	%	n	%
Agentes anti-infecciosos de uso sistêmico	139	37,37	28	32,18
Antibacterianos de uso sistêmico	63	16,94	7	8,05
Antimicóticos de uso sistêmico	61	16,40	13	14,94
Antivirais de uso sistêmico	13	3,49	8	9,20
Antimicobacterianos	2	0,54	0	0,00
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	81	21,77	28	32,18
Imunossupressores	74	19,89	23	26,44
Agentes antineoplásicos	5	1,34	5	5,75
Imunoestimulantes	2	0,54	0	0,00
Aparelho digestivo e metabolismo	83	22,31	9	10,34
Antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência	30	8,06	1	1,15
Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos	23	6,18	1	1,15
Suplementos minerais	12	3,23	1	1,15
Antieméticos e antinauseantes	8	2,15	4	4,60
Medicamentos usados na diabetes	4	1,08	0	0,00
Terapêutica biliar e hepática	3	0,81	0	0,00
Antidiarréicos, agentes antiinflamatórios e anti-infecciosos intestinais	1	0,27	2	2,30
Preparações estomatológicas	1	0,27	0	0,00
Vitaminas	1	0,27	0	0,00

Continua

Classes e subgrupos terapêuticos	PRFs		Conclusão	
	n	%	Dúvidas n	%
Sistema nervoso	34	9,14	2	2,30
Antiepiléticos	15	4,03	0	0,00
Analgésicos	7	1,88	1	1,15
Psicolépticos	8	2,15	0	0,00
Psicoanalépticos	4	1,08	1	1,15
Sistema cardiovascular	14	3,76	4	4,60
Diuréticos	6	1,61	2	2,30
Bloqueadores de canal de cálcio	4	1,08	0	0,00
Hipolipemiantes	2	0,54	0	0,00
Terapêutica cardíaca	0	0,00	2	2,30
Beta-bloqueadores	2	0,54	0	0,00
Preparações hormonais sistêmicas, excl. hormônios sexuais e insulina	11	2,96	3	3,45
Corticosteróides de uso sistêmico	7	1,88	3	3,45
Hormônios pituitários e hipotalâmicos e análogos	2	0,54	0	0,00
Terapia tiroideana	2	0,54	0	0,00
Sangue e órgãos hematopoéticos	5	1,34	8	9,20
Substitutos do sangue e soluções de perfusão	4	1,08	8	9,20
Agentes antitrombóticos	1	0,27	0	0,00
Vários	2	0,50	2	2,30
Outros produtos terapêuticos	2	0,54	2	2,30
Sistema respiratório	2	0,54	2	2,30
Anti-histamínicos de uso sistêmico	1	0,27	1	1,15
Preparações para tosse e febre	1	0,27	1	1,15
Sistema músculo-esquelético	1	0,30	0	0,00
Preparações antigota	1	0,27	0	0,00
Agentes antiparasitários	0	0,00	1	1,15
Anti-helmínticos	0	0,00	1	1,15
TOTAL	372	99,99	87	100,00

PRFs: Problema Relacionado à Farmacoterapia.

Os medicamentos mais frequentemente envolvidos em PRFs foram o voriconazol (14,2%) e a ciclosporina (11,6%) (Tabela 11), sendo que este imunossupressor também foi o medicamento mais envolvido em dúvidas da equipe (16,10%) (Tabela 12).

Tabela 11 - Medicamentos mais frequentemente envolvidos em PRFs. Ribeirão Preto, 2020.

Medicamento	n	%
Voriconazol	53	14,20
Ciclosporina	43	11,60
Micofenolato de Mofetila	14	3,80
Omeprazol	12	3,20
Óxido de Magnésio	12	3,20
Ciprofloxacino	12	3,20
Alizaprida	10	2,70
Sirolimus	10	2,70
Sucralfato	10	2,70
Meropenem	9	2,40
Vancomicina	9	2,40
Sulfametoxazol + Trimetoprima	8	2,20
Bromoprida	8	2,20
Hidróxidos de Alumínio e Magnésio	7	1,90
Metronidazol	7	1,90
Fenitoína	6	1,60
Clonazepam	6	1,60
Fluconazol	6	1,60
Aciclovir	5	1,30
Bussulfano	5	1,30
Metotrexato	5	1,30
Ondansetrona	5	1,30
Anlodipino	4	1,10
Olanzapina	4	1,10
Fentanil	4	1,10
Efavirenz	4	1,10
Outros (<1,0%)	94	25,30
Total	372	100,00

Tabela 12 - Medicamentos mais frequentemente envolvidos em dúvidas da equipe. Ribeirão Preto, 2020.

Medicamento	n	%
Ciclosporina	14	16,10
Aciclovir	6	6,90
Anfotericina B (complexo lipídico)	5	5,70
Sirolimus	4	4,60
Micofenolato de Mofetila	4	4,60
Ondansetrona	4	4,60
Voriconazol	3	3,40
Micafungina	3	3,40
Sulfametoxazol + Trimetoprima	2	2,30
Ganciclovir	2	2,30
Furosemida	2	2,30
Mesna	2	2,30
Meropenem	2	2,30
Amiodarona	2	2,30
Bicarbonato de sódio	2	2,30
Sulfato de Magnésio	2	2,30
Outros (<1,0%)	28	32,30
Total	87	100,00

O acompanhamento farmacoterapêutico realizado permitiu o controle e a prevenção de PRFs, alcançados por meio de intervenções farmacêuticas. Todos os pacientes requereram ao menos uma intervenção, variando de uma a 26, com média de 9,36 (DP= 6,97) intervenções por paciente.

Conforme apresentado na Tabela 13, as intervenções farmacêuticas abrangeram principalmente reduções de dose (19,09%), ajustes de horário de administração (18,12%), atividades educativas/orientação (15,21%), retirada de fármacos (10,68%), aumentos de dose (6,47%) e introdução de fármacos (4,53%). Quatro intervenções consistiram na elaboração de materiais educativos para a equipe de saúde e para os pacientes, sendo eles: manual educativo sobre o uso de medicamentos no período pós-TCTH (APÊNDICE B); guia de recomendações sobre o ajuste de dose para pacientes obesos (APÊNDICE C); guia prático para o uso de ciclosporina (APÊNDICE D); guia para prevenção e tratamento de náusea e vômitos induzidos por quimioterápicos (APÊNDICE E). Duas intervenções consistiram na apresentação de aulas para a equipe clínica, solicitadas pela própria equipe, sendo elas: como realizar ajustes de dose para pacientes obesos; interações medicamentosas no TCTH.

Tabela 13 - Intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico. Ribeirão Preto, 2020.

Intervenção farmacêuticas	n	%
Redução de dose	59	19,09
Ajuste de horário de administração	56	18,12
Educação/Orientação	47	15,21
Retirada de fármaco	33	10,68
Aumento de dose	20	6,47
Introdução de fármaco	14	4,53
Confecção de manuais, guias, relatórios e apresentações	11	3,56
Troca de fármaco	11	3,56
Aumento do intervalo entre as doses	9	2,91
Monitorização clínica	8	2,59
Aumento na diluição	6	1,94
Não aumentar/progredir a dose	6	1,94
Redução da taxa de infusão para fármacos IV	5	1,62
Troca de forma farmacêutica (mesmo fármaco e via de administração)	5	1,62
Solicitação de exame laboratorial	4	1,29
Não misturar ou infundir em Y	4	1,29
Troca de via de administração (mesmo fármaco)	4	1,29
Não reduzir a dose	2	0,65
Aumento da taxa de infusão para fármacos IV	2	0,65
Infusão por outro acesso venoso	1	0,32
Redução na diluição	1	0,32
Proteger da luz	1	0,32
Total	309	100,00

A maior parte das intervenções farmacêuticas ocorreram na enfermaria da Unidade de TCTH (n = 278; 89,97%), as demais intervenções foram realizadas no Hospital-Dia (n = 31; 10,3%).

Referente à aceitabilidade destas intervenções, o envolvimento do farmacêutico no cuidado assegurou intervenções relevantes, que foram em sua maioria aceitas: 89,7% aceitas [85,8% (n=265) aceitas sem alterações e 3,9% (n=12) aceitas com alterações], 10,3% não aceitas [7,1% (n=22) não aceitas sem justificativa e 3,2% (n= 10) não aceitas com justificativa] (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Aceitabilidade das intervenções farmacêuticas.

Em relação a gravidade da consequência que poderia ter ocorrido na ausência das intervenções farmacêuticas e ao impacto destas intervenções, nota-se que a maior parte das consequências poderiam ser significantes ou sérias (75,8%) e que as intervenções significantes ou muito significantes representaram 75,4% dos casos (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Gravidade das consequências que poderiam ter ocorrido na ausência do farmacêutico. Ribeirão Preto, 2020.

Gravidade	n	%
Potencialmente letal	0	0,00
Séria	108	35,00
Significante	126	40,80
Menor	8	2,60
Sem consequências*	67	21,70
Total	309	100,00

*Referente especialmente às intervenções educativas/de orientação e confecção de materiais.

Tabela 15 - Classificação do impacto da intervenção farmacêutica. Ribeirão Preto, 2020.

Classificação do impacto da intervenção	n	%
Extremamente significativa	1	0,30
Muito significativa	135	43,70
Significante	98	31,70
Pouco significativa	12	3,90
Insignificante	63	20,40
Prejudicial	0	0,00
Total	309	100,00

Alguns PRFs detectados, as intervenções farmacêuticas sugeridas e a classificação de seus impactos encontram-se expostos a fim de contextualizar as intervenções (Quadro 4).

Quadro 4 - Exemplos de Intervenções Farmacêuticas realizadas e seus impactos. Ribeirão Preto, 2020.

PRF detectado	Intervenção farmacêutica	Classificação do impacto
Paciente em uso de gentamicina 160 mg IV uma vez ao dia, há 14 dias, e queixou para a farmacêutica de zumbido no ouvido.	Informar à equipe que o uso prolongado de gentamicina pode provocar ototoxicidade permanente. Sugerir avaliar a paciente e, se comprovado sinais e sintomas de ototoxicidade, suspender o medicamento.	Extremamente significativa.
Paciente em uso de voriconazol como profilaxia e com prescrição de condicionamento com bussulfano. O voriconazol pode reduzir o clearance do bussulfano em aproximadamente 20%, o que poderá aumentar a toxicidade do quimioterápico.	Sugerir substituir voriconazol por fluconazol (inibidor moderado da CYP3A4) antes do início do bussulfano e retornar o voriconazol após o término do condicionamento.	Muito significativa
Paciente com prescrição de ciprofloxacino VO e sucralfato, com horários de administração próximos. Preparações orais que contêm alumínio, cálcio ou magnésio podem reduzir significativamente a absorção gastrointestinal de quinolonas (redução da biodisponibilidade em até 90%).	Sugerir o aprazamento adequado entre estes medicamentos, pois a quinolona deve ser administrada duas horas antes ou quatro horas após o sucralfato (composto com alumínio).	Muito significativa

Continua

Conclusão

Paciente com diarreia e confirmação de colite neutropênica, evolui com piora da função renal (TFG < 5 mL/min). A dose de metronidazol foi reduzida.	Sugerir manter a dose regular, pois o metronidazol não requer ajuste de dose para alteração da função renal.	Muito significativa
Paciente evolui com piora da função renal, necessitando de diálise. A prescrição dos medicamentos foi mantida.	Sugerir as correções de dose para os medicamentos dialisáveis.	Muito significativa
Prescrito olanzapina comprimido 10 mg duas vezes ao dia para controle de emese.	Sugerir reduzir a dose da olanzapina. A eficácia deste medicamento como antiemético aumenta pouco com o aumento de dose. A dose de 10 mg/dia possui eficácia similar, como menor sedação.	Significativa
A prescrição de voriconazol estava duplicada, sendo: 1 comprimido de 200 mg às 8 e às 20 horas e 1 comprimido de 200 mg às 10 e às 22 horas.	Sugerir o cancelamento da prescrição com horário das 8 e 20 horas e manter apenas a prescrição das 10 e 22 horas (menor interação com alimentos).	Significativa
Paciente com prescrição de alisaprida e de bromoprida para controle emético.	Sugerir a manutenção de apenas um antagonista dopaminérgico na prescrição. Por compartilharem do mesmo mecanismo de ação, o benefício como antiemético será pequeno, mas os efeitos adversos somados.	Significativa

CYP3A4 - Citocromo P450 3A4; IV: Intravenoso; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; VO: Via Oral.

5.5 Adesão e conhecimento sobre a farmacoterapia

No total, 28 pacientes do grupo intervenção foram acompanhados no Hospital-Dia. Tal amostra exclui os participantes que apresentaram desfechos que impossibilitaram a alta antes do pós-TCTH imediato ou que precisaram de reinternação pouco após a alta (ex.: mortalidade, falha de enxertia primária, infecções prolongadas, DECH grave).

Neste período, foram realizadas 131 consultas farmacêuticas no Hospital-Dia, variando de uma a sete consultas por paciente. Em média, cada paciente passou por 4,68 consultas (DP = 1,91) durante o pós-TCTH imediato.

Uma paciente não foi acompanhada, pois foi reinternada logo após a primeira consulta farmacêutica, internação esta que se estendeu durante todo o pós-TCTH imediato. Portanto, 27 pacientes puderam ser comparados em relação às alterações no nível de conhecimento e na adesão entre a primeira e a última consulta farmacêutica.

A diferença entre no nível de conhecimento sobre a farmacoterapia prescrita na primeira e na última consulta, conforme o instrumento *MedTake*, pôde ser estatisticamente evidenciada (Tabela 16).

Tabela 16 - Conhecimento do paciente sobre a farmacoterapia no início e no fim do acompanhamento farmacoterapêutico, conforme o *MedTake*. Ribeirão Preto, 2020.

Conhecimento (%)	Número de pacientes*	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor <i>p</i> **
Primeira consulta	27	86,46	7,64	87,5	71,9	96,4	0,0001
Última consulta	27	98,35	3,63	100	85,7	100	

*Considerando pacientes que participaram de ao menos duas consultas farmacêuticas no Hospital Dia; **Valor *de p* referente ao teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas; % - porcentagem; DP - Desvio Padrão da média

Nota-se diferença na classificação de adesão entre a primeira e a última consulta, conforme o questionário *BMQ* (Tabela 17). Há evidências de melhoria na adesão com o acompanhamento farmacoterapêutico (Quadro 5).

Tabela 17 - Classificação da adesão ao tratamento farmacológica no início e no fim do acompanhamento farmacoterapêutico, conforme o *BMQ*. Ribeirão Preto, 2020.

Classificação de adesão	Primeira consulta		Última consulta	
	n	%	n	%
Aderente	0	0,00	0	0,00
Provável adesão	11	40,70	19	70,40
Provável baixa adesão	12	44,40	6	22,20
Baixa adesão	4	14,80	2	7,40
Total	27	99,90	27	100,00

Quadro 5 - Relação entre as classificações de adesão no início e no fim do acompanhamento farmacoterapêutico. Ribeirão Preto, 2020.

		Adesão Final		Valor <i>p</i> *
		Aderente ou provável aderente	Não aderente ou provável não aderente	
Adesão Inicial	Aderente ou provável aderente	10 (37,04%)	1 (3,70%)	0,0115
	Não aderente ou provável não aderente	9 (33,33%)	7 (25,93%)	

*Valor de *p* referente ao teste de simetria *McNemar*

Ao término do acompanhamento farmacoterapêutico, não foram obtidas evidências de que pacientes com valores mais elevados de conhecimento eram também os mais aderentes ao tratamento (Tabela 18). Ressalta-se que o nível de conhecimento obtido pelos pacientes ao término do estudo foi elevado tanto nos pacientes aderentes, quanto nos pacientes não aderentes.

Tabela 18 - Distribuição do conhecimento dos pacientes em relação à classificação de adesão. Ribeirão Preto, 2020.

Classificação de adesão	n	Média de conhecimento	DP	Mínimo	Máximo	Valor <i>p</i>*
Aderente ou provável aderente	19	99,17	1,47	95,5	100	0,438
Não aderente ou provável não aderente	8	96,39	6,10	85,7	100	

*Valor de *p* referente ao teste não paramétrico de *Wilcoxon* para amostras independentes.

5.6 Desfechos do TCTH

A frequência dos desfechos analisados e as comparações entre os grupos do estudo encontram-se detalhados nas tabelas 19 e 20. Não há evidências de diferenças em relação a nenhum dos desfechos em análise.

Tabela 19 - Comparação entre os grupos do estudo em relação aos desfechos analisados. Ribeirão Preto, 2020.

Desfechos	Grupo intervenção			Grupo controle			Valor <i>p</i>****
	n	Total considerado	%	n	Total considerado	%	
Mortalidade relacionada ao TCTH	4	33	12,1	4	28	14,3	0,8029
Falha de enxertia primária	3	33	9,09	1	27*	3,7	0,4053
Número de reinternações**							
Nenhuma	12	28	42,9	14	24	58,3	0,5006
Uma	10	28	35,7	7	24	29,2	
Duas ou mais	6	28	21,4	3	24	12,5	
DECH***							
Ausente	22	30	73,3	16	25	64	0,1619
Grau I	3	30	10	6	25	24	
Grau II	2	30	6,67	0	25	0	
Grau III	1	30	3,33	3	25	3	
Grau IV	2	30	6,67	0	25	0	

*Um paciente não foi considerado pois faleceu antes do período de enxertia; **Considerou-se apenas pacientes que receberam alta após a primeira internação; ***Considerou-se apenas os pacientes que não tiveram falha de enxertia primária; ****Valor de *p* referente ao teste exato de *Fisher*; TCTH - Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas; DECH - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

Tabela 20 - Comparação entre os grupos do estudo em relação ao tempo de enxertia e ao tempo de internação. Ribeirão Preto, 2020.

Desfechos	Grupo	n	Média	DP	Mínimo	Máximo	Valor p***
Tempo para enxertia (dias)*	Intervenção	30	20	6,11	11	40	0,6803
	Controle	26	20,19	4,76	12	30	
**Tempo de internação (dias)	Intervenção	33	39,18	14,42	22	78	0,6956
	Controle	28	38,18	9,27	25	65	

*Considerando apenas os pacientes que não tiveram falha de enxertia primária; **Desconsiderando reinternações; *** Valor de p referente ao teste não paramétrico de *Wilcoxon* para amostras independentes; DP - Desvio Padrão da média.

O desfecho DECH também foi analisado em relação à presença (GI: 26,67%, n = 8; GC: 36%, n = 9) ou ausência da doença (GI: 73,33%, n = 22; GC: 64%, n = 16), sendo que mesmo com o agrupamento, não há evidências de diferença entre os grupos ($p = 0,4558$).

Os desfechos foram investigados em relação ao número de intervenções realizadas por paciente no GI. Não há evidências de que o número de intervenções farmacêuticas seja maior em pacientes com mais comorbidades ($Rô = 0,227$; valor $p = 0,203$), que levaram um maior tempo para enxertar ($Rô = 0,036$; valor $p = 0,852$) ou mais velhos ($Rô = 0,100$; valor $p = 0,579$). Entretanto, há evidências de que o número de intervenções aumenta conforme aumentam os dias de internação ($Rô = 0,579$; valor $p < 0,001$) e o número de medicamentos prescritos ($Rô = 0,657$; valor $p < 0,001$).

Também não foram obtidas evidências de que os pacientes que apresentaram mortalidade relacionada ao transplante necessitaram de um número maior de intervenções (Poisson = 0,829; valor $p = 0,363$). De modo contrário, os participantes que apresentaram falha de enxertia (Poisson = 6,565; valor $p = 0,010$), DECH (Poisson = 13,95; valor $p < 0,001$) e um maior número de reinternações necessitaram de mais intervenções farmacêuticas (Poisson = 35,98; valor $p < 0,001$) (Tabela 21).

Tabela 21 - Comparação entre as médias dos desfechos do TCTH em relação ao número de intervenções. Ribeirão Preto, 2020.

Desfecho		Média de intervenções	DP	IC 95%	Poisson	Valor p	Diferença entre as médias	IC 95%
Mortalidade	Sim	10,75	3,3	5,49; 16	0,829	0,363	1,57	-1,82; 4,97
	Não	9,17	7,35	6,37; 11,97				
Falha de enxertia	Sim	14,67	6,65	-1,87; 31,21	6,565	0,01	5,83	1,37; 10,29
	Não	8,83	6,88	6,26; 11,40				
DECH	Sim	12,62	7,33	-1,87; 31,21	13,95	<0,001	5,17	2,46; 7,88
	Não	7,45	6,33	4,65; 10,26				
Número de reinternações	0	5,08	4,37	2,30; 7,87			-5,62	-8,54; -2,69
	1	10,7	8,37	4,71; 16,69	35,98	<0,001	-7,58	-11,39; -3,77
	2 ou >	12,67	6,5	5,84; 19,49			-1,97	-6,24; 2,30

*Diferença entre as médias de nenhuma em relação a uma intervenção; **Diferença entre as médias de nenhuma em relação a duas ou mais intervenções; ***Diferença entre as médias de uma em relação a duas ou mais intervenções.

Discussão

6. DISCUSSÃO

6.1 Revisão Sistemática da Literatura

A literatura científica tem conseguido salientar a importância do farmacêutico clínico atuando no cenário da oncologia e da hematologia (DELPEUCH et al., 2015; FARIAS et al., 2016; HOLLE et al., 2017; LEVEQUE; DELPEUCH; GOURIEUX, 2014; RUDER et al., 2011). Entretanto, esta revisão sistemática não obteve uma quantidade robusta de publicações que abordem o papel deste profissional de saúde especificamente no TCTH e a maior parte dos artigos incluídos apresentaram qualidade média ou ruim. Conforme esperado, o escore de qualidade acompanhou o delineamento metodológico e o nível de evidência dos estudos, sendo o ensaio clínico randomizado o de maior qualidade, seguido pelo estudo quase-experimental e pelas coortes, os artigos descritivos receberam uma pontuação menor. Optou-se pelo delineamento experimental nesta pesquisa na tentativa de estabelecer um maior rigor metodológico e um maior nível de evidência.

A natureza complexa e multiprofissional do cuidado ao paciente de TCTH é outro fator que justifica a menor qualidade dos estudos nesta área. Associar o padrão-ouro dos desfechos clínicos do TCTH (mortalidade relacionada ao transplante, recidiva da doença de base, duração da internação ou presença e estágio de DECH) à uma única intervenção, como a atuação do farmacêutico clínico na equipe multiprofissional, torna-se um desafio (MERTEN et al., 2013). O sucesso destes desfechos é produto do empenho de toda a equipe, trabalhando de forma integrada e coesa, centrada no paciente. Este é o motivo pelo qual seis dentre as sete pesquisas discutidas nesta revisão optaram por avaliar desfechos clínicos secundários (manutenção do nível sérico de imunossuppressores, adesão ao tratamento, número e impacto das intervenções farmacêuticas) ou desfechos econômicos e humanísticos, os quais podem ser impactados positivamente pela farmácia clínica e são mais simples de mensurar. Este achado contribuiu para o estabelecimento de quais desfechos seriam analisados na presente pesquisa.

O fato da maioria dos artigos incluídos na revisão terem sido publicados nos últimos sete anos condiz com a expansão do cuidado farmacêutico, especialmente à medida em que a população envelhece (CARTER, 2016; GUBBINS et al., 2014). Atualmente há um esforço mundial para tornar o currículo dos cursos de farmácia mais voltados para a prática clínica, embasados no cuidado multiprofissional centrado no paciente e em práticas baseadas em evidência. A amplificação dos programas de residência em farmácia clínica também se tornou um recurso importante para a formação deste profissional (CARTER, 2016; NUNES-DA-

CUNHA et al., 2018). No TCTH a necessidade de farmacêuticos clínicos é notória, uma vez esta modalidade terapêutica por si só já complexa, está sendo realizada em pacientes com idade cada vez mais avançada e com presença de outras comorbidades, o que favorece a utilização de um número ainda maior de medicamentos (KOMANDURI, 2013).

Outro achado que pode ser destacado é o número de artigos desenvolvidos na América do Norte, fato justificável por tal local ser o berço da farmácia clínica e por esta área de atuação do farmacêutico estar bem estabelecida, com uma formação sólida dentro das universidades (CARTER, 2016; NUNES-DA-CUNHA et al., 2018).

Apesar do reduzido número de artigos debatendo o tema em análise e do fraco nível de evidência oferecido por boa parte deles, os resultados foram unânimes em comprovar o impacto positivo do farmacêutico contribuindo para a prática clínica no TCTH.

Os serviços farmacêuticos clínicos descritos na literatura propiciaram o controle e a prevenção de PRFs, a adequação do nível sérico de imunossupressores, a melhora do status clínico e nutricional dos pacientes, facilitaram a adesão ao tratamento e trouxeram ganhos econômicos ao sistema de saúde. Os serviços clínicos realizados pelo farmacêutico mostraram-se uma ferramenta útil tanto na enfermaria, durante o pré e o pós-TCTH, quanto no ambulatório, ao longo do pós-TCTH imediato e tardio. Ademais, o farmacêutico contribuiu para o sucesso desta modalidade terapêutica em diferentes faixas etárias, revelando-se vantajoso inclusive na pediatria.

No estudo de Corrêa e colaboradores (2016), o farmacêutico implementou o acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes do ambulatório de TCTH alogênico, tomando como base o método Dáder. Este modelo de prática permitiu a identificação de PRFs, o estabelecimento de metas terapêuticas e a elaboração de estratégias para alcançá-las, envolvendo discussões com a equipe clínica, intervenções e atividades de educação sobre a farmacoterapia. Como indicador de efetividade, os pesquisadores optaram por avaliar a manutenção do nível sérico dos imunossupressores na faixa terapêutica. A presença do farmacêutico na equipe multiprofissional contribuiu para que os pacientes tivessem um maior sucesso na obtenção das metas terapêuticas em relação ao uso de imunossupressores.

As pesquisas de Chieng e colaboradores (2013) e Ho e colaboradores (2013) também abrangeram pacientes ambulatoriais de TCTH alogênico. Na primeira, o farmacêutico conduzia entrevistas de revisão da farmacoterapia e conciliação medicamentosa, detectava e resolvia PRFs e monitorava a adesão. Na segunda, os serviços clínicos compreendiam a identificação e resolução de PRFs e a educação aos pacientes sobre a farmacoterapia, mas o foco principal do estudo era a conciliação medicamentosa. Da mesma forma, Taylor e

colaboradores (1999) estudaram a contribuição do farmacêutico na percepção e resolução de PRFs, porém englobou o transplante autólogo e alogênico. Estes três trabalhos produziram resultados que corroboram o auxílio dos serviços clínicos do farmacêutico na melhoria do gerenciamento da farmacoterapia e na segurança do paciente na perspectiva do pós-TCTH imediato.

O artigo de Mousavi e colaboradores (2013) verificou a aplicabilidade do farmacêutico clínico na enfermaria de TCTH fornecendo suporte nutricional parenteral, de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. Esta atividade melhorou significativamente o estado nutricional e os resultados clínicos dos pacientes. Também na enfermaria de TCTH, Prot-Labarthe e colaboradores (2008) avaliaram o número de PRFs identificados e resolvidos por meio de intervenções farmacêuticas. O envolvimento do farmacêutico no cuidado proporcionou intervenções clinicamente relevantes, que foram em sua maioria aceitas sem modificações.

O objetivo dos pesquisadores Alexander e colaboradores (2016) diferiu dos outros artigos incluídos na revisão, uma vez que optaram por investigar o impacto humanístico e econômico do envolvimento do farmacêutico no cuidado dos pacientes de TCTH. Na instituição em que a pesquisa em questão foi executada, o paciente pagava tarifas por serviços clínicos prestados pelo farmacêutico, desta forma, os pesquisadores utilizaram dados prévios de faturamento e de economia de tempo dos médicos para estimar o impacto econômico. Os farmacêuticos mostraram-se valiosos no cuidado de pacientes submetidos ao TCTH, pois seus cuidados se traduziram em aumento de rendimentos, além de redução do tempo de atuação do médico.

A contribuição do farmacêutico clínico também foi reconhecida pela perspectiva dos pacientes e da equipe de TCTH. Para avaliar o impacto humanístico da atuação do farmacêutico, Alexander e colaboradores (2016) elaboraram, validaram e aplicaram um questionário sobre as expectativas, experiências e percepções de valor do trabalho do farmacêutico clínico do TCTH. Tanto os pacientes quanto os membros da equipe tiveram uma taxa de resposta positiva de 80% para a maioria dos itens pesquisados. Ho e colaboradores (2013) também conduziram uma pesquisa de satisfação para pacientes e profissionais de saúde, cujas respostas apoiaram a inclusão do farmacêutico como parte da equipe multidisciplinar de TCTH. A elevada taxa de aceitabilidade das intervenções também foi um achado que suporta o apoio da equipe e dos pacientes ao farmacêutico clínico. Na publicação de Prot-Labarthe e colaboradores (2008) o índice de aceitabilidade foi de 93,2%, Taylor e colaboradores (1999) obtiveram uma aceitabilidade de 81%.

Esta revisão sistemática pode demonstrar que a inclusão do farmacêutico clínico na equipe de TCTH reverte-se em resultados farmacoterapêuticos efetivos, independentemente do tipo de transplante, da idade do receptor ou do local de atuação (enfermaria ou ambulatório). Entretanto, estudos mais robustos e de melhor delineados são necessários para realçar o impacto positivo, o que motivou a realização da presente pesquisa.

A principal limitação da revisão sistemática consiste no fato de que a estratégia de busca não abrangeu a literatura cinza. Desta forma, produções não publicadas em forma de artigo científico não foram incluídas. Além disso, esta revisão pode subestimar a real atuação do farmacêutico clínico no TCTH, pois muitos profissionais não publicam os resultados de seus trabalhos. Um questionário aplicado em farmacêuticos clínicos membros da *American College of Clinical Pharmacy* revelou que apenas 19% dos respondentes já apresentaram ou publicaram resultados de seus trabalhos sobre o gerenciamento da farmacoterapia em oncologia, apesar de 42% terem mensurado os desfechos (HOLLE et al., 2017). Os farmacêuticos clínicos precisam ser estimulados a documentar e divulgar tais resultados, de modo a criar uma demanda e encorajar a expansão do cuidado farmacêutico para outras instituições.

6.2 Características da população de estudo

Historicamente, o TCTH tem sido realizado em pacientes mais jovens e com boas condições de saúde. O transplante é há muitos anos um tratamento curativo importante para crianças e jovens com neoplasias hematológicas de alto risco, tumores sólidos e cada vez mais, doenças não-malignas. Ademais, as neoplasias hematológicas estão entre os cânceres mais comuns na população infanto-juvenil e em adultos jovens, o que faz destas faixas etárias as mais prevalentes no TCTH, conforme pôde ser observado também neste estudo. Na América Latina, a média de idade dos pacientes que realizaram TCTH alogênico é de 30 anos, dado compatível com os achados do presente estudo (CASTRO JR.; GREGANIN; BRUNETTO, 2003; CHOW et al., 2016).

Considerando o risco-benefício, os idosos não eram considerados candidatos ao TCTH pela maior chance de morbimortalidade. Nos últimos anos, o desenvolvimento de regimes de condicionamento de intensidade reduzida, os métodos de tipagem HLA mais precisos e as melhorias nos cuidados de suporte ampliaram a aplicação do TCTH em adultos mais velhos e em idosos. Desta forma, a viabilidade do TCTH em adultos com mais de 50 anos de idade e

mesmo com mais de 65 anos vem sendo detalhada em vários estudos (MUFLY et al., 2017; ZUCKERMAN, 2017).

Grande parte das neoplasias hematológicas são diagnosticadas em uma idade mediana superior a 65 anos. Assim, o seguimento rigoroso dos critérios de exclusão de idade cronológica faz com que muitos pacientes com essas neoplasias não recebam um tratamento que poderia resultar em maior sobrevida ou na única opção curativa (SUREDA et al., 2015). Embora os pacientes idosos tenham maior probabilidade de enfrentar desfechos ruins, esse risco deve ser considerado e equilibrado por meio de uma avaliação geriátrica abrangente. Pacientes com a mesma idade podem apresentar características fisiológicas opostas, com níveis de fragilidade distintos e, consequentemente, respostas ao tratamento diferentes. Desta forma, recomenda-se considerar a idade biológica dos pacientes para avaliar a indicação de TCTH (MUFLY et al., 2017).

Contudo, no Brasil a legislação determina que o TCTH alogênico aparentado mieloablativo não seja realizado em receptores com idade superior a 65 anos e que o não mieloablativo não seja efetuado em receptores com idade superior a 70 anos. Já o TCTH alogênico não-aparentado não é uma opção para receptores com idade superior a 60 anos (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Estas restrições favorecem o perfil etário obtido neste trabalho, com uma baixa prevalência de adultos mais velhos e nenhum idoso. A quantidade maior de crianças, adolescentes e adultos jovens na amostra parece refletir também na maior prevalência de indivíduos solteiros.

A amostra foi proporcional em relação ao sexo, sendo que cerca de metade dos pacientes eram do sexo masculino. Esta proporcionalidade foi semelhante à encontrada em outros centros transplantadores do Brasil e na literatura internacional (CHIENG et al., 2013; CORRÊA et al., 2016; MOUSAVI et al., 2013; PROT-LABARTHE et al., 2008; ABREU et al., 2012; MASTROPIETRO et al., 2010).

Poucos trabalhos científicos descrevem a etnia dos indivíduos submetidos ao TCTH. No único estudo brasileiro encontrado que apresentava tal dado também houve predominância de pacientes brancos (87,9%) (SILVA, 2016). A etnia é um fator importante quando o paciente necessita encontrar um doador não aparentado, uma vez a histocompatibilidade é uma característica herdada e mais facilmente compartilhadas entre indivíduos da mesma etnia. Em populações muito miscigenadas, como é o caso da brasileira, a busca torna-se ainda mais difícil. Alguns pacientes podem não estar competindo por um doador compatível em igualdade de condições simplesmente porque possuem um tipo HLA raro ou uma variação

alélica HLA característica de grupos raciais sub-representados nos registros de doadores (BICALHO, 2010).

Bicalho e colaboradores (2002) verificaram que, entre 1600 doadores cadastrados em um banco de medula óssea residentes no município de Curitiba, 73,9% se auto definiram como caucasianos, 20,81% como negroides (englobando negros, mulatos e cafuzos) e 0,81% como orientais. Estas informações suportam a prevalência étnica de receptores obtida neste estudo, com grande predominância de pacientes autodeclarados brancos, uma pequena prevalência de negroides e nenhum oriental. É importante ressaltar a necessidade conhecer as características dos diferentes grupos étnicos que compõem a população brasileira, a fim de melhorar o repasse de informações e esclarecimentos sobre a doação de células-tronco para despertar o interesse e captar potenciais doadores com diferentes etnias (WATANABE et al., 2010).

Quanto à escolaridade, o estudo obteve um alto índice de alfabetização, sendo que nenhum paciente adulto referiu não ser alfabetizado. Uma porcentagem significativa dos participantes adultos possuía escolaridade referente ao ensino médio completo ou mais (60,97%). Este valor supera a escolaridade da população brasileira em geral, na qual a proporção de pessoas de 25 anos ou mais que finalizaram a educação básica obrigatória, isto é, concluíram ao menos o ensino médio, era de 47,4% no ano de 2018 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018). Contudo, devemos considerar que uma porcentagem expressiva da população adulta do presente estudo ainda possuía baixa escolaridade, referente ao ensino fundamental incompleto (21,95%).

Conhecer o nível educacional é fundamental no atendimento em saúde, uma vez que a baixa escolaridade é um obstáculo para que o paciente tenha um conhecimento pleno a respeito das orientações fornecidas pela equipe de saúde. A falta de instrução representa uma barreira para a concretização do autocuidado, pois influencia de forma negativa a conscientização de que cada indivíduo é um agente promotor de saúde para si mesmo e para a comunidade (CARVALHO et al., 2018). A alta hospitalar pós-TCTH representa o momento em que o paciente passa a ser responsável pela continuidade do cuidado em seu domicílio. É importante que a equipe de saúde saiba triar aqueles que necessitam de mais ênfase nas atividades de educação em saúde para assimilar e apropriar-se das orientações recebidas (ZATONI, 2016). A escolaridade pode ser um indício desta dificuldade.

O papel de educador sobre medicamentos cabe principalmente ao farmacêutico clínico, que dispõe de tempo e habilidade para exercer esta importante atividade. Este profissional pode contribuir ainda mais no cuidado aos pacientes com baixa escolaridade,

fornecendo informações de qualidade sobre o tratamento prescrito, aspecto impactante na adesão à farmacoterapia, na melhora dos resultados do tratamento e na redução de eventos adversos. Com o objetivo de facilitar a interpretação das instruções sobre a utilização de medicamentos, o farmacêutico dispõe de recursos pedagógicos complementares à orientação verbal, como pictogramas, organizadores de medicamentos, cartilhas, vídeos, manuais e jogos educativos (GALATO et al., 2006). Neste trabalho a pesquisadora lançou mão de pictogramas, organizadores de medicamentos e de manuais para orientar os pacientes pós-TCTH (ZANETTI; PEREIRA, 2020).

Sobre a situação profissional, percebeu-se um equilíbrio entre pacientes que se encontravam inseridos no mercado de trabalho ou tinham outra fonte de renda antes do transplante e aqueles que não exerciam nenhuma atividade remunerada (estudantes e trabalhadores do lar). A renda familiar per capita média obtida no estudo ficou abaixo da média brasileira no ano de 2018, que era de R\$ 1.373,00 segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018), indicando a prevalência de uma população de baixa renda.

Há evidências na literatura científica de que os pacientes de TCTH em condições de pobreza apresentam maior depreciação da qualidade de vida, do ajustamento psicológico, do sentimento de competência e até mesmo uma maior dificuldade recuperação da saúde e um aumento nos riscos inerentes ao procedimento. É necessário considerar os recursos materiais que os pacientes dispõem para sua sustentação econômica durante e após o transplante. As condições sanitárias gerais após a alta hospitalar, a higiene, a alimentação, o transporte, o acesso aos cuidados em saúde e aos medicamentos são fatores que influenciam no resultado final do tratamento (ABREU et al., 2012; MASTROPIETRO et al., 2010; SILLA et al., 2009).

Deve-se ponderar também que após o TCTH os pacientes têm uma maior dificuldade de se reinserir no mercado de trabalho, especialmente em empregos prévios que exigiam esforço físico vigoroso e exposição solar regular, contraindicados no pós-transplante. As crianças e adolescentes também apresentam dificuldades no retorno as suas atividades escolares e sociais. Para os familiares, o transplante demanda intensa dedicação e colaboração, de modo que eles também precisam alterar a sua rotina, os seus empregos ou até mudar-se temporariamente para o município em que a Unidade de TCTH se localiza. De forma geral, o TCTH incrementará a vulnerabilidade familiar, potencializando situações de crise e exigindo ressignificações nos papéis sociais dos membros da família (MASTROPIETRO et al., 2010).

Na tentativa de melhorar este cenário, a equipe de saúde precisa monitorar continuamente as possibilidades e limitações de cada sistema familiar. O assistente social possui uma importância particular neste sentido, bem como o psicólogo e o terapeuta ocupacional, que oferecem suporte no processo de ajustamento no delicado período pós-TCTH. A comunidade em que o paciente se insere também contribui quando se mobiliza para de angariar investimentos e construir uma rede de apoio social. O farmacêutico, por sua vez, pode assegurar o acesso aos medicamentos e colaborar na educação em saúde para o autocuidado (DIAS et al., 2012; MASTROPIETRO et al., 2010).

De modo geral, os grupos intervenção e controle histórico mostraram-se bastante similares nas características sociodemográficas, o que nos permite realizar comparações com maior confiabilidade.

A variabilidade encontrada no tipo de problema de saúde que motivou o TCTH (doença de base) era esperada, pois cada vez mais esta modalidade terapêutica tem se firmado como uma estratégia aplicável à diversas doenças, malignas e não malignas e até mesmo a doenças não-hematológicas. Desde os primeiros transplantes realizados, grandes mudanças ocorreram na prática clínica, suportadas pelo desenvolvimento científico e tecnológico. Atualmente, existem mais de 100 doenças para as quais o TCTH pode ser uma opção de tratamento. Ademais, novas estratégias baseadas em células-tronco do cordão umbilical e de sangue periférico ou doadores haploidênticos expandiram significativamente a acessibilidade ao transplante alogênico (SUREDA et al., 2015).

Há alguns anos, a presença de comorbidades também representava uma importante limitação para o procedimento. Contudo, a introdução de regimes de condicionamento de intensidade reduzida possibilitou a indicação de TCTH para pacientes com comorbidades relevantes (SUREDA et al., 2015). Isto pôde ser confirmado no estudo, uma vez que há pacientes na amostra com até cinco comorbidades. As mais prevalentes foram HAS, dislipidemia e DM2, acompanhando a tendência da população em geral. No Brasil, as doenças crônicas não transmissíveis se constituem como o problema de saúde de maior magnitude, segundo dados do *Global Burden of Disease Study 2015* (MALTA et al., 2017). A Pesquisa Nacional de Saúde, realizada no ano de 2013, identificou que 45% da população adulta brasileira referiu ter pelo menos uma doença crônica não transmissível, sendo que HAS e DM2 estão entre as mais frequentes (MALTA et al., 2015). O farmacêutico clínico possui conhecimento sobre o manejo das doenças crônicas mais prevalentes e pode auxiliar a equipe na conciliação dos medicamentos necessários para o TCTH com os medicamentos de uso crônico (CLEMMONS et al., 2018).

Apesar de haver na população do estudo pacientes com elevado número de comorbidades, a média obtida por paciente é pequena, o que pode ser justificado pela alta prevalência de crianças, jovens e adultos jovens na amostra.

Em relação ao tipo de TCTH, os resultados obtidos, especialmente no GI, acompanham as tendências mundiais. Tem-se observado um aumento no uso de doadores não aparentados e haploidênticos no TCTH alogênico, expansão motivada especialmente pelo desenvolvimento de melhores estratégias imunossupressoras. O aumento no uso de doadores haploidênticos foi ainda mais expressivo nos últimos anos, uma vez que se mostrou uma opção segura e eficaz quando um doador compatível não está disponível ou quando é necessário transplantar o paciente mais rapidamente (PASSWEG et al., 2017; YANG et al., 2019). No GC houve um predomínio maior na realização de transplantes aparentados, mas que não pôde ser estatisticamente comprovado pela análise multivariada.

Em relação a fontes das células-tronco, ainda se percebe uma prevalência de células de medula óssea, especialmente no GC. Contudo, a prevalência de uso de sangue periférico é expressiva. Na Europa, o uso de sangue periférico como fonte de células-tronco já ultrapassou o uso de medula (PASSWEG et al., 2017). A expansão dos transplantes haploidênticos implicou na redução do uso de sangue do cordão umbilical como fonte para doadores não aparentados, em função da principal desvantagem que esta fonte representa: a lentidão da enxertia e consequente aumento na exposição do paciente ao risco de infecções. A pequena prevalência de transplantes de cordão obtida no estudo reflete esta situação.

O relativo equilíbrio na distribuição do total de transplantes realizados no período de coleta de dados em relação ao tipo de doador e à fonte das células demonstra que todas as formas de transplantar são importantes e que cada paciente deve ser avaliado individualmente pela equipe clínica, pesando os riscos e os benefícios de cada escolha.

6.3 Problemas Relacionados à Farmacoterapia e Intervenções Farmacêuticas

Os PRFs aumentam a morbimortalidade dos pacientes submetidos ao TCTH, procedimento que por si só já é associado a diversas possibilidades de complicações (GLOTZBECKER et al., 2012). Os problemas são potencialmente previsíveis e evitáveis e podem estar associados a necessidade de indicação de um tratamento, efetividade dos medicamentos, segurança e adesão à terapia medicamentosa. Neste estudo, cerca de metade dos PRFs encontrados eram relacionados à segurança da terapia farmacológica, englobando

interações medicamentosas e farmacêuticas, reações adversas, sobredoses e monitorizações clínicas não realizadas.

A exposição aos esquemas farmacológicos numerosos e complexos empregados no transplante, contendo medicamentos com índices terapêuticos estreitos e perfis de alta toxicidade, elevam o potencial de ocorrência de interações medicamentosas e de reações adversas (VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019), o que justifica o predomínio obtido no presente estudo (36,8% interações medicamentosas; 18% reações adversas; 9,6% interações fármaco-alimento).

As interações medicamentosas são definidas como alterações no efeito de um fármaco devido ao uso recente ou simultâneo de um outro fármaco, diluente ou alimento. A combinação resulta na modificação da atividade do fármaco afetado, aumentando ou reduzindo a ação farmacológica, o que pode acarretar toxicidade ou falha terapêutica. Deve-se mencionar que existem também interações medicamentosas desejáveis, que trazem benefícios terapêuticos como redução de reações adversas, aumento na duração do efeito, incremento na eficácia, entre outros. Portanto, é preciso saber triar quais reações são indesejáveis e relevantes na prática clínica, que precisam ser identificadas e manejadas (LIMA; CASSIANI, 2009).

Em geral, as interações medicamentosas podem ser categorizadas como: farmacodinâmicas (competição por receptores específicos ou interferência indireta nos sistemas fisiológicos), farmacocinéticas (alteração na taxa ou extensão da absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação) ou farmacêuticas (incompatibilidade resultante de reações físico-químicas entre medicamentos, diluentes ou materiais) (CARRERAS et al., 2019).

A combinação de múltiplos medicamentos de classes terapêuticas distintas eleva o potencial de interações medicamentosas no TCTH. O risco de interações clinicamente significativas é amplificado pelas frequentes comorbidades e regulares complicações nesta população de pacientes, como os problemas renais e hepáticos, o estado nutricional deficiente e a alteração nas proteínas plasmáticas (CARRERAS et al., 2019). Como os pacientes de TCTH são mais suscetíveis à ocorrência de interações e aos seus efeitos, pesquisadores Universidade da Flórida sugerem que os medicamentos a serem incluídos nos protocolos e prescritos durante o TCTH devem ser analisados quanto ao seu potencial interativo com os outros medicamentos em uso (LEATHER, 2004; VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019).

A equipe de saúde deve estar atenta aos sintomas apresentados pelos pacientes, considerando sempre uma possível correlação com a ocorrência de interações

medicamentosas e efeitos adversos. Também é importante conhecer o manejo a ser adotado para reduzir esses efeitos e evitar que o paciente seja prejudicado (VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019). A literatura médica que descreve e orienta o manejo das interações medicamento-medimento, medicamento-alimento e das interações farmacêuticas é muitas vezes difícil de interpretar, em virtude das grandes disparidades na definição das respostas às interações e da severa variação entre os indivíduos, justificada por fatores genéticos e particularidades clínicas. A interpretação torna-se ainda mais difícil quando consideramos que nem todas as interações são clinicamente significativas, embora possam ser reconhecidas na teoria (GLOTZBECKER et al., 2012).

Uma pesquisa de análise de prontuários da unidade de TCTH de um centro de referência em oncologia do Rio de Janeiro relatou a falta de informações sobre possíveis interações, bem como a falta de associação de sintomas e toxicidades com as interações ou com reações adversas à medicamentos específicos. Em muitos casos, a toxicidade foi descrita, mas sem o conhecimento de qual fármaco estava relacionada a ela. Eles também enfatizaram a ausência de um farmacêutico clínico no setor (VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019). O farmacêutico clínico é um profissional perfeitamente adequado para apoiar outros membros da equipe na gestão de interações medicamentosas e reações adversas (MERTEN et al., 2013), o que pôde ser comprovado pela quantidade de PRFs envolvendo interações clinicamente significantes e reações adversas encontrados e manejados pelo farmacêutico neste estudo.

As interações medicamentosas mais relevantes no TCTH são interações farmacocinéticas envolvendo as enzimas responsáveis pelas reações de fase I e II do metabolismo hepático, com destaque para as famílias do citocromo P450. A inibição de tais enzimas poderá culminar em efeitos tóxicos de outros fármacos, enquanto a indução poderá acarretar inefetividade terapêutica. Alguns medicamentos frequentemente utilizados no TCTH e envolvidos nestas interações incluem os imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus e sirolimus – substratos do CYP3A4 e da glicoproteína P), antifúngicos azólicos (voriconazol, itraconazol, fluconazol - inibidores do CYP3A4 e da glicoproteína P), antiepilépticos (fenitoína, lamotrigina - indutores do CYP3A4), metronidazol (inibidor do CYP3A4), bussulfano (substrato da glutathione-S-transferase e do CYP3A4), inibidores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol - inibidores do CYP3A4 e CYP2C19), ciclofosfamida (substrato de diversos citocromos), apreptanto (inibidor da CYP3A4) e ciprofloxacina (inibidor do CYP3A4) (GLOTZBECKER et al., 2012; GUASTALDI et al., 2011).

Outra interação farmacocinética relevante no TCTH envolve a redução da absorção de fluoroquinolonas orais (ciprofloxacino, levofloxacino) pela co-administração de produtos contendo cátions divalentes (alumínio, cálcio, magnésio e ferro), como sucralfato, óxido de magnésio, hidróxidos de alumínio e magnésio, polivitamínicos ou mesmo alimentos. O voriconazol oral também tem a sua absorção prejudicada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal, com redução da biodisponibilidade em até 22% (GLOTZBECKER et al., 2012). É importante enfatizar a relevância de ajustar protocolos terapêuticos para minimizar a possibilidade de redução dos efeitos dos anti-infecciosos devido a interações, o que aumentaria ainda mais os riscos de um tratamento extremamente delicado e sujeito a muitas complicações infecciosas (VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019).

Os fármacos com índices terapêuticos estreitos são mais susceptíveis a participarem de interações clinicamente relevantes. Alguns medicamentos com esta característica rotineiramente aplicados no TCTH são os aminoglicosídeos (gentamicina, ampicilina), a ciclosporina, o tacrolimus, a vancomicina, o bussulfano, a fenitoína, e o metotrexato (CARRERAS et al., 2019; GUASTALDI; SECOLI, 2011).

Nota-se que quase todos os medicamentos mencionados nos parágrafos acima aparecem entre os mais frequentemente envolvidos em PRFs neste estudo, destacando-se o voriconazol e a ciclosporina. No estudo de Valverde e colaboradores (2019), os sintomas mais frequentes e intensos relatados nos prontuários ocorreram devido às interações medicamentosas envolvendo a ciclosporina. Em um estudo espanhol sobre interações medicamentosas em pacientes hematológicos hospitalizados, os agentes imunossupressores e antifúngicos azólicos foram os medicamentos mais comumente envolvidos (ESPINOSA et al., 2017).

As principais reações adversas a medicamentos observadas no TCTH são decorrentes da toxicidade farmacológica acometendo vários sistemas orgânicos. Como exemplo, pode-se citar a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, vancomicina e ciclosporina, a hepatotoxicidade do bussulfano, melfalano e ciclofosfamida, a leucopenia do ganciclovir e sulfametoxazol-trimetoprima, a cardiotoxicidade da ciclofosfamida e a neurotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimus. Outras reações importantes incluem mucosite (melfalano, ciclofosfamida), ulceração gástrica (AINEs, corticóides), cistite hemorrágica (ciclofosfamida), prolongamento de intervalo QT (fluoroquinolonas, antifúngicos azólicos, ondansetrona, olanzapina), aumento da pressão arterial (ciclosporina), náuseas e vômitos (antineoplásicos), diarreia (alizaprida, bromoprida, metoclopramida), constipação (opióides), reações dermatológicas (voriconazol, lamotrigina), entre outros. Os fármacos com alta variabilidade farmacocinética

interindividual, como a ciclosporina e o bussulfano, estão mais sujeitos a resultar em reações adversas.

Assim como os PRFs, as dúvidas apresentadas pela equipe clínica neste estudo eram frequentemente referentes às interações medicamentosas e reações adversas. Era comum a equipe de enfermagem questionar sobre interações farmacêuticas. Isto demonstra o potencial do farmacêutico em facilitar o trabalho da enfermagem quando existem dúvidas sobre diluição, infusão e compatibilidade de medicamentos e ajudar a equipe de médicos nas decisões que envolvem a farmacoterapia (BAUTERS et al., 2014; BAUTERS; VAN SCHANDEVYL; LAUREYS, 2016; MERTEN et al., 2013).

Guignard e colaboradores (2015) obtiveram em seu estudo relatos dos prescritores sobre o interesse pela participação do farmacêutico na equipe clínica especialmente pelo conhecimento que este profissional apresenta a respeito do manejo de interações medicamentosas e pelos ensinamentos que ele poderia transmitir aos médicos sobre tal tópico. Um fato que corrobora o interesse dos médicos pelos conhecimentos do farmacêutico a respeito de interações foi a solicitação da equipe para que o farmacêutico pesquisador ministrasse uma aula sobre este tema antes do término da coleta de dados.

Inadequações na dose (sobredose ou subdose) também foram PRFs bastante encontrados (19,6%). Eles incluíram especialmente as situações de dosagem incorreta de antimicrobianos e imunossupressores na presença de problemas renais ou hepáticos, as dificuldades em atingir o nível terapêutico de imunossupressores, a sobredose de inibidores da bomba de prótons e a introdução inadequada de antiepilépticos profiláticos (sem escalonamento ou com escalonamento inadequado).

As condições clínicas não tratadas (5,6%) corresponderam principalmente à omissão de medicamentos profiláticos na prescrição, como o ácido ursodesoxicólico, mesna, metotrexato, ácido folínico e lamotrigina. Outra situação presente foi a não prescrição de aciclovir após o término do tratamento com ganciclovir. Este tipo de PRF também esteve presente ao término da internação, quando alguns medicamentos deveriam ser reintroduzidos, como sulfametoxazol + trimetoprima e fármacos para tratamento de comorbidades, especialmente os antidiabéticos orais. Problemas de saúde não tratados ou profilaxias não realizadas potencialmente agravam a condição clínica do paciente, o que pode prolongar a duração da hospitalização ou desencadear desfechos desfavoráveis, aumentando consequentemente os custos para o sistema de saúde (RODRIGUES et al., 2019).

Uma questão levantada por alguns pesquisadores é que em unidades altamente especializadas os prescritores tendem a priorizar os problemas agudos que motivaram a

internação e a deixar a terapia de condição crônica para o clínico geral (GUIGNARD et al., 2015; RODRIGUES et al., 2019), o que poderia explicar o esquecimento na reintrodução dos tratamentos de comorbidades. As condições clínicas não tratadas são um tipo de PRF que parece não estar relacionado com uma habilidade ou um diferencial que o farmacêutico pode agregar para a equipe, mas sim com uma barreira adicional para evitar omissões não intencionais na prescrição, o que também é muito relevante.

Os tratamentos desnecessários (2,8%) incluíram a continuação de medicamentos que não eram mais úteis para o paciente, como o ácido ursodesoxicólico e os antieméticos, ou situações em que um medicamento estava duplicado na prescrição. Isto também aumenta os custos em saúde, favorece a ocorrência de interações medicamentosas e dificulta a adesão à farmacoterapia no tratamento ambulatorial.

A principal situação envolvendo medicamentos inefetivos/potencialmente inefetivos (3,60%) consistiu na prescrição de formulações administradas por via oral para pacientes com quadros importantes de diarreia, geralmente decorrentes de DECH no TGI ou infecção por *Clostridium difficile*. Os outros PRFs relatados (4,0%) corresponderam a uma variedade de outras situações.

As classes de medicamentos fundamentais para o sucesso do TCTH são também as grandes responsáveis pela morbidade associada a medicamentos durante o tratamento: anti-infecciosos, antineoplásicos e imunomoduladores (VALVERDE; DA SILVA; RETTO, 2019). De maneira congruente com a afirmação acima, estas foram as classes medicamentosas mais envolvidas em problemas e em dúvidas neste trabalho. O mesmo dado foi encontrado por Prot-Labarte e colaboradores (2008) (29% anti-infecciosos, 28% antineoplásicos e imunomoduladores) e por Wu e colaboradores (2005) (13% anti-infecciosos, 30% antineoplásicos e imunomoduladores). A pesquisa de Valverde e colaboradores (2019) analisou interações medicamentosas no TCTH envolvendo anti-infecciosos, antineoplásicos e imunossupressores e encontrou que 69,8% dos pacientes incluídos ($p = 0,004$) apresentaram alguma interação potencial. Desses, 97,3% ($p < 0,001$) apresentaram algum sintoma que pode estar associado a essas interações. As interações com ciclofosfamida e ciclosporina foram as de maior gravidade.

Em situações em que o farmacêutico precisa triar pacientes para realizar o acompanhamento farmacoterapêutico ou medicamentos para analisar, em função de outras demandas de trabalho, um bom critério de escolha seria prezar pela análise inicial dos anti-infecciosos, antineoplásicos e imunomoduladores.

O acompanhamento farmacoterapêutico permitiu o controle e a prevenção dos PRFs, alcançados por meio de intervenções farmacêuticas. Cada PRF encontrado resultou em ao menos uma intervenção, quase sempre verbal e ocorrida durante as discussões diárias da equipe, com uma sugestão para modificação do tratamento, uma orientação sobre a farmacoterapia ou uma introdução de monitoração adicional (ex.: monitoração terapêutica da ciclosporina, vancomicina ou fenitoína; controle do intervalo QT). Todos os pacientes acompanhados pelo farmacêutico necessitaram de ao menos uma intervenção.

A elevada frequência de problemas envolvendo a ciclosporina, notada especialmente no início do estudo, motivou a pesquisadora a desenvolver um guia prático para o uso do imunossupressor, material voltado para toda a equipe, mas com ênfase nos médicos e enfermeiros. As orientações abordaram a coleta adequada da amostra de sangue para dosagem do nível sérico do imunossupressor, a frequência ideal de monitoramento sérico, o intervalo terapêutico alvo, o ajuste de dose recomendado quando a via de administração é alterada de endovenosa para oral, as interações medicamentosas mais frequentes e o seu manejo, e tempo de infusão do medicamento.

A discussão sobre o guia prático motivou a mudança do intervalo terapêutico alvo adotado pela unidade e do cálculo de conversão de dose no momento da alteração na via de administração. A infusão do imunossupressor era anteriormente realizada em 12 horas e passou a ser feita em duas horas, otimizando o trabalho da equipe de enfermagem, liberando vias para a infusão de outros medicamentos e reduzindo interações farmacêuticas potenciais. A decisão foi embasada por estudos comparativos de pacientes adultos e pediátricos submetidos ao TCTH, que têm demonstrado maior eficácia e segurança na infusão de ciclosporina em duas horas a cada 12 horas, em comparação à infusão contínua, apresentando toxicidade menor (DUPUIS et al., 2013; GÉRARD et al., 2010; HENDRIKS et al., 2006; OGAWA et al., 2004; UMEDA et al., 2015). A infusão em duas horas parece estar associada a concentrações mais elevadas de ciclosporina nos órgãos-alvos da DECH e concentrações mais baixas no rim, sugerindo que este tipo de infusão seria superior (GÉRARD et al., 2010).

Outro material desenvolvido pela pesquisadora foi um guia para a prevenção e tratamento de náusea e vômitos, motivado pela variabilidade no risco emetogênico de cada antineoplásico e pela ampla possibilidade de alternativas. Os tópicos abordados no material foram a estimativa do risco emetogênico do regime de condicionamento, a escolha da estratégia farmacológica profilática e as opções para o tratamento de emese persistente. Tal guia sugeriu a incorporação dos antagonistas de receptor de neuroquinina 1 (aprepitanto ou fosaprepitanto) em regimes altamente emetogênicos ou com risco de emese tardia (BASCH et

al., 2011; STIFF et al., 2013). Estes medicamentos não eram padronizados no hospital, mas foram incorporados no decorrer do período de coleta de dados e passaram a ser considerados como opção para alguns pacientes.

Motivados pela internação de uma paciente com obesidade mórbida, a equipe também solicitou a confecção de um material sobre como deve ser feito o ajuste de dose dos medicamentos mais empregados no TCTH de acordo com o peso real, peso ideal ajustado ou superfície corporal. As fórmulas utilizadas para o cálculo de peso ideal ajustado em 25% e em 40% também foram adequadas conforme as recomendações mais recentes da sociedade europeia de TCTH (BUBALO et al., 2014; HANLEY; ABERNETHY; GREENBLATT, 2010; LANGEBRAKE et al., 2011).

A maior parte das intervenções farmacêuticas foram feitas na enfermaria (89,97%), as demais ocorreram no Hospital-Dia (10,3%). Como as prescrições ambulatoriais eram preparadas e revisadas ainda na enfermaria, antes da alta do paciente, o menor número de intervenções no Hospital-Dia já era esperado, uma vez que modificações na prescrição ocorriam apenas se o paciente apresentasse alguma intercorrência (infecções, DECH, náuseas etc.). Entretanto, a existência de PRFs e de intervenções após a alta hospitalar confirma que a atuação do farmacêutico clínico no cuidado dos pacientes submetidos ao TCTH também é importante à nível ambulatorial, especialmente desempenhando atividades de orientação/educação junto as pacientes e avaliando a adesão ao tratamento (CHIENG et al., 2013; CORRÊA et al., 2016; HO et al., 2013).

A aceitabilidade das intervenções pela equipe clínica obtida neste trabalho (89,7%) aproxima-se da observada no estudo de Prot-Labarthe e colaboradores (2008) (93,2%) e de Taylor e colaboradores (1999) (81%) e também é consistente com as taxas obtidas em trabalhos que avaliam o cuidado farmacêutico em cenários diferentes do TCTH (50% a 98%) (BLIX et al., 2006; GUIGNARD et al., 2015; KUCUKARSLAN et al., 2003; RODRIGUES et al., 2019). A elevada taxa de aceitabilidade das intervenções suporta o apoio da equipe e dos pacientes à atuação do farmacêutico clínico.

O envolvimento com a equipe multiprofissional e a participação diária (dias úteis) nas reuniões e discussões de casos foi essencial para a realização e aceitação das intervenções, pois nesse momento a implicância clínica dos PRFs encontrados durante a monitorização das prescrições era diretamente discutido com os médicos e enfermeiros. Ademais, rotineiramente algumas questões farmacológicas e clínicas que não estavam descritas nos prontuários eram expostas durante as discussões e, muitas vezes, resultavam em intervenções. Alguns estabelecimentos de saúde têm adotado o cuidado farmacêutico de maneira remota, por

telefone ou sistemas eletrônicos, com os benefícios de ampliar a oferta, ser economicamente favorável e atingir regiões em que o atendimento em saúde é mais precário. Contudo, a presença física do farmacêutico e a sua integração com a equipe apresenta melhores resultados para a segurança do paciente e deve ser priorizada nos locais em que haja esta possibilidade (BALDONI; AMENTA; RICCI, 2019).

A ausência de intervenções poderia ter resultado em consequências significantes ou sérias na maior parte dos casos (75,8%), o que condiz com a classificação de 75,8% das intervenções como significantes ou muito significantes. A elevada significância obtida deve-se ao fato de que os PRFs considerados clinicamente pouco relevantes pela pesquisadora não foram sequer contabilizados e não resultaram em intervenções. Esta triagem prévia a intervenção é fundamental para que o farmacêutico consiga priorizar as questões mais importantes, faça apenas considerações relevantes junto à equipe e gere uma demanda viável de ser atendida.

A priorização das intervenções significantes é ainda mais pertinente durante os dias de discussões clínicas mais movimentadas, com excesso de atendimentos ou número maior de pacientes agravados, nas quais as orientações sobre otimização do tratamento podem demandar muito tempo e sobrecarregar a equipe. Relatar PRFs clinicamente irrelevantes pode reduzir a aceitabilidade das intervenções farmacêuticas ou até desmoralizar o profissional (GUIGNARD et al., 2015).

As intervenções classificadas como insignificantes neste trabalho foram aquelas referentes as atividades de orientação ou educação decorrentes de dúvidas da equipe e dos pacientes, conforme determinado pelo instrumento utilizado (intervenções insignificantes: apenas para propósitos informativos ou intervenções gerais, não específicas para um único paciente).

Blix e colaboradores (2004) obtiveram em seu estudo uma taxa de 49,6% de intervenções consideradas muito importantes, semelhante ao obtido por Guignard e colaboradores (2015) (49%) e ao relatado em nosso estudo (44% extremamente ou muito significantes).

No cenário específico de TCTH, 83,5% das intervenções realizadas por Taylor e colaboradores (1999) tiveram um efeito positivo, Prot-Labarthé e colaboradores (2008) estimaram que a maioria das suas intervenções (77,9%) tiveram um impacto clínico positivo e 3,6% um grande impacto clínico. Chieng e colaboradores (2013) classificaram 40% de suas intervenções como de alto risco, 46% como risco médio e 14% como risco baixo, sendo que o risco foi atribuído considerando o provável desfecho caso a intervenção não tivesse ocorrido

em combinação com a probabilidade de ter de intervir no mesmo PRF futuramente. Ho e colaboradores (2013) trabalharam apenas com conciliação medicamentosa no TCTH e encontraram que 95% das discrepâncias não intencionais encontradas durante a conciliação eram clinicamente significativas ou moderadamente significativas e 70% das discrepâncias intencionais obtiveram a mesma classificação.

6.4 Adesão e conhecimento sobre a farmacoterapia

O regime farmacoterapêutico do TCTH é complexo não apenas pelo número e tipos de medicamentos envolvidos, mas também pelos horários e frequências variados de administração de cada medicamento (ou seja, uma vez ao dia, duas vezes ao dia, etc.) e regulares mudanças nas prescrições (MCGRADY et al., 2014). Após a alta hospitalar, os pacientes, cuidadores e/ou familiares assumem a responsabilidade de gerenciar a farmacoterapia. A dedicação dos envolvidos nesse processo é fundamental para assegurar a adesão ao tratamento.

O uso correto dos medicamentos após a alta hospitalar é essencial para minimizar o risco da DECH, da recaída da doença de base e de infecções. A priori, considera-se que um paciente com uma doença grave e que passou com sucesso pelo período de internação do TCTH não terá problemas de adesão, contudo, o estresse, a dificuldade de retomada da rotina, a depressão e o isolamento social são fatores que estes indivíduos podem experimentar e que podem afetar negativamente a adesão. O comportamento de adesão ainda sofre influência da estrutura familiar e comunitária, do nível educacional e do sistema de saúde (BUTOW et al., 2010).

A não adesão é amplamente prevalente entre adolescentes e adultos jovens com doenças hematológicas crônicas, afetando até 50% dos pacientes e aumentando com a idade (LEADER; RAANANI, 2014). As taxas de não adesão para pacientes no pós-transplante de coração, fígado e rim também são frequentes, variando de 20 a 50% (LAEDERACH-HOFMANN; BUNZEL, 2000). Em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica a não adesão ao tratamento oral foi associada a uma diferença significativa na sobrevida livre da doença em 5 anos, com pacientes não aderentes tendo uma sobrevida estimada em 59,8% versus 76,7% em pacientes aderentes, isto gera um impacto não apenas clínico, mas também psicológico e econômico (ANDERSON et al., 2015). Assim, a adesão foi reconhecida pela OMS como alvo fundamental para pesquisas e intervenções (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Além de critérios clínicos, questões psicossociais também são analisadas no pré-transplante e podem implicar na contraindicação do procedimento. Quando problemas psicossociais apresentam grande potencial de impactar negativamente a adesão do paciente aos protocolos de tratamento e cuidados pós-TCTH ou mesmo quando o paciente apresenta um histórico de não-adesão aos tratamentos prévios, pode-se optar por não realizar o transplante. Problemas sociais e psicológicos específicos que são percebidos como gerenciáveis exigem uma decisão de prosseguir com o tratamento (FOSTER et al., 2006, 2009). Apesar destas recomendações e do reconhecimento da adesão como um grave problema de saúde pública, pouco se conhece sobre o contexto do TCTH (MORRISON et al., 2017), de modo que o presente estudo contribui para aumentar a compreensão acerca deste tópico.

O uso do auto relato ou do relato de familiares para avaliar a adesão pode superestimá-la, uma vez que o paciente pode manipular as respostas e causar a falsa impressão de adesão. Muitos indivíduos tendem a não revelar que não aderem ao tratamento por medo de receber um rótulo negativo da equipe de saúde. A forma como a adesão é questionada pelo profissional de saúde também pode favorecer uma determinada resposta do paciente. Por isso, quando possível, o uso de métodos indiretos, ou seja, que correlacionam o comportamento de adesão do paciente com informações fornecidas pelo próprio paciente e/ou outras estimativas indiretas, deve ser combinado a medidas diretas de avaliação de adesão (detecção do fármaco ou metabólito em fluidos biológicos, adição de um marcador e observação direta do paciente). Como métodos indiretos de avaliar a adesão pode-se citar o auto relato, os questionários estruturados, a contagem manual de comprimidos, o registro de retirada de medicamento em farmácias e os sistemas eletrônicos de monitoramento (MORRISON et al., 2017; OBRELI-NETO et al., 2012).

No presente estudo optou-se pelo uso de um questionário estruturado para mensurar a adesão, o BMQ. Os questionários são os métodos mais utilizados na prática clínica e em pesquisas, com as vantagens de ter baixo custo, ser uma técnica rápida, quantitativa, de fácil aplicação e que permite acompanhar um grande número de indivíduos. São métodos validados baseados em questões diretas que verificam as atitudes do paciente no uso de medicamentos (esquecimento, conduta na presença de reações adversas, crenças e melhora do quadro clínico) e correlacionam com o comportamento de adesão (OBRELI-NETO et al., 2012). Contudo, eles também estão sujeitos à manipulação das respostas pelo paciente.

Como a consulta era realizada no mesmo dia da entrega dos medicamentos na unidade de TCTH, esperava-se que a pesquisadora conseguiria fazer também a avaliação do registro

da retirada de medicamentos. Contudo, nem todos os medicamentos eram fornecidos pelo hospital, como os do componente especializado da assistência farmacêutica. Ademais, os pacientes particulares não recebiam medicamentos do hospital no pós-TCTH. Outra possibilidade seria avaliar a manutenção do nível sérico da ciclosporina no intervalo terapêutico, mas, em virtude da intensa variabilidade interindividual deste medicamento, era perceptível que os pacientes apresentavam em alguns momentos valores sub ou sobreterapêuticos, mesmo aqueles que sabidamente eram muito disciplinados em relação ao tratamento. Portanto, para evitar vieses preferiu-se não utilizar estes métodos para fins de pesquisa, porém consultas perdidas, níveis séricos questionáveis e sobra de medicamentos eram considerados indicadores para uma avaliação mais aprofundada da adesão e orientações mais frequentes e enfáticas.

O BMQ permite classificar o paciente em quatro categorias: aderente, provável adesão, provável baixa adesão e baixa adesão. Destaca-se o fato de que nenhum paciente do estudo foi classificado com aderente, antes ou após o acompanhamento farmacoterapêutico. Isso se deve à pontuação atribuída pelo questionário, uma vez que o paciente é classificado como aderente apenas se não pontuar em nenhuma questão. No domínio recordação, o BMQ adiciona um ponto caso o paciente receba um esquema de múltiplas doses de medicamentos (duas ou mais vezes/dia), o que é uma realidade para todos os indivíduos submetidos ao TCTH. O BMQ foi originalmente desenvolvido para acompanhamento de pacientes em uso de anti-hipertensivos, contudo, é amplamente utilizado para avaliar a adesão em diversos problemas de saúde. A construção de um instrumento de avaliação de adesão específico para os pacientes de TCTH poderia corrigir este problema de classificação e auxiliar na obtenção de resultados mais exatos.

Pesquisadores americanos realizaram uma revisão da literatura sobre adesão ao tratamento no TCTH autólogo e alogênico e encontraram cinco artigos científicos que analisaram o contexto do pós-transplante imediato, nos quais a taxa de adesão aos medicamentos orais variou de 33% a 94,7% (MORRISON et al., 2017). A frequência de pacientes com provável adesão obtida neste estudo encontra-se dentro desta faixa, sendo 40,7% antes do acompanhamento farmacoterapêutico e 70,4% na última consulta com o farmacêutico. A porcentagem inicialmente obtida foi considerada baixa pela pesquisadora, contudo próxima ao descrito na maior parte dos trabalhos incluídos na revisão supracitada (HOODIN, 1993; MARTIN et al., 2012; PHIPPS; DECUIR-WHALLEY, 1990). Isto nos faz considerar que o problema da não adesão medicamentosa no TCTH não é inferior ao observado no tratamento de doenças crônicas em geral.

A revisão supracitada também mostrou que a adesão tende a diminuir ao longo do tempo no pós-TCTH e essa evidência foi obtida em todos os trabalhos, exceto em um estudo de intervenção australiano, no qual a intervenção foi justamente o acompanhamento farmacoterapêutico (CHIENG et al., 2013; MORRISON et al., 2017). Chieng e colaboradores (2013) realizaram consultas farmacêuticas semanais de 20 minutos a partir da segunda semana após a alta e identificaram possíveis PRFs usando padrões desenvolvidos pela *Society of Hospital Pharmacists of Australia*. Os pacientes tiveram consultas a cada sete a dez dias por seis sessões no total. Nessas oportunidades, o farmacêutico fazia e avaliava a farmacoterapia, monitorava a adesão por meio do questionário de *Mosrisky-Green* e orientava o paciente. Os dados durante o período foram comparados e os escores de adesão melhoraram entre a primeira e a sexta sessão ($p < 0,0001$). Todos os pacientes foram classificados como altamente aderentes na última consulta.

Na presente pesquisa, não foi possível obter um score de alta adesão para todos os pacientes após o acompanhamento farmacoterapêutico, como no estudo australiano. Contudo, a melhoria na adesão foi significativa e, diferentemente dos demais estudos de investigação de adesão em que não houve acompanhamento farmacoterapêutico, a adesão não diminuiu com o passar do tempo. Ademais, muitas vezes a não adesão do paciente não é intencional. Um certo grau de descumprimento pode ser esperado e é inevitável, dada a complexidade dos esquemas farmacoterapêuticos pós-transplante (BISHOP; RODRIGUE; WINGARD, 2002).

Compreensivelmente, alguns profissionais de saúde podem ficar frustrados com pacientes percebidos como não aderentes e inconscientemente taxá-los como "difíceis", "teimosos" ou "íngrats". O farmacêutico deve ser treinado de acordo com o método clínico centrado na pessoa para desenvolver uma melhor compreensão do descumprimento da prescrição de forma empática e reconhecer o paciente como um parceiro na tomada de decisões, e não um destinatário passivo de conselhos prescritivos. Tal atitude tende a melhorar a adesão do paciente, bem como a satisfação com o tratamento (BISHOP; RODRIGUE; WINGARD, 2002).

Neste estudo, os indivíduos apresentavam um bom nível de conhecimento sobre a farmacoterapia mesmo antes do início das consultas farmacêuticas no Hospital-Dia (86,46%). Antes da alta hospitalar os pacientes recebiam orientação da equipe de enfermagem sobre os medicamentos e eram treinados sobre a folha de autovigilância (tabela entregue semanalmente com os nomes, doses e horários dos medicamentos e espaço para registrar a administração), de modo que no momento da alta eles já estavam há alguns dias em uso dos medicamentos ambulatoriais. Isto ressalta o trabalho congruente de toda a equipe multiprofissional do TCTH

nas atividades de orientação e autocuidado. O alto índice de alfabetização e o nível educacional superior ao da população brasileira em geral também podem ter contribuído para o achado.

Na última consulta farmacêutica, o conhecimento do paciente sobre a farmacoterapia era ainda maior, havendo evidência estatística de melhoria. O aumento tem provável relação com o trabalho educacional realizado pelo farmacêutico em parceria com a equipe, mas deve-se pontuar que o paciente também estava mais familiarizado com os medicamentos e, portanto, os conhecia melhor.

Estudos apontam que conhecer o porquê da utilização do medicamento e como utilizá-lo é essencial para que o indivíduo possa assumir a responsabilidade sobre o seu tratamento, tornando-se um participante ativo no processo de prescrição. Intervenções educativas contribuem positivamente no conhecimento dos aspectos relacionados a doença e na adesão ao tratamento medicamentoso. Entretanto, é fundamental ressaltar que isso não garante a adesão, uma vez que há diversos outros fatores envolvidos na utilização do medicamento (PORTELA et al., 2010).

No âmbito da onco-hematologia, recomenda-se realizar avaliações padronizadas e rotineiras para monitorar a adesão, além de criar materiais educacionais sobre o uso de medicamentos que favoreçam a melhoria do conhecimento, incluindo informações sobre o medicamento, possíveis efeitos adversos, a importância de aderir ao tratamento e as possíveis consequências da não adesão (PAI; MCGRADY, 2015). Neste sentido, a pesquisadora elaborou e entregou um manual educativo sobre o uso de medicamentos no período pós-TCTH, com os objetivos de fornecer informações sobre medicamentos; desenvolver habilidades dos cuidadores e pacientes, encorajar a tomada de decisão em situações específicas e modificar atitudes prejudiciais envolvendo o uso de medicamentos (ZANETTI; PEREIRA, 2020).

O manual visou promover o autocuidado no pós-TCTH, auxiliando a compreensão do paciente de que suas condutas influenciam diretamente sua saúde. No momento da alta hospitalar, a ansiedade do paciente e o excesso de informações fornecidas pela equipe podem dificultar a compreensão. A entrega de materiais com informações escritas ou ilustradas facilitam o processo educativo, permitindo a retomada do conteúdo para a superação de eventuais dificuldades. O manual comporta as informações fundamentais ao tratamento, dá liberdade de escolha do momento e local mais adequados para a leitura, o custo de produção não é elevado e, no caso desta pesquisa, transmitia confiança ao paciente pela familiaridade com o autor (MOREIRA; NÓBREGA; SILVA, 2003; ZANETTI; PEREIRA, 2020).

O manual foi separado em quatro módulos. O primeiro destacava a importância da utilização correta dos medicamentos e apresentava a folha de autovigilância. O segundo trazia informações sobre o acesso e a aquisição dos medicamentos prescritos. O terceiro módulo discutia orientações gerais: dicas para facilitar o controle e a organização dos medicamentos; motivo pelo qual não se deve fracionar ou retirar os comprimidos da embalagem individualizada do hospital; orientações sobre o armazenamento; necessidade de conferir a dose a ser administrada; ingestão dos medicamentos com líquidos, alimentos ou outros medicamentos; orientações para manter a integridade de comprimidos e cápsulas; dicas para lembrar os horários de administração e condutas em caso de esquecimento; perigo de utilizar medicamentos não prescritos; uso de fitoterápicos, plantas medicinais e chás; condutas em caso de reações adversas; importância da adesão. O último módulo trazia algumas informações específicas dos medicamentos mais utilizados no pós-TCTH (ciclosporina, sirolimus, prednisona, óxido de magnésio, fluconazol, aciclovir, sulfametoxazol e trimetoprima, omeprazol, ondansetrona e dipirona).

Este material educativo foi bem recebido pela equipe e pelos pacientes, pois fornecia informações confiáveis sobre medicamentos, com qualidade textual, linguagem adequada e apelo visual. Contudo, ressalta-se que ele deve estar inserido em um contexto maior de educação, isto é, deve ser complementar às orientações verbais da equipe clínica. (ZANETTI; PEREIRA, 2020).

Não foi obtida uma correlação entre adesão e conhecimento do paciente sobre a farmacoterapia. Desde o início do acompanhamento farmacoterapêutico e especialmente no final, o nível do conhecimento sobre os medicamentos era alto, o que sugere que outros fatores tiveram um maior impacto na adesão.

Sabe-se que o comportamento de adesão tem uma relação importante com questões psicossociais no TCTH. O apoio livre de julgamentos, o incentivo a perguntas e reforço positivo do bom cumprimento da prescrição fornecidos pelo farmacêutico, ou mesmo saber que estava sendo observado em relação a isso, podem ter contribuído para a melhora na adesão. As informações específicas fornecidas pelo farmacêutico sobre porque a adesão é fundamental (por exemplo, para reduzir a recidiva, DECH, infecções, reinternações, procedimentos dolorosos, etc.) geralmente servem como motivador (BISHOP; RODRIGUE; WINGARD, 2002).

Outra hipótese é que a resolução de PRFs possa ter ajudado a diminuir ou a melhorar as reações adversas, reduzindo o abandono ao tratamento. Orientações sobre reações adversas potenciais e estratégias para minimizá-las também podem ter contribuído.

Ainda é possível que a adaptação do regime farmacológico à rotina do paciente e a simplificação do esquema de tratamento quando possível (redução no número de medicamentos ou doses) também tenham sua parcela de colaboração.

Na primeira consulta farmacêutica foi oferecido a instalação de lembretes eletrônico nos celulares dos pacientes nos horários das tomadas de medicamentos e adequava-se estes lembretes semanalmente, como forma de combater o esquecimento. A caixa organizadora de comprimidos e a entrega semanal da folha de autovigilância com as doses e horários dos medicamentos também funcionavam como lembretes. É possível que estas estratégias tenham favorecido a adesão, ao reduzir a probabilidade de esquecimento e confusões.

O farmacêutico também incentivava a discussão sobre experiências prévias e as barreiras ao uso de medicamentos, mesmo que elas não fossem superáveis. Por exemplo, vários pacientes reclamavam do cheiro da ciclosporina e do gosto do óxido de magnésio. A simples discussão sobre as dificuldades para tornar um medicamento mais palatável ou sobre como qualquer interferência poderia modificar a ação do fármaco faziam o paciente compreender o medicamento e aceitá-lo. As barreiras relatadas também eram um alerta para a observação mais próxima da adesão aos medicamentos incômodos.

É importante salientar que o instrumento *MedTake*, utilizado neste estudo, avalia o conhecimento acerca da dose, da indicação, da interação com alimentos/líquidos e da frequência de tomada dos medicamentos. Ele não contempla o conhecimento sobre outras informações extensivamente trabalhadas pelo farmacêutico clínico, como reações adversas, interações medicamentosas e uso de medicamentos indicados por terceiros. É possível que a compreensão sobre estas informações adicionais também tenha impactado na adesão.

6.5 Desfechos do TCTH

Apesar da relevância das intervenções realizadas, não foi possível obter evidências de diferença entre os grupos intervenção e controle histórico em relação aos desfechos do TCTH analisados (mortalidade relacionada ao transplante, falha de enxertia primária, número de reinternações, presença de DECH, tempo para enxertia, tempo de internação).

É um grande desafio tentar isolar o impacto do cuidado farmacêutico nos resultados clínicos dos pacientes. O cuidado ao paciente de TCTH é uma atividade multiprofissional, na qual cada membro da equipe apresenta um papel importante e complementar aos demais (DIAS et al., 2012). Tal fato dificulta estimar o impacto isolado de um determinado profissional de saúde, desvinculando cada colaboração. Além disso, os resultados do

transplante são influenciados por várias outras variáveis de confusão, como: tipo de transplante, regime de condicionamento, grau de imunossupressão e presença ou ausência de doença residual pré e/ou pós-transplante. O pequeno tamanho amostral dificulta o ajuste de todas as variáveis ao tentar caracterizar o impacto específico do farmacêutico. Por fim, as condutas tomadas para cada paciente podem ser heterogêneas mesmo dentro de agrupamentos devido às especificidades do transplantado, do doador, das possibilidades do centro transplantador e das preferências da equipe, tornando difícil padronizar uma abordagem que permita a captura de um resultado consistente (CLEMMONS et al., 2018; MERTEN et al., 2013).

Pontuando estes argumentos, os resultados dos artigos incluídos na revisão sistemática e o tamanho amostral, era esperado que não fosse possível caracterizar o impacto do farmacêutico nos desfechos primários. Isto motivou a incorporação no estudo de desfechos secundários mais facilmente relacionáveis à atuação do farmacêutico clínico: adesão e conhecimento, número de PRFs e número, aceitabilidade e relevância das intervenções farmacêuticas.

Os desfechos do TCTH também foram avaliados em relação às intervenções farmacêuticas. Não há evidências de que pacientes com mais comorbidades, que demoram mais para enxertar, mais velhos e que vieram à óbito em decorrência do transplante necessitaram de mais intervenções. Contudo, há evidências de que os pacientes que precisaram de mais intervenções farmacêuticas ficaram um número maior de dias internados, necessitaram de reinternações, utilizaram mais medicamentos, tiveram DECH ou falha de enxertia. Tais situações podem ser utilizadas como critério para triagem dos pacientes que receberão o acompanhamento farmacoterapêutico, quando não for viável oferecer este serviço para todos os transplantados da unidade.

O aumento de intervenções associado ao maior número de medicamentos prescritos é um resultado habitual, uma vez que a polifarmácia eleva o risco de PRFs. Cada novo medicamento adicionado à terapia aumenta a ocorrência de reações adversas e a predisposição a interações medicamentosas (ABUNAHLAH et al., 2018; RODRIGUES et al., 2019). O período de hospitalização e as reinternações podem ser analisadas por duas perspectivas diferentes, conforme a concepção de causa e consequência. Ou seja, a ocorrência de PRFs e de intervenções podem prolongar a hospitalização devido ao tempo necessário para manejar os problemas. Contudo, internações mais prolongadas ou recorrentes geralmente exigem a prescrição de mais medicamentos, que podem causar novos PRFs e demandar novas intervenções (RODRIGUES et al., 2019). A correlação encontrada entre número de

medicamentos prescritos e intervenções favorece a segunda concepção. Os pacientes que apresentam falha de enxertia acabam apresentado uma internação mais prolongada em relação aos demais, o que também justifica os achados.

A prevalência de intervenções parece ter uma relação maior com o número de dias de internação do que com o tempo para enxertia medular. Acreditava-se que os pacientes que levaram mais tempo para enxertar necessitariam de mais intervenções, uma vez que a neutropenia prolongada expõem o indivíduo ainda mais a contrair infecções, contudo, tal hipótese não pôde ser confirmada. A correlação entre número de intervenções e mortalidade também era esperada, dado que os pacientes que vão à óbito geralmente ficam internados por períodos mais prolongados e, em decorrência do quadro clínico complicado, necessitam de mais medicamentos. Esta hipótese também não pôde ser comprovada.

É possível que o baixo número de comorbidades nos pacientes do GI (média de 0,48 comorbidades por paciente; DP = 1,2) decorra da prevalência de crianças, jovens e adultos jovens no estudo. Pacientes idosos costumam apresentar um número maior de comorbidades e, conseqüentemente, tendem a usar mais medicamentos e a apresentar mais PRFs. A inexistência desta faixa etária na amostra justifica a não correlação entre intervenções, comorbidades e idade.

Neste estudo os desfechos e as formas de mensuração dos resultados foram pensados durante a concepção do projeto, considerando a experiência dos pesquisadores e os desfechos analisados por outros trabalhos incluídos na revisão sistemática (BARBOZA-ZANETTI et al., 2019). Contudo, sabe-se que quando o cuidado farmacêutico é implantado fora de um contexto de pesquisa, dificilmente este profissional se preocupa com a documentação de dados que demonstrem as contribuições de seu trabalho. Ao implementar novos serviços clínicos, os farmacêuticos precisam ser estimulados a pensar em como superar os desafios da estimativa do impacto clínico e a documentar desfechos capazes de traduzir os serviços em métricas mensuráveis, para que a comunidade farmacêutica envolvida no TCTH possa começar a gerar dados confiáveis (CLEMMONS et al., 2018). A incorporação de dados à prática profissional facilitará a realização de estudos multicêntricos, a análise de períodos mais extensos de atuação do farmacêutico e possibilitará a realização de metanálises. Com esta soma de esforços e de tamanhos amostrais, será mais viável avaliar o impacto da atuação do farmacêutico clínico nos desfechos primários do TCTH e encorajar a sua expansão.

6.6 Limitações do estudo

A necessidade de optar por um desenho de estudo com grupo controle histórico certamente compromete o impacto dos resultados. Infelizmente, o desenvolvimento de um ensaio clínico controlado randomizado foi impraticável devido ao número reduzido de pacientes submetidos ao TCTH alogênico a cada ano no HCFMRP-USP e ao curto período disponível para coleta de dados, por se tratar de um trabalho de doutorado. Contudo, deve-se destacar que a condução de um ensaio clínico privaria parte dos pacientes da oferta do acompanhamento farmacoterapêutico e esbarraria em questões éticas. Além disso, as intervenções de cunho técnico-pedagógico, voltadas para a educação/qualificação da equipe, acabariam atingindo todos os pacientes em tratamento na unidade.

A classificação da gravidade e do impacto das intervenções apresenta limitações, uma vez que apenas farmacêuticos participaram da avaliação e um deles classificou as suas próprias intervenções. O uso de instrumentos padronizados reduziu a presença de vieses, contudo, pode não ter eliminado totalmente.

Outra limitação consiste no acompanhamento farmacoterapêutico ter sido realizado a curto prazo, até o término do pós-TCTH imediato. Estudos futuros poderiam abordar os desfechos dos pacientes à longo prazo, uma vez que não há dados disponíveis na literatura científica.

Apesar disso, o delineamento deste estudo representa um contexto de vida real e mostra evidências da relevância e aceitabilidade da inclusão do farmacêutico clínico na equipe de TCTH. Até o momento não há na literatura outros estudos que descrevam o cuidado farmacêutico nos dois contextos de atendimento do TCTH: enfermaria e Hospital-Dia.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada indicou que os farmacêuticos estão contribuindo para o cuidado dos pacientes submetidos aos TCTH autólogo e alogênico, na enfermaria e no ambulatório e em pacientes com diversos perfis (crianças e adultos, doenças hematológicas e não-hematológicas, doenças oncológicas e não oncológicas). Todavia, um número limitado de pesquisadores se propôs a investigar e a divulgar tais desfechos na literatura científica e os estudos existentes apresentam qualidade média ou ruim. Para que os serviços clínicos farmacêuticos nesta área sejam amplificados, beneficiando pacientes e equipe de saúde, é fundamental a realização de um número maior de pesquisas robustas e mais bem delineadas, que ressaltem a contribuição do farmacêutico clínico no cenário do TCTH, o que motivou a realização da presente pesquisa.

Neste estudo o farmacêutico realizou todas as atividades consideradas relevantes pelos artigos incluídos na revisão sistemática, sendo elas: identificação e resolução de PRFs (no contexto do acompanhamento farmacoterapêutico), participação de discussões com a equipe clínica, conciliação medicamentosa, educação sobre a farmacoterapia, qualificação da equipe, elaboração de guias e de materiais educativos, consultas farmacêuticas em ambulatório e avaliação da adesão ao tratamento. No entanto, isolar o impacto do cuidado farmacêutico nos resultados clínicos dos pacientes mostrou-se um grande desafio, uma vez que diversas variáveis influenciam nos resultados do TCTH. Ademais, os desfechos do transplante são produto do empenho de toda equipe multiprofissional, de forma integral, coesa e centrada no paciente. Desta forma, não foi possível demonstrar diferença entre os grupos intervenção e controle histórico nos desfechos mortalidade relacionada ao transplante, falha de enxertia, incidência de DECH, tempo de internação, tempo para enxertia e número de reinternações. Contudo, o acompanhamento farmacoterapêutico favoreceu a identificação e resolução de PRFs, a melhoria na adesão e no conhecimento sobre a farmacoterapia.

Os PRFs e as dúvidas da equipe sobre medicamentos foram bastante prevalentes em pacientes submetidos ao TCTH, especialmente relacionados à segurança da terapia farmacológica, envolvendo medicamentos anti-infecciosos, antineoplásicos e imunomoduladores e durante o período de internação (enfermaria). O monitoramento da evolução clínica dos pacientes e do uso de medicamentos permitiram ao farmacêutico clínico detectar estes PRFs e sugerir intervenções que contribuíssem para a otimização da farmacoterapia. Em geral, as intervenções foram clinicamente significantes e bem aceitas pela equipe. Tais intervenções foram necessárias principalmente em pacientes com internações

prolongadas, que necessitaram de reinternações, que utilizaram mais medicamentos e/ou que apresentaram DECH ou falha de enxertia.

Assume-se que este estudo propiciou também conhecer melhor o perfil dos pacientes submetidos ao TCTH na unidade estudada e traçar um panorama geral do uso de medicamentos por estes pacientes, fornecendo um embasamento para futuros estudos que desejem aprofundar-se no tema.

Em síntese e diante dos dados expostos, o presente estudo aponta indícios de que a presença de um farmacêutico clínico junto à equipe multidisciplinar pode melhorar a segurança no uso dos medicamentos e contribuir positivamente no cuidado ao paciente em todas as etapas do TCTH, desde a escolha do protocolo e sua programação ao acompanhamento pós-transplante. Embora houve dificuldade na mensuração do impacto da atuação do farmacêutico clínico nos desfechos dos pacientes, é notável a sua contribuição em pontos relevantes e mensuráveis do transplante. O farmacêutico é capaz de realizar intervenções clinicamente relevantes e auxiliar no gerenciamento da complexa farmacoterapia empregada no TCTH, contudo, a abordagem multidisciplinar é fundamental para maximizar os ganhos ao paciente.

Novos estudos de intervenção com maiores tamanhos amostrais e/ou maior tempo de acompanhamento devem ser realizados para comprovar o impacto clínico do farmacêutico nos principais desfechos do TCTH e incentivar a expansão do cuidado farmacêutico.

Referências

REFERÊNCIAS¹

ABDIN, M. S.; GRENIER-GOSSELIN, L.; GUÉNETTE, L. Impact of pharmacists' interventions on the pharmacotherapy of patients with complex needs monitored in multidisciplinary primary care teams. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 28, n. 1, p. 75–83, 2020.

ABREU, M. H. N. G. et al. Análise Sociodemográfica e Clínica de Pacientes Submetidos ao Transplante Alogênico de Células-Troncos Hematopoiéticas. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 12, n. 3, p. 345–350, 2012.

ABUNAHLAH, N. et al. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 2, p. 360–367, 2018.

ALEXANDER, M. D. et al. Pharmacists' impact in hematopoietic stem-cell transplantation: Economic and humanistic outcomes. **Journal of Oncology Practice**, v. 12, n. 2, p. e118–e126, 2016.

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. Standards of Practice for Clinical Pharmacists. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 34, n. 8, p. 794–7, 2014.

ANDERS, J. C. et al. Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no Transplante de Medula Óssea. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 33, p. 463–85, 2000.

ANDERSON, K. R. et al. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 21, n. 1, p. 19–25, 2015.

BABAR, Z. U. D. et al. Randomized controlled trials covering pharmaceutical care and medicines management: A systematic review of literature. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 14, n. 6, p. 521–539, 2018.

BALDONI, S.; AMENTA, F.; RICCI, G. Telepharmacy services: Present status and future perspectives: A review. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 327, p. 1–12, 2019.

BARBOZA-ZANETTI, M. O. et al. Clinical pharmacists' contributions to hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 25, n. 2, p. 423–433, 2019.

BARNES, D. W. H.; LOUTIT, J. F. Treatment of Murine Leukaemia with X-Rays and Homologous Bone Marrow: II. **British Journal of Haematology**, v. 3, n. 3, p. 241–252, 1957.

BASCH, E. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 31, p. 4189–4198, 2011.

BAUTERS, T. et al. Clinical pharmacy activities in a pediatric hematopoietic stem cell transplantation unit. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 20, n. 3, p. 15, 2014.

BAUTERS, T.; VAN SCHANDEVYLL, G.; LAUREYS, G. Safety in the use of vaseline during oxygen therapy: the pharmacist's perspective. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, n. 5, p. 1032–1034, 2016.

BEJANYAN, N. et al. Risk Factors for 30-Day Hospital Readmission following Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (allo-HCT). **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 6, p. 874–880, 2012.

BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. The brief medication questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. **Revista de Saude Publica**, v. 46, n. 2, p. 279–289, 2012.

BICALHO, M. G. HLA e minorias étnicas: Quando menos significa muito. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 101, 2010.

BICALHO, M. G. et al. Haplótipos HLA mais frequentes em doadores voluntários de medula óssea de Curitiba, Paraná. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 24, n. 4, p. 306–309, 2002.

BISHOP, M. M.; RODRIGUE, J. R.; WINGARD, J. R. Mismanaging the gift of life: Noncompliance in the context of adult stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 29, n. 11, p. 875–880, 2002.

BLIX, H. S. et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: Results from a prospective study in general hospitals. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 9, p. 651–658, 2004.

BLIX, H. S. et al. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. **Pharmacy World and Science**, v. 28, n. 3, p. 152–158, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 out. 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Acesso em: 1 abr. 2020.

BUBALO, J. et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 5, p. 600–616, 2014.

BURZYNSKI, J. A. et al. Impact of a Pharmacist in the Outpatient Allogeneic Stem Cell Transplant Clinic. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 15, n. 2, p. 33–34, 2009.

BUTOW, P. et al. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 32, p. 4800-4809, 2010.

CARNEVALE, R. C. et al. Cost analysis of pharmaceutical care provided to HIV-infected patients: An ambispective controlled study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2015.

CARRERAS, E. et al. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Switzerland: Springer, 2019. 702 p.

CARTER, B. L. Evolution of Clinical Pharmacy in the USA and Future Directions for Patient Care. **Drugs & Aging**, v. 33, n. 3, p. 169–177, 2016.

CARVALHO, T. P. et al. Conhecimento dos pacientes sobre a prescrição medicamentosa no serviço de emergência. **Rev Bras Enferm**, v. 71, n. 2, p. 351–358, 2018.

CASTRO JR., C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 5, p. 413–422, 2003.

CHAN, A.W. et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 3, p. 200–207, 2013.

CHIENG, R. et al. Improving the transition of highly complex patients into the community: Impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 12, p. 3491–3495, 2013.

CHOW, E. J. et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 5, p. 782-795, 2016.

CICERI, F. et al. Haploidentical HSCT. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Switzerland: Springer, 2019. p. 479–486.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 2004. 624 p.

CLEMMONS, A. B. et al. The Hematopoietic Cell Transplant Pharmacist: Roles, Responsibilities, and Recommendations From the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 0, n. 0, 2018.

COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educ Psychol Meas.**, v. 20, p. 37–46, 1960.

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. 200 p.

COPELAN, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **N Engl J Med**, v. 354, p.1813-26, 2006.

CORRÊA, P. M. et al. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Pharmaceutical care contribution. **Pharmacy Practice**, v. 14, n. 2, p. 683-685, 2016.

DELPEUCH, A. et al. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. **Anticancer research**, v. 35, n. 1, p. 457–460, 2015.

DIAS, V. N. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas – um estudo controlado sobre papéis ocupacionais. **Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar**, v. 20, n. 2, p. 165–171, 2012.

DOWNS, S.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. **Journal of epidemiology community health**, v. 52, n. 377–384, 1998.

DUPUIS, L. L. et al. Prediction of Area under the Cyclosporine Concentration Versus Time Curve in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 3, p. 418–423, 2013.

ESCOSTEGUY, C. C. Estudos de Intervenção. In: MEDRONHO, R. A. (Ed.). **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 151–89.

ESPINOSA, M. A. F. P. et al. Potential drug-drug interactions in hospitalised haematological patients. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 23, n. 6, p. 443–453, 2017.

FARIAS, T. F. et al. Implementing a clinical pharmacy service in hematology. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 14, n. 3, p. 384–390, 2016.

FERNANDEZ-LLAMAZARES, C. M. et al. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 9, p. 1339–1345, 2012.

FERREIRA, E. et al. Bone marrow transplantation in Brazil. **Human Immunology**, v. 14, n. 3, p. 324–332, 1985.

FOSTER, L. W. et al. Allogeneic BMT and patient eligibility based on psychosocial criteria: A survey of BMT professionals. **Bone Marrow Transplantation**, v. 37, n. 2, p. 223–228, 2006.

FOSTER, L. W. et al. Ethical reasoning about patient eligibility in allogeneic BMT based on psychosocial criteria. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 9, p. 607–612, 2009.

FRIEDMAN, L. M.; FURBERG, C. D.; DEMETS, D. L. **Fundamentals of Clinical Trials**. 4. ed. Nova York: Springer, 2010. 445 p.

FULDA, T. R.; LYLES, A.; WERTHEIMER, A. I. **Pharmaceutical public policy**. 1. ed.

Boca Raton, Florida: CRC Press, 2016. 504 p.

FUNKE, V. A. M.; MOREIRA, M. C. R.; VIGORITO, A. C. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62 (suppl. 1), p. 44-50, 2016.

GALATO, F. et al. Desenvolvimento e Validação de Pictogramas para o Uso Correto de Medicamentos: Descrição de um Estudo-Piloto. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, n. 2, p. 131–8, 2006.

GALLAGHER, J.; MCCARTHY, S.; BYRNE, S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 6, p. 1101-1114, 2014.

GATTI, R. A. et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. **Lancet**, v. 2, p. 1366–1369, 1968.

GÉRARD, C. et al. Influence of Dosing Schedule on Organ Exposure to Cyclosporin in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Analysis with a PBPK Model. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 12, p. 2602–2613, 2010.

GLOTZBECKER, B. et al. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 7, p. 989–1006, 2012.

GUASTALDI, R. B. F. et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 6, p. 1002–1009, 2011.

GUASTALDI, R. B. F.; SECOLI, S. R. Interações medicamentosas de antimicrobianos utilizados em transplante de células-tronco hematopoéticas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 19, n. 4, p. 1–8, 2011.

GUBBINS, P. O. et al. Innovation in Clinical Pharmacy Practice and Opportunities for Academic-Practice Partnership. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 34, n. 5, p. e45–e54, 2014.

GUIDONI, C. M. et al. Fontes de informações sobre interações medicamentosas: há concordância entre elas? **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 2, p. 84–91, 2011.

GUIGNARD, B. et al. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, n. 6, p. 399–406, 2015.

HANLEY, M. J.; ABERNETHY, D. R.; GREENBLATT, D. J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 49, n. 2, p. 71–87, 2010.

HARRIS, I. M. et al. Clinical Pharmacy Should Adopt a Consistent Process of Direct Patient

Care. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 34, n. 8, p. e133–e148, 2014.

HENDRIKS, M. P. et al. Cyclosporine short infusion and C2 monitoring in haematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 38, n. 7, p. 521–525, 2006.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, n. 3, p. 533–43, 1990.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0**. The Cochrane Collaboration. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org>>. Acesso em: 05 mar. 2020.

HO, L. et al. Pharmacist's role in improving medication safety for patients in an allogeneic hematopoietic cell transplant ambulatory clinic. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 66, n. 2, p. 110–117, 2013.

HOLLE, L. M. et al. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: Results of a global survey. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 23, n. 3, p. 185–194, 2017.

HOLLER, E.; GREINIX, H.; ZEISER, R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Switzerland: Springer, 2019. p. 325–330.

HOLTICK, U. et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, CD010189, 2014.

HOODIN, F. **Psychological and behavioral correlates of medical adherence among adult bone marrow transplant recipients**. 1993. 332 p. Ph.D. Thesis - Wayne State University, Detroit, 1993.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua 2018 | IBGE**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/multidominio/condicoes-de-vida-desigualdade-e-pobreza/17270-pnad-continua.html?=&t=o-que-e>>. Acesso em: 2 abr. 2020.

JOKANOVIC, N. et al. Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 13, n. 4, p. 661–685, 2017.

KABOLI, P. J. et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: A systematic review. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, p. 955–964, 2006.

KOMANDURI, K. V. Pharmacists and Physicians in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Advances and Opportunities to Use Collaborative Practice Agreements to Improve Care. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 4, p. 505–508, 2013.

KUCUKARSLAN, S. N. et al. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 17, p. 2014–2018, 2003.

LAEDERACH-HOFMANN, K.; BUNZEL, B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. **General hospital psychiatry**, v. 22, n. 6, p. 412–24, 2000.

LANGEBRAKE, C. et al. Drug dosing and monitoring in obese patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 6, p. 918–924, 2011.

LEADER, A.; RAANANI, P. Adherence-related issues in adolescents and young adults with hematological disorders. **Acta Haematologica**, v. 132, n. 3–4, p. 348–362, 2014.

LEATHER, H. L. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanters needs to know. **Bone Marrow Transplantation**, v. 33, n. 2, p. 137–152, 2004.

LEIS, J. F. Hematopoietic Stem Cell Sources and Donor Selection. In: MAZIARZ, R.; SLATER, S. (Eds.). **Blood and Marrow Transplant Handbook: Comprehensive Guide for Patient Care**. Second ed. London: Springer, 2015. p. 29-41.

LEVEQUE, D.; DELPEUCH, A.; GOURIEUX, B. New anticancer agents: Role of clinical pharmacy services. **Anticancer Research**, v. 34, n. 4, p. 1573–1578, 2014.

LIMA, K.; BERNARDINO, E. O cuidado de enfermagem em unidade de transplante de células-tronco hematopoéticas. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 23, n. 4, p. 845–853, 2014.

LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. DE B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 222–227, 2009.

MALTA, D. C. et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil – Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 3–16, 2015.

MALTA, D. C. et al. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas do estudo de carga global de doenças. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 3, p. 213–221, 2017.

MARTIN, P. J. et al. Evaluation of Oral Beclomethasone Dipropionate for Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 6, p. 922–929, 2012.

MASSUMOTO, C.; SANTOS, F. O. **Manual de Onco-Hematologia: TMO e Práticas Assistenciais Interdisciplinares**. 1. ed. São Paulo: Florence, 2017. 376 p.

MASSZI, T.; MANK, A. Supportive Care. In: MASSZI, T. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. 6. ed. Paris: Springer, 2012. p. 702.

MASTROPIETRO, A. P. et al. Relationship between income, work and quality of life of patients submitted to bone marrow transplantation. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 102–107, 2010.

MAZIARZ, R. T. Overview of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: MAZIARZ, R. T.; SLATER, S. (Eds.). **Blood and Marrow Transplant Handbook: Comprehensive Guide for Patient Care**. 2 ed. London: Springer, 2015. p. 3–9.

MAZIARZ, R. T.; SLATER, S. S. **Blood and Marrow Transplant Handbook: Comprehensive Guide for Patient Care**. 2. ed. London: Springer, 2015. p. 444.

MCGRADY, M. E. et al. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 18, n. 2, p. 140–144, 2014.

MEID, A. D. et al. The impact of pharmaceutical care interventions for medication underuse in older people: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 768–776, 2015.

MEINERS, M. M. M. DE A. et al. Acesso e adesão a medicamentos entre pessoas com diabetes no Brasil: evidências da PNAUM. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 3, p. 445–459, 2017.

MENDES, E. V. **As Redes de Atenção à Saúde**. 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. 549 p.

MERTEN, J. A. et al. Utilization of Collaborative Practice Agreements between Physicians and Pharmacists as a Mechanism to Increase Capacity to Care for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 4, p. 509–518, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Cuidado farmacêutico na atenção básica. Caderno 1: Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 108 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. **Gestão do Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 384 p.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, p. 1–9, 2015.

MOREIRA CORGOZINHO, M.; GOMES, J. R. A. A.; GARRAFA, V. Transplantes de Medula Óssea no Brasil: Dimensão Bioética. **Revista Latinoamericana de Bioética**, v. 12, n. 22, p. 35–45, 2012.

MOREIRA, M. DE F.; NÓBREGA, M. M. L. DA; SILVA, M. I. T. DA. Comunicação escrita: contribuição para a elaboração de material educativo em saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 56, n. 2, p. 184–188, 2003.

MORISKY, D. E. et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 348–354, 2008.

MORRISON, C. F. et al. Medication Adherence in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review of the Literature. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 23, n. 4, p. 562–568, 2017.

MOSS, J. M. et al. Impact of clinical pharmacy specialists on the design and implementation of a quality improvement initiative to decrease inappropriate medications in a veterans affairs emergency department. **Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy**, v. 22, n. 1, p. 74–80, 2016.

MOUSAVI, M. et al. Impact of clinical pharmacist-based parenteral nutrition service for bone marrow transplantation patients: A randomized clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 12, p. 3441–3448, 2013.

MUFFLY, L. et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. **Blood**, v. 130, n. 9, p. 1156–1164, 2017.

NORKIN, M.; WINGARD, J. R. Recent advances in hematopoietic stem cell transplantation. **F1000Research**, v. 6, n. 0, p. 1–7, 2017.

NUNES-DA-CUNHA, I. et al. A Comparison of Patient-Centered Care in Pharmacy Curricula in the United States and Europe. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 80, n. 5, p. 1-12, 2018.

O 'CONNOR, S. R. et al. Failure of a numerical quality assessment scale to identify potential risk of bias in a systematic review: a comparison study. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 224, p. 1-7, 2015.

OBARCANIN, E. et al. Pharmaceutical care of adolescents with diabetes mellitus type 1: the DIADEMA study, a randomized controlled trial. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 37, n. 5, p. 790–798, 2015.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia . **Rev. Bras. Farm**, v. 93, n. 4, p. 403–410, 2012.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: A 36-month randomized controlled clinical trial. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 21, n. 1, p. 66–75, 2015.

OGAWA, N. et al. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. **Bone Marrow Transplantation**, v. 33, n. 5, p. 549–552, 2004.

OLIVEIRA-CARDOSO, E. A. et al. Qualidade de vida de sobreviventes do transplante de medula óssea (TMO): um estudo prospectivo. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 25, n. 4, p. 621–628, 2009.

OLIVEIRA-FILHO, A. D. et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens

de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. **Arq. bras. cardiol**, v. 99, n. 1, p. 649–658, 2012.

OLIVEIRA, M. A. DE C.; PEREIRA, I. C. Atributos essenciais da Atenção Primária e a Estratégia Saúde da Família. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 66, n. SPE, p. 158–164, 2013.

OUZZANI, M. et al. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 210, p. 1–10, 2016.

OVERHAGE, J. M.; LUKES, A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 56, n. 23, p. 2444–50, 1999.

PAI, A. L. H.; MCGRADY, M. E. Assessing Medication Adherence as a Standard of Care in Pediatric Oncology. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 62, p. S696–S706, 2015.

PASSWEG, J. R. et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: The 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 6, p. 811–817, 2017.

PEREIRA, L. R. L. **Farmácia Clínica no Brasil: a formação de um profissional capacitado e seu impacto na construção de uma Assistência Farmacêutica de qualidade no Sistema Único de Saúde**. 2013. 80 p. Livre docência - Universidade de São Paulo, Riberão Preto, 2013.

PHIPPS, S.; DECUIR-WHALLEY, S. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation. **J Pediatr Psychol**, v. 15, n. 4, p. 459–75, 1990.

PORTELA, A. DA S. et al. Prescrição médica: orientações adequadas para o uso de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 3, p. 3523–3528, 2010.

POUSINHO, S. et al. Pharmacist interventions in the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review of randomized controlled trials. **Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy**, v. 22, n. 5, p. 493–515, 2016.

PROT-LABARTHE, S. et al. Pharmaceutical care in an inpatient pediatric hematopoietic stem cell transplant service. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 14, n. 3, p. 147–152, 2008.

RAEHL, C. L. et al. Individualized drug use assessment in the elderly. **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 10, p. 1239–48, 2002.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2011-2018)**. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2020.

REIS, W. C. T. et al. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. **Einstein**, v. 11, n. 2, p. 190–6, 2013.

RODRIGUES, J. P. V. et al. Analysis of clinical pharmacist interventions in the neurology unit of a Brazilian tertiary teaching hospital. **PLOS ONE**, v. 14, n. 1, p. e0210779, 2019.

RODRIGUES, J. P. V.; PEREIRA, L. R. L. Farmácia Clínica em Ambiente Hospitalar: Perspectivas e Estratégias para Implementação. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 1, p. 7–10, 2016.

ROSADO, S. R. et al. Viva bem com uma estomia: relato de experiência sobre a elaboração de uma cartilha. **Rev enferm UFPE on line**, v. 11, suppl. 5, p. 2242-2249, 2017.

ROTTA, I. et al. Ensuring consistent reporting of clinical pharmacy services to enhance reproducibility in practice: an improved version of DEPICT. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 584–90, 2015.

RUDER, A. D. et al. Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 17, n. 4, p. 425–432, 2011.

SABOYA, R. et al. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, suppl. 1, p. 13-15, 2010.

SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SANTOS, R. I. et al. **Assistência Farmacêutica no Brasil: Política, Gestão e Clínica**. 1 ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 2016. 224 p.

SILLA, L. et al. Patient socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 43, p. 571–577, 2009.

SILVA, R. M. **Perfil dos pacientes atendidos em um ambulatório multiprofissional pré-transplante de células-tronco hematopoéticas**. 2016. 31 p. Monografia de especialização em Hemato-Oncologia - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.

SOUZA, G. P. S. C. M. et al. Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015. **ABCS Health Sci**, v. 43, n. 2, p. 69–76, 2018.

SPIERINGS, E.; FLEISCHHAUER, K. Histocompatibility. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Switzerland: Springer, 2019. p. 61–68.

SPYRIDONIDIS, A. et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. **Bone Marrow Transplantation**, 2020.

STIFF, P. J. et al. Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Stem Cell Transplant:

Results of a Prospective, Randomized Trial of Aprepitant Used with Highly Emetogenic Preparative Regimens. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 1, p. 49–55, 2013.

STORB, R. HSCT: Historical Perspective. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Switzerland: Springer, 2019. p. 3–11.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 528 p.

SUREDA, A. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 8, p. 1037–1056, 2015.

SVARSTAD, B. L. et al. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient education and counseling**, v. 37, n. 2, p. 113–24, 1999.

TABAK, D. G. Transplante de medula. In: SCHWARTSMANN, G. A. (Ed.). **Oncologia clínica: princípios e práticas**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991. p. 171–180.

TAYLOR, T. L. et al. Clinical pharmacy services in a pediatric hematology/oncology clinic: A description and assessment. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 52, n. 1, p. 18–23, 1999.

THOMAS, E. D. et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 38, p. 1709–1716, 1959.

THOMAS, E. D. et al. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. **Blood**, v. 19, p. 217–28, 1962.

THOMAS, E. D.; BLUME, K. G. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 5, n. 6, p. 341–346, 1999.

TORRES, H. C. et al.. O processo de elaboração de cartilhas para orientação do autocuidado no programa educativo em Diabetes. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 2, p. 312–316, 2009.

TOUBAI, T.; SUN, Y.; REDDY, P. GVHD pathophysiology: is acute different from chronic? **Best Practice and Research: Clinical Haematology**, v. 21, n. 2, p. 101–117, 2008.

UMEDA, K. et al. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 62, n. 2, p. 291–298, 2015.

VALVERDE, I. A.; DA SILVA, M. J.; RETTO, M. P. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, v. 25, n. 5, p. 1105–1111, 2019.

VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoiéticas**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 1280 p.

WANG, T. et al. Effect of critical care pharmacist's intervention on medication errors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of Critical Care**, v. 30, n. 5, p. 1101–1106, 2015.

WATANABE, A. M. et al. Percepção da comunidade nipo-brasileira residente em Curitiba sobre o cadastro de medula óssea. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 32, n. 2, p. 136–140, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ATC/DDD: international language for drug utilization research**. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 3 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Switzerland: World Health Organization, 2003. 198 p.

WU, H. T.; GRAFF, L. R.; YUEN, C. W. Clinical pharmacy in an inpatient leukemia and bone marrow transplant service. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 62, n. 7, p. 744–747, 2005.

YANG, B. et al. Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 54, n. 1, p. 99–122, 2019.

ZANETTI, M. O. B. et al. **Contributions of clinical pharmacists in the hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review**. PROSPERO 2017 CRD42017062391. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=62391>. Acesso em: 12 fev. 2020.

ZANETTI, M. O. B.; PEREIRA, L. R. L. Uso de medicamentos após o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: produção de um manual educativo. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 82–87, 2020.

ZATONI, D. C. P. **Orientações para alta hospitalar de crianças no pós-transplante imediato de células-tronco hematopoiéticas**. 2016. 110 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

ZIERLER-BROWN, S. et al. Clinical documentation for patient care: models, concepts, and liability considerations for pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 17, p. 1851–8, 2007.

ZUBIOLI, A. **A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária**. 1 ed. Brasília: Ethosfarma, 2001. 194 p.

ZUCKERMAN, T. Allogeneic transplant: Does age still matter? **Blood**, v. 130, n. 9, p. 1079-1080, 2017.

Apêndices

APÊNDICES

APÊNDICE A – Ficha de acompanhamento farmacoterapêutico

FICHA DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO		
Identificação do paciente		
ID: _____		
Nome: _____		
Nº do registro: _____	Nº do leito: _____	
Fone(s): _____		
Cidade de procedência/Estado: _____		
Data da internação na enfermaria: ____/____/____		
Data da alta da enfermaria: ____/____/____ Nº de dias internado: _____		
Encaminhado para: () Hospital-dia () Outro hospital () Outro setor. Qual? _____ () Óbito		
Data do início do acompanhamento no hospital-dia: ____/____/____		
Data da alta do hospital-dia: ____/____/____ Nº de dias: _____		
Reinternações: () Sim. Quantas? _____ () Não		
Problema de saúde que motivou o TCTH alogênico: _____		
Tipo de doador: () Aparentado () Não aparentado		
Grau de histocompatibilidade no sistema HLA: _____		
Regime de condicionamento prescrito: _____		
Altura (m): _____ Peso inicial (kg): _____ Peso ideal inicial: _____		
Peso ideal ajustado inicial: _____ IMC inicial: _____		
Dados do acompanhante		
Está com acompanhante?		
() Sim. Quem (nome/parentesco)? _____		
() Não.		
Fone(s) do acompanhante: _____		
Idade: _____ Sexo: () Feminino () Masculino		
Será o responsável por administrar a farmacoterapia? () Sim () Não		
Sabe ler e escrever? () Sim () Não		
Quantos anos estudou? _____		
Até que série estudou?		
() Nunca frequentou a escola	() Ensino médio incompleto	() Superior completo
() Menos de um ano	() Ensino médio completo	() Pós-graduação

- () Ensino fundamental incompleto () Curso técnico
 () Ensino fundamental completo () Superior incompleto

Trabalha?

- () Não () CLT () Aposentado(a)
 () Estudante () Autônomo(a) () Pensionista
 () Do lar () Funcionário público () Outro _____

Dados do paciente

1. Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

2. Sexo: () Feminino () Masculino

3. Etnia (cor)?

- () Branco(a) () Negro(a) () Pardo(a) () Amarelo(a) () Indígena

4. Sabe ler e escrever? () Sim () Não

5. Quantos anos estudou? _____

6. Até que série estudou?

- () Nunca frequentou a escola () Ensino médio incompleto () Superior completo
 () Menos de um ano () Ensino médio completo () Pós-graduação
 () Ensino fundamental incompleto () Curso técnico
 () Ensino fundamental completo () Superior incompleto

7. Trabalha?

- () Não () CLT () Aposentado(a)
 () Estudante () Autônomo(a) () Pensionista
 () Do lar () Funcionário público () Outro _____

8. Qual é a renda familiar (em reais)? _____

9. Quantas pessoas dependem desta renda? _____

10. Estado civil?

- () Solteiro(a) () Casado(a) () Amasiado(a) () Divorciado(a)/Separado(a) () Viúvo(a)

11. Com que frequência consome bebidas alcoólicas?

- () Diariamente () Socialmente
 () Nunca (vá para a pergunta 13) () Ex-etilista. Parou há quantos anos? _____
 () Somente aos finais de semana

12. Que tipo de bebida consome?

- () Cerveja. Quantas latas por dia? () ≤ 1 () 2 - 3 () 4 - 5 () ≥ 6
 () Vinho. Quantas taças por dia? () ≤ 1 () 2 - 3 () 4 - 5 () ≥ 6
 () Destilados (pinga, vodka, whisky). Quantas doses por dia? () ≤ 1 () 2 - 3 () 4 - 5 () ≥ 6

13. Há quantos anos consome/por quantos anos consumiu bebida alcoólica? _____

14. Fuma?

() Sim. Há quantos anos? _____ Quantos cigarros por dia? _____

() Nãõ.

() Ex-fumante. Por quantos anos? _____ Parou há quantos anos? _____ Fumava quantos cigarros por dia? _____

15. Consome ou já consumiu algum tipo de droga ilícita? () Sim. Qual? _____ () Não

16. Tem alergia a algum medicamento ou alimento?

() Sim. Qual(is)? _____

() Não.

() Não sabe.

17. Já apresentou reação adversa a algum medicamento?

() Sim. Qual(is)? _____

() Nãõ.

() Não sabe.

18. Tem outro(s) problema(s)/condição(ões) de saúde diagnosticado(s) (ex: diabetes, hipertensão)?

() Sim. Qual(is)? _____

() Não.

19. Utilizava algum medicamento na sua residência (prescrito ou não pelo médico)?

() Sim. Qual(is)?

() Nãõ.

20. Antecedentes familiares:

21. Outras considerações:

Conciliação de medicamentos na admissão hospitalar					
Nome: _____					
ID: _____ Data: ____/____/____					
Quem está respondendo? () Paciente () Acompanhante () Ambos					
Nº	Medicamento de uso domiciliar/Apresentação/Posologia	Tempo de uso	Prescrito no hospital?		
			Sim	Sim, com divergências	Não
1			()	() _____	()
2			()	() _____	()
3			()	() _____	()
4			()	() _____	()
5			()	() _____	()
6			()	() _____	()
7			()	() _____	()
8			()	() _____	()
9			()	() _____	()
10			()	() _____	()
Observações					

Evolução Clínica
<i>No primeiro dia, levantar informações sobre a história pregressa. Após, descrever diariamente as informações clínicas mais relevantes (em especial os desfechos do TCTH).</i>
Resumo da história patológica pregressa e história médica atual

[illegible]

Evolução das prescrições						
Nome: _____						
ID: _____						
Fase do transplante: ()Pré-TCTH ()TCTH propriamente dito Pós-TCTH imediato: () Internado () Hospital-dia						
PRESCRIÇÃO		Evolução das Prescrições				
		__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
Observações						

Evolução laboratorial							
Nome: _____							
ID: _____							
Fase do transplante: () Pré-TCTH () TCTH propriamente dito Pós-TCTH imediato: () Internado () Hospital-dia							
EXAME	DATA E RESULTADO DO EXAME						
	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Glóbulos vermelhos ($10^6/\mu\text{L}$)							
Hemoglobina (g/dL)							
Hematócrito (%)							
VCM							
HCM							
CHCM							
RDW							
Glóbulos brancos ($10^3/\mu\text{L}$)							
Células blásticas (%)							
Promielócitos (%)							
Mielócitos (%)							
Metamielócitos (%)							
Bastonetes (%)							
Neutrófilos segmentados (%)							
Linfócitos (%)							
Eosinófilos (%)							
Basófilos (%)							
Monócitos (%)							
Plasmócitos (%)							
Neutrófilos segmentados ($10^3/\mu\text{L}$)							
Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)							
Monócitos ($10^3/\mu\text{L}$)							
Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$)							
Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$)							
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)							
Procalcitonina (PCT) (%)							

Volume plaquetário médio (MPV)							
Índice de anisocitose plaquetária (PDW)							
Ferritina (ng/mL)							
Creatinina (mg/dL)							
Clearance Cr (mL/min/1,73 m ²)							
Ureia (mg/dL)							
TGO / AST (U/L)							
TGP / ALT (U/L)							
Fosf. Alcalina (U/L)							
Gama-GT (U/L)							
Bilirrubina Total (mg/dL)							
Bilirrubina Direta (mg/dL)							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
HDL							
LDL							
Glicemia jejum (mg/dL)							
HbA1C (%)							
Albumina (sangue) (mg/dL)							
Sódio (mmol/mL)							
Potássio (mmol/mL)							
Cálcio iônico (mmol/mL)							
Magnésio (sangue) (mq/L)							
Fósforo inorgânico (mg/dL)							
TP (INR)							
TTPA							
Lactato desidrogenase (LDH) (U/L)							
CPK (U/L)							
Ciclosporina (ng/mL)							
Ácido úrico (mg/dL)							

Resposta do paciente
() Melhora clínica e/ou de outros parâmetros.
() Não resposta.
() Resposta desconhecida.
() Piora clínica e/ou de outros parâmetros.
Se melhora ou piora, descrever evolução clínica ou parâmetro avaliado
Gravidade das consequências da ausência de intervenções farmacêuticas
() Potencialmente letal () Séria () Significante () Menor () Sem erro
Classificação do impacto da intervenção
() Extremamente significativa () Muito significativa () Significante () Pouco significativa
() Insignificante () Prejudicial

Conciliação de medicamentos na alta hospitalar (encaminhamento para hospital-dia)					
Nome: _____					
ID: _____					
Quem está respondendo? () Paciente () Acompanhante () Ambos					
Nº	Medicamento de uso domiciliar/Apresentação/Posologia	Tempo de uso	Prescrito na alta?		
			Sim	Sim, com divergências	Não
1			()	() _____	()
2			()	() _____	()
3			()	() _____	()
4			()	() _____	()
5			()	() _____	()
6			()	() _____	()
7			()	() _____	()
8			()	() _____	()
9			()	() _____	()

10			()	() _____	()
Observações					

Nome: _____

ID: _____

Data: ____/____

Quem está respondendo? () Paciente () Acompanhante () Ambos

Momento: () Alta, antes das instruções do farmacêutico

() Alta, após as instruções do farmacêutico

() Retorno ao Hospital-dia. Semana nº: ____

MEDTAKE			
Nº	Nome do Fármaco	Obs.:	Escore - 0 ou 25%
1		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
2		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
3		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
4		Nome	
		Dose	

		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
5		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
6		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
7		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
8		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
9		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
10		Nome	
		Dose	
		Indicação	
		Toma c/ água/alimento	
		Posologia	
		Escore Total (0 – 100%)	
Escore Geral/Média (0 – 100%):			

- 2 – Alguma das suas medicações causa problemas para você? (0) Não (1) Sim
 a. Se o entrevistado respondeu SIM, por favor, liste os nomes das medicações e quanto elas o incomodam

Quanto esta medicação incomodou você?					
Medicação	Muito	Um pouco	Muito pouco	Nunca	De que forma você é incomodado por ela?

- 3 – Agora, citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus medicamentos.

Quanto difícil é para você:	Muito difícil	Um pouco difícil	Não muito difícil	Comentário (Qual medicamento?)
a. Abrir ou fechar a embalagem				
b. Ler o que está escrito na embalagem				
c. Lembrar de tomar todo o remédio				
d. Conseguir o medicamento				
e. Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo				

Escore de problemas encontrados pelo BMQ

DR - REGIME (questões 1a - 1e)	1 = Sim	0 = Não
DR1. O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?	1	0
DR2. O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?	1	0
DR3. O R relatou alguma falha de dias ou de doses?	1	0
DR4. O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?	1	0
DR5. O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?	1	0
DR6. O R respondeu que "não sabia" a alguma das perguntas?	1	0
DR7. O R se recusou a responder a alguma das questões?	1	0

Soma:		Tregime
DC - CRENÇAS		
DC1. O R relatou "não funciona bem" ou "não sei" na resposta 1f?	1	0
DC2. O R nomeou as medicações que o incomodam?	1	0
Soma:		Tcrenças
DR - RECORDAÇÃO		
DRE1. O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 ou mais vezes/dia)?	1	0
DRE2. O R relata "muita dificuldade" ou "alguma dificuldade" em responder a 3c?	1	0
Soma:		Trecord
Total BMQ:		TGeral

R = respondente; NR = não respondente.

Desfechos clínicos		
1. Mortalidade relacionada ao transplante	() Sim. () Não.	Número de dias após o transplante: _____
2. Falha de enxertia	() Sim. () Não.	Primária ou secundária? _____
3. DECH	() Sim. () Não.	Grau _____
4. Tempo de internação	_____ dias	
5. Tempo para enxertia	_____ dias	
6. Reinternações	() Sim. () Não.	Quantas? _____
7. PRFs	() Sim. () Não.	Quantos? _____
8. Intervenções	() Sim. () Não.	Quantas? _____
Observações		

APÊNDICE B - Manual educativo sobre o uso de medicamentos no período pós-TCTH

Uso correto dos remédios após o transplante:

Após o seu transplante e a alta hospitalar, você ainda precisará utilizar vários medicamentos em casa por um longo período. Lembre-se de que cada remédio tem um papel fundamental na sua recuperação e de que eles precisam ser utilizados nos horários e na quantidade que o médico indicar.

Alguns remédios devem ser tomados em jejum, outros depois das refeições ou várias vezes ao dia. Não se preocupe, você receberá orientações sobre cada um deles. Quando a equipe do TMO explicar como e quando cada um deverá ser tomado, tire todas as suas dúvidas e tenha certeza de que entendeu.

Para facilitar o controle, você receberá semanalmente uma tabela com os nomes, doses e horários dos remédios da semana, como a da figura abaixo (folha de autovigilância). Caso surja alguma dúvida em casa, não hesite em ligar para o hospital.

AUTO - VIGILÂNCIA - [REDACTED]							
MEDICAMENTOS	Segunda 04/12	Terça 05/12	Quarta 06/12	Quinta 07/12	Sexta 08/12	Sábado 09/11	Domingo 10/12
Ciclosporina 100mg, 50mg e 25mg Tomar 150 mg pela manhã e 125 a noite.	8h 20h	8h 20h	8h 20h	8h 20h	8h 20h	8h 20h	8h 20h
Óxido de Magnésio 208mg. 2Cp 3x/dia	8h 16h 22h	8h 16h 22h	8h 16h 22h	8h 16h 22h	8h 16h 22h	8h 16h 22h	8h 16h 22h
Aciclovir 1cp = 200mg Tomar 2cp 8/8 hs	6h 14h 22h	6h 14h 22h	6h 14h 22h	6h 14h 22h	6h 14h 22h	6h 14h 22h	6h 14h 22h
Sulfametoxazol-trimetropim 400/80mg. 2Cp de 12/12h às 3ª e 5ª		8h 20h		8h 20h			
Ácido fólico 5mg. 1Cp/dia	14h	14h	14h	14h	14h	14h	14h
Domperidona 1cp = 10mg realizar 30 minutos antes das refeições.	7h/12h/18h	7h/12h/18h	7h/12h/18h	7h/12h/18h	7h/12h/18h	7h/12h/18h	7h/12h/18h
Omeprazol 1 cp 20 mg tomar 1 cp as 6 hs	06h	06h	06h	06h	06h	06h	06h
Fluconazol 100mg tomar 2cps via oral 1x/dia	12h	12h	12h	12h	12h	12h	12h
Dramin 1cp de até 8/8hs se náuseas ou vômitos.							
Fotoprotetor fator 30	7h 14h	7h 14h	7h 14h	7h 14h	7h 14h	7h 14h	7h 14h

ATENÇÃO: Trazer a folha de auto - vigilância e as medicações todas as vezes que vier ao hospital

Fique atento no momento da retirada ou da compra dos remédios!

Um mesmo remédio pode receber nomes diferentes de acordo com a indústria farmacêutica que o fabrica, por isso procure se lembrar do nome do princípio ativo do remédio (nome genérico) para evitar confusões. Por exemplo, você provavelmente fará uso de um imunossupressor chamado ciclosporina (nome do princípio ativo/nome genérico), mas ele é vendido com os nomes de Sandimmun ou Sigmasporin (nomes comerciais).

Um mesmo remédio também pode ser vendido com doses diferentes, então preste atenção se a dose que lhe foi entregue é a mesma que o médico pediu, para que você não tome uma quantidade de remédio maior ou menor que a necessária, o que poderá prejudicar seu tratamento e sua recuperação.

Quando for retirar medicamentos no hospital, posto de saúde ou na farmácia, fique atento também ao prazo de validade. Se for buscar uma quantidade de remédio suficiente para três meses, por exemplo, tenha certeza de que a validade deste medicamento é maior que três meses. Nunca tome ou aceite remédios com prazo de validade vencido!

As figuras a seguir mostram onde encontrar estas informações nas embalagens de um medicamento genérico, não genérico e nos comprimidos que você retira no hospital.

Utilizando os seus remédios:

Ao começar a utilizar os seus remédios em casa, você poderá se deparar com algumas dificuldades. Uma dica para facilitar o controle, a organização, a limpeza e o transporte dos seus medicamentos é guardá-los em caixas com divisões.

No momento de guardar os remédios na caixinha, lembre-se de não destacar os comprimidos da cartela. Esta cartela é a embalagem interna do medicamento (blister) e ela tem a função de proteger o seu remédio, pois alguns comprimidos estragam quando entram em contato com outros medicamentos ou são expostos à luz, à temperatura alta ou à umidade. Procure também não cortar as cartelas ou retirar os comprimidos da embalagem do hospital, pois quando a cartela é cortada algumas informações importantes do medicamento podem ser perdidas, como o nome e o prazo de validade. Os comprimidos fornecidos pelo hospital já são entregues cortados, mas recebem um adesivo com as

informações mais importantes para a identificação do remédio. A organização dos remédios é fundamental para evitar erros que poderão atrapalhar seu tratamento.

Não deixe os seus remédios guardados na cozinha ou no banheiro, estes cômodos da casa estão expostos à muita variação de temperatura e umidade, o que pode estragar o remédio. Mantenha a caixinha de medicamentos guardada no quarto, não exposta ao sol e em um lugar alto, para dificultar o acesso de crianças e animais de estimação.

Preste muita atenção quando estiver tomando os seus remédios!

Confira se o nome, a dose e o horário estão corretos e anote na folha de autovigilância. Tomar uma dose maior poderá aumentar a ocorrência de eventos adversos e toxicidade (reações adversas/efeitos colaterais), já uma dose menor poderá reduzir o efeito do medicamento, aumentando a chance de ter infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro e outras doenças, o que pode atrasar sua recuperação. Caso você tome por engano uma dose maior ou menor do que deveria, avise o médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Não tome os medicamentos com bebidas alcoólicas, refrigerantes, leite, café ou sucos, a não ser que a equipe do TMO lhe oriente a fazer isto. Um copo de água cheio é o ideal para ingerir o comprimido/cápsula, garantindo o seu melhor aproveitamento e efeito. Não misture os medicamentos, engula um de cada vez.

Procure manter a integridade dos comprimidos ou cápsulas. Triturar comprimidos e abrir cápsulas pode torná-los ineficazes ou provocar a ingestão de uma dose menor do que a indicada. Converse com o médico, enfermeiro ou com o farmacêutico caso tenha dificuldade para engolir os comprimidos, eles saberão como ajudar.

Em caso de esquecimento, tome o medicamento assim que se lembrar, principalmente se passou pouco tempo do horário correto de tomada. Porém, caso já tenha passado muito tempo ou esteja perto da próxima dose, não tome a dose esquecida. Tenha atenção especial com o horário da ciclosporina e dos antibióticos, tomar estes medicamentos no horário correto é muito importante, então faça o possível para não se esquecer! Se tiver alguma dúvida sobre o que fazer depois de esquecer de tomar algum remédio, entre em contato com a equipe do TMO.

Se você estiver com dificuldade para lembrar os horários corretos de tomar os remédios, acione o despertador de casa ou do celular para tocar nestes horários. Outra opção é fazer download de um aplicativo de celular chamado “Hora do Remédio”, representado na figura a seguir. Além de despertar, este aplicativo traz algumas outras informações sobre o seu remédio, como o número de dias e doses que você já tomou e quantos comprimidos você ainda tem disponível. Se mesmo assim estiver com dificuldade para se lembrar, fale com a gente que iremos preparar alguma estratégia para ajudá-lo.

Se algum horário de remédio estiver lhe incomodando, por ser de madrugada ou muito cedo, converse com a equipe do TMO para saber se há possibilidade de mudar o horário. Não mude por conta própria!

Você também deve controlar a quantidade de medicamentos que tem sobrando em casa. Avise o médico, enfermeiro ou farmacêutico quando eles estiverem acabando, para que você consiga pegar mais remédio antes que aquela reserva acabe. **É importante que você não fique nenhum dia sem tomar os seus remédios!**

Confira se a quantidade de medicamento que você tem é o suficiente até a próxima consulta e mantenha sempre uma pequena quantidade a mais para evitar que falte alguma dose.

Não aceite indicações de remédios por amigos, vizinhos, conhecidos e familiares. O médico escolhe o melhor remédio para você de acordo com o resultado dos seus exames, com a sua doença e com o seu estilo de vida. O seu conhecido pode ter um problema de saúde parecido, mas o medicamento pode ter efeitos diferentes em você. Muitas vezes este remédio pode fazer mal ou modificar a ação dos outros remédios prescritos pelo médico, os quais são fundamentais para a sua recuperação. Sempre converse com a equipe do TMO antes de usar um remédio indicado por conhecidos.

Lembre-se de que fitoterápicos, plantas medicinais e chás podem sim ajudar, mas eles também podem trazer riscos para a sua saúde e mudar a ação dos seus remédios,

portanto, converse com o seu médico ou farmacêutico antes de usá-los! Além disso, tome cuidado com a procedência de remédios fitoterápicos, plantas medicinais e chás, pois eles podem ter contaminação por fungos e acabar provocando infecções.

Caso note algum efeito indesejado que possa ter começado após você utilizar algum remédio que foi indicado pelo médico, você deve comunicar à equipe do TMO, mesmo que não tenha certeza, pois eles podem dar orientações para ajudar a diminuir estes sintomas. A ocorrência de reações adversas em pacientes que usam muitos medicamentos é comum, mas não apresentar nenhuma reação não significa que o remédio não está funcionando.

Não suspenda, sob hipótese nenhuma, o uso de um medicamento por conta própria! Se fizer isso, você aumentará o risco de ter infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro e outras doenças, que poderão atrapalhar sua recuperação.

Remédios mais usados após o transplante alogênico:

Nos próximos tópicos deste manual você receberá algumas informações sobre os medicamentos mais utilizados depois do transplante alogênico, mas pode ser que você não use alguns deles ou que use outros que não estão nesta lista.

- **Ciclosporina**

Após o transplante, as células do doador podem estranhar as suas células e brigar contra elas, provocando a doença do enxerto contra o hospedeiro. A ciclosporina é um remédio imunossupressor, ou seja, ela ajuda as células que você recebeu do doador a se acostumarem com o novo corpo e a não brigarem contra ele, evitando a ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro.

Se você não toma a ciclosporina ou algum outro imunossupressor (como tacrolimo, sirolimo, micofenolato ou prednisona) ou para de tomá-los sem a permissão do médico, as células do doador começam a atacar as células do seu corpo, o que prejudica sua recuperação. Por isso, jamais pare de tomar o seu imunossupressor sem orientação do

médico! Se a quantidade de ciclosporina no seu corpo diminuir muito, você aumentará a chance de ter a doença do enxerto ou até mesmo de rejeitar as células do doador e perder o transplante.

A ciclosporina existe na forma de solução oral 100 mg/ml (forma líquida) ou na forma de cápsulas de 25, 50 e 100 mg. Com tantas cápsulas diferentes é fácil se confundir, por isso fique atento para tomar a dose correta. **Altere a dose apenas quando o médico pedir!**

Pacientes que recebem a mesma dose de ciclosporina podem ter quantidades diferentes de remédio no sangue, de acordo com o organismo de cada um, com a alimentação e com os outros remédios em uso. Para que a ciclosporina seja mantida em um nível aceitável no seu corpo, sem estar em falta e nem em excesso, os médicos irão medir a quantidade do remédio no seu sangue frequentemente e fazer ajustes na dose. Para o resultado desta medida ser confiável, o seu sangue deve ser coletado 11 ou 12 horas após o horário em que você tomou a última dose de ciclosporina, portanto, no dia do exame não tome a ciclosporina antes de colher o sangue, mas lembre-se de tomá-la imediatamente após a coleta do sangue.

Geralmente a ciclosporina é tomada de 12 em 12 horas e deve ser ingerida todos os dias rigorosamente no mesmo horário e com o mesmo líquido, de preferência com água. Se você estiver tomando ciclosporina na forma de solução oral, misture sempre com o mesmo líquido (água, suco, leite) e coloque em um copo de vidro (não de plástico). Depois de beber, coloque um pouco mais de líquido para aproveitar o pouquinho do remédio que pode ter ficado no copo.

Se você está acostumado a ingerir a ciclosporina com as suas refeições ou em um horário próximo a elas, mantenha este hábito. Mudanças nos líquidos ou na proximidade da tomada da ciclosporina com as refeições podem resultar em mudanças na quantidade de ciclosporina no sangue, isto irá dificultar o ajuste de dose feito pelos médicos.

Além dos alimentos, muitos remédios também podem alterar a quantidade de ciclosporina no sangue, este é mais um motivo para você sempre informar o seu médico e farmacêutico sobre todos os remédios que você usa (prescritos por um médico ou não).

Doses baixas de ciclosporina podem aumentar o risco de doença do enxerto e doses altas podem causar pressão alta, tremedeira, alterações na visão, dor de cabeça, doenças nos rins, inchaço nas gengivas e até mesmo crises convulsivas. Estas reações adversas podem ocorrer mesmo quando a ciclosporina está na concentração adequada no sangue, portanto informe o seu médico se estiver apresentando algum sintoma.

A ciclosporina é um remédio caro, mas que é oferecido gratuitamente pelo SUS. Para conseguir retirar este medicamento na farmácia de alto custo você precisará de alguns documentos específicos. Os enfermeiros, médicos, farmacêutico e a assistente social explicarão todo o processo e prepararão os documentos antes da sua alta.

- **Sirolimo**

Assim como a ciclosporina, o sirolimo também “acalma” a medula do doador para ela não reagir contra o paciente, ou seja, é um remédio imunossupressor que protege contra a doença do enxerto contra o hospedeiro. Para alguns pacientes, dependendo da doença e de como foi o transplante, os médicos podem optar por prescrever o sirolimo no lugar da ciclosporina ou por trocar um pelo outro durante o tratamento.

O sirolimo existe na forma de drágeas de 1 e 2 mg, mas você também pode mandar manipular uma solução oral (forma líquida) se não conseguir engolir as drágeas, converse com o seu médico sobre isso. Esse medicamento não pode ser cortado, aberto, macerado ou mastigado, porque perde o seu efeito.

Assim como a ciclosporina, a dose de sirolimo também varia muito de pessoa para pessoa e interage com medicamentos e alimentos. Por isso, os médicos também medem a quantidade de sirolimo no sangue e fazem ajustes na dose. No dia do exame, não tome o sirolimo antes de colher o sangue, mas lembre-se de tomá-lo imediatamente após a coleta.

Geralmente o sirolimo é tomado uma única vez ao dia, mas, se a quantidade do remédio no seu sangue estiver muito alta, pode ser que os médicos peçam para você tomar um dia sim e no outro não. O sirolimo também deve ser ingerido todos os dias rigorosamente no mesmo horário e com o mesmo líquido, de preferência com água. Se você

estiver tomando a solução oral de sirolimo, depois de beber coloque um pouco de água no copo ou no medidor e beba o restante, para aproveitar todo o remédio.

Se você está acostumado a ingerir o sirolimo com as suas refeições ou em um horário próximo a elas, mantenha este hábito. Mudanças nos líquidos ou na proximidade da tomada do sirolimo com as refeições podem resultar em mudanças na quantidade do imunossupressor no sangue, isto irá dificultar o ajuste de dose feito pelos médicos.

Doses baixas de sirolimo podem aumentar o risco de doença do enxerto e doses altas podem causar dor de cabeça, dor nas articulações, inchaço, pressão alta, colesterol alto e problemas nos rins. Estas reações adversas podem ocorrer mesmo quando o sirolimo está na concentração adequada no sangue, portanto informe o seu médico se estiver apresentando algum sintoma.

- **Prednisona**

A prednisona é um corticoide que também funciona como imunossupressor contra a doença do enxerto. Este medicamento existe na forma de líquido e de comprimido, mas quando é líquido é chamado de prednisolona. Se você utilizar o remédio em forma de comprimidos, preste atenção na dose indicada pelo médico, porque existem comprimidos de 5, 10, 20 e 50 mg. Geralmente, a prednisona é tomada uma ou duas vezes ao dia.

Alguns efeitos adversos são: aumento do apetite e ganho de peso, retenção de líquidos, inchaço nas bochechas, pressão alta, aumento do açúcar no sangue, fraqueza muscular e acne. Também é comum ter insônia, irritação, euforia e mudanças de humor. Para não aumentar ainda mais a chance de desenvolver hipertensão ou diabetes, enquanto utilizar este remédio controle a quantidade de sal colocada nas comidas e tome cuidado também com a ingestão exagerada de açúcar.

Enquanto estiver tomando este medicamento você estará ainda mais exposto à ocorrência de infecções, portanto redobre os cuidados de higiene e utilize os medicamentos profiláticos corretamente.

Se você sentir desconforto gástrico após engolir o comprimido de prednisona, tente tomar remédio com leite ou durante uma refeição.

Nunca pare de tomar a prednisona/prednisolona sem ordem médica! Este remédio precisa ser retirado aos poucos e lentamente para não causar efeitos adversos.

- Óxido de magnésio

O uso da ciclosporina faz com que o paciente elimine uma quantidade maior de magnésio do organismo. A falta de magnésio no sangue pode provocar fraqueza, sonolência, espasmos musculares, câibras, tremores, náusea, vômitos e perda de apetite. Para evitar isto, o médico prescreve óxido de magnésio como um suplemento, ou seja, uma quantidade adicional de magnésio complementar à sua alimentação. Geralmente o óxido de magnésio é utilizado de 8 em 8 horas e as suas principais reações adversas são náuseas, cólica e diarreia.

- Fluconazol

Após a pega da medula o paciente ainda estará predisposto a contrair algumas infecções fúngicas, virais ou bacterianas e é muito mais fácil prevenir a ocorrência destas infecções do que tratá-las. O fluconazol é utilizado uma única vez ao dia para prevenir a ocorrência de infecções fúngicas (especialmente candidíase). Este remédio dificilmente causa reações adversas na dose profilática, mas pode causar náuseas, vômitos e dores de cabeça.

- Aciclovir

O aciclovir também é geralmente utilizado três vezes ao dia como profilaxia para prevenir infecções virais (herpes simples, varicela zoster e citomegalovírus). Este remédio pode causar alguns problemas nos rins, especialmente quando usado junto com a ciclosporina, para evitar isto você deve beber bastante água. Alguns pacientes também apresentam diarreia, náuseas, vômitos e mal-estar.

- Sulfametoxazol e Trimetropima

Este remédio é conhecido como “bactrim” e é a terceira profilaxia contra infecções que você precisará utilizar. Ele previne um tipo de pneumonia muito comum em pacientes imunossuprimidos, causada pelo fungo *Pneumocystis jiroveci*. O bactrim geralmente é

utilizado duas vezes ao dia, mas apenas às terças e quintas-feiras. Ele pode provocar reações dermatológicas (urticária, vermelhidão na pele), perda de apetite, náuseas e vômitos. Este medicamento também pode causar pedra nos rins, sendo assim é fundamental que você beba bastante água.

- **Omeprazol**

Após o transplante você ainda precisará tomar vários medicamentos que podem irritar o estômago, por isso os médicos prescrevem o omeprazol. Este remédio reduz a quantidade de ácido produzido pelo estômago, diminuindo a chance de ter gastrite e úlcera. Para fazer efeito, ele precisa ser ingerido antes das refeições, de preferência pela manhã. Engula a cápsula com água, não tome com leite!

Quando não é utilizado por longos períodos (anos), este remédio não costuma causar efeitos adversos preocupantes, mas pode provocar dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, flatulência e dor de cabeça.

- **Ondansetrona**

Você pode precisar tomar a ondansetrona caso esteja apresentando náuseas e vômitos persistentes. Você deve remover o comprimido da embalagem, com as mãos secas, e colocar imediatamente na ponta da língua para que ele se dissolva, engula com saliva. Não é necessário ingerir com líquidos.

O remédio vai começar a fazer efeito aproximadamente uma hora e meia após a ingestão. Não utilize uma quantidade maior de comprimidos do que a indicada pelo médico. Alguns efeitos adversos da ondansetrona são diarreia, prisão de ventre e dor de cabeça. Procure o médico caso apresente palpitações ou desmaio.

- **Dipirona**

A dipirona tem ação analgésica e antitérmica, o que significa que ela é utilizada para tratar dor e febre. Os efeitos começam a aparecer cerca de 30 a 60 minutos após a administração e persistem por aproximadamente quatro horas.

A equipe do TMO libera o uso de dipirona para dor, mas ela não deve ser tomada com muita frequência, porque pode mascarar a ocorrência de febre e, conseqüentemente, pode atrasar o tratamento de uma infecção. Além disso, a dipirona é um pouco tóxica para as células do sangue, portanto, não tome mais comprimidos do que o médico permitir.

Em caso de febre, você também pode utilizar a dipirona como antitérmico, mas não se esqueça de comunicar a equipe do TMO sobre a ocorrência da febre!

Você percebeu que a higiene e a ingestão de 2 a 3 litros de líquidos por dia é tão importante quanto utilizar corretamente os seus remédios, então seguindo essas recomendações você colaborará com a recuperação da sua saúde e da sua qualidade de vida!

APÊNDICE C - Guia de recomendações sobre o ajuste de dose para pacientes obesos

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICO

RECOMENDAÇÕES SOBRE O AJUSTE DE DOSE PARA PACIENTES OBESOS

Ribeirão Preto, maio de 2017.

A obesidade implica em uma série de alterações fisiológicas que precisam ser consideradas no momento de dosificar os medicamentos, visando evitar doses subterapêuticas ou sobredoses e assegurar a efetividade clínica e a segurança do paciente^{1,2}.

No momento de prescrever um medicamento para um indivíduo obeso, especialmente aqueles com janela terapêutica estreita, é necessário considerar possíveis variações farmacocinéticas, pois a obesidade pode afetar especialmente a distribuição, a ligação a proteínas plasmáticas e a eliminação dos medicamentos³.

O volume de distribuição (Vd) de um fármaco estima a extensão em que ele se distribui em tecidos extravasculares. Geralmente, os fármacos com grande afinidade por esses tecidos têm maiores Vd, o que compromete a quantidade de fármaco livre no sangue. Uma vez que somente esta forma está apta para exercer sua ação, a resposta terapêutica depende da sua porcentagem livre².

A distribuição em tecidos extravasculares depende de algumas características do medicamento, especialmente a polaridade. Medicamentos lipofílicos possuem alta afinidade pelo tecido adiposo, maiores Vd, menos fármaco livre e, por consequência, usualmente necessitam de doses maiores para exercerem seu efeito terapêutico².

O Vd de medicamentos lipofílicos costuma ser ainda maior em pacientes obesos, dado que estes possuem uma quantidade superior de tecido adiposo. Já os medicamentos não lipofílicos distribuem-se predominantemente no sangue, de modo que o Vd é semelhante em indivíduos obesos e não obesos^{1,2}.

Com relação à ligação a proteínas plasmáticas (LPP), o efeito da obesidade ainda não foi completamente esclarecido. A obesidade não afeta a ligação à albumina, mas o aumento de colesterol e triglicerídeos, comum em obesos, pode interferir na LPP. O aumento de proteínas de fase aguda, como a alfa1-glicoproteína ácida, também pode interferir na LPP¹.

Ao contrário dos parâmetros acima descritos, a eliminação dos medicamentos está mais relacionada com processos fisiológicos do que com as características químicas do fármaco. A depuração dos medicamentos pode estar alterada em indivíduos obesos

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

como consequência de alterações no metabolismo hepático e na depuração renal. Estas alterações podem implicar no aumento na depuração (pelo aumento do tamanho e peso dos órgãos e fluxo sanguíneo) ou na diminuição (pela presença de comorbidades que danificam o fígado e/ou o rim)^{1,2}.

Com base nas informações supracitadas, é perceptível que o parâmetro que possui uma relação melhor estabelecida com a obesidade é o Vd, portanto, o ajuste de dose para pacientes obesos é baseado principalmente neste conceito.

A comparação entre o Vd normalizado pelo peso (Vd/peso atual ou Vd/peso ideal) de indivíduos obesos e não-obesos permite avaliar como o fármaco se distribui em função do excesso de peso. Se a estimativa de Vd/peso atual é similar nos dois grupos, o fármaco é captado pelo tecido adiposo e o cálculo de dose deve ser feito com base no peso atual para garantir que pacientes obesos atinjam o valor terapêutico². Por outro lado, se Vd/peso atual for menor em obesos, há um indicativo de distribuição incompleta do medicamento em função do excesso de peso. Neste caso, o peso ideal ou o peso ideal ajustado podem ser métricas melhores do que o peso atual para o cálculo da dose mais adequada².

O Vd também apresenta uma relação importante com a metabolização/eliminação. Conforme já citado, quanto maior o Vd, provavelmente mais lipofílico o fármaco será, sendo assim, ele será mais distribuído pelos tecidos. Além disso, ele precisará ser metabolizado pelos hepatócitos em duas fases, fase 1 (oxidação, redução ou hidrólise) e fase 2 (conjugação). Em adição, quanto maior o Vd, provavelmente maior a meia vida de eliminação e menor a constante de eliminação (kel). Sendo assim, provavelmente o fármaco permanecerá mais tempo no organismo dos pacientes obesos e o intervalo entre as doses deverá ser aumentado.

Vale destacar que a obesidade altera a farmacocinética de alguns medicamentos, mas não de todos. Por consequência, a decisão de qual métrica de ajuste de peso utilizar deve ser individualizado para cada medicamento^{1,2}.

Ajuste de dose no Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

A seleção da dose adequada de agentes quimioterápicos é desafiadora. Devido aos efeitos citotóxicos inerentes a estes agentes, os médicos devem equilibrar os riscos toxicológicos de doses elevadas com resultados de ineficácia terapêutica se as doses forem reduzidas². A escolha da dose apropriada é considerada crítica no condicionamento do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), especialmente nos regimes mieloablativos, porque as doses de quimioterapia utilizadas são muito próximas daquelas em que ocorrem taxas muito altas de efeitos adversos perigosos^{4,5}.

Para padronizar o ajuste de dose dos medicamentos mais utilizados no condicionamento do TCTH e possibilitar decisões baseadas em evidências, a American

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) realizou uma revisão abrangente da literatura e, para os medicamentos em que havia informação suficiente, emitiu uma posição sobre o ajuste de dose em receptores obesos no TCTH⁴. Tais recomendações encontram-se expostas na tabela 1.

Tabela 1. Recomendações de dose para indivíduos obesos submetidos ao TCTH segundo a ASBMT

Agente	Dose sugerida
Alentuzumabe	Plano de dose em adultos baseado no regime selecionado, pois não há dados de ajuste de dose para obesos no TCTH.
Bussulfano	Peso ideal ajustado 25% para dose por quilo ou superfície corporal baseada no peso atual para doses por m ² .
Carboplatina	Superfície corporal baseada no peso atual.
Carmustina	Superfície corporal baseada no peso atual, a menos que o peso atual seja > 120% do peso ideal. Neste caso, utilize a superfície corporal baseada no peso ideal ajustado 25%.
Clofarabina	Superfície corporal baseada no peso atual. - Para Cy 200 mg/kg, utilize o peso atual ou ideal (escolha o que for menor); - Para Cy 120 mg/kg, a dose pode ser baseada no peso ideal ou no peso atual. Se o peso atual for >120% do peso ideal utilize o peso ideal ajustado 25%.
Ciclofosfamida	Superfície corporal baseada no peso atual. - O peso ideal é preferível para adultos e o peso ideal ajustado 25% para pediatria.
Citarabina	Superfície corporal baseada no peso atual.
Etoposídeo	Utilize o peso ideal ajustado 25% para doses em mg/Kg e a superfície corporal baseada no peso atual para doses em m ² .
Fludarabina	Superfície corporal baseada no peso atual.
Melfalano	Superfície corporal baseada no peso atual.
Pentostatina	Superfície corporal baseada no peso atual.
Tiotepa	Superfície corporal baseada no peso atual, a menos que o peso atual seja > 120% do peso ideal. Neste caso, utilize a superfície corporal baseada no peso ideal ajustado em 40%.
ATG de cavalo	Utilize o peso atual para doses em mg/kg.
ATG de coelho	Utilize o peso atual para doses em mg/kg.
Peso ideal ajustado 25% (kg) = $\text{Peso ideal (kg)} + 0,25 [\text{peso atual (kg)} - \text{peso ideal (kg)}]$	
Peso ideal ajustado 40% (kg) = $\text{Peso ideal (kg)} + 0,40 [\text{peso atual (kg)} - \text{peso ideal (kg)}]$	

Por falta de informações voltadas especificamente para o TCTH, alguns medicamentos não foram incluídos na revisão da ASBMT. Nestes casos, pode-se adotar

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

a revisão de ajuste de dose para pacientes obesos elaborada pela American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁶. Esta publicação recomenda que as doses de quimioterapia para tratar pacientes obesos com câncer em geral devem ser baseadas no peso atual, porque não há evidência de que a toxicidade a curto ou longo prazo seja aumentada entre pacientes obesos que recebem doses calculadas pelo peso atual⁶.

Tabela 2. Recomendações de dose para indivíduos obesos segundo a ASCO

Agente	Dose sugerida
Mitoxantrona	Superfície corporal baseada no peso atual.
Ifosfamida	Superfície corporal baseada no peso atual.
Idarrubicina	Superfície corporal baseada no peso atual.
Metotrexato	Superfície corporal baseada no peso atual.

Nenhum dos guias acima citados dispõe sobre ajuste de dose dos imunossuppressores, pois as revisões foram voltadas apenas para os quimioterápicos.

Apesar da **ciclosporina** não ter sido incluída nos guias, evidências científicas fortalecem a recomendação de que a dose seja calculada por meio do **peso ideal** ou do **peso ideal ajustado 25%**. A ciclosporina é muito lipofílica e exibe um Vd relativamente alto, porém estudos demonstraram que seu perfil farmacocinético é similar em indivíduos obesos e não obesos e que a sua dose em pacientes obesos é melhor estimada pelo peso ideal^{5,7,8}.

Ainda não existem dados suficientes sobre as características farmacocinéticas do **tacrolimus** que embasem tomadas de decisões no cenário do TCTH, por consequência a dose deve ser a mesma utilizada em pacientes com IMC normal⁷.

O impacto do aumento do índice de massa corporal sobre a farmacocinética do **micofenolato mofetil** também ainda não foi avaliado sistematicamente para o TCTH. Contudo, com base em estudos realizados para outros problemas de saúde, a dose deste medicamento para pacientes obesos pode ser baseada no **peso ideal ajustado**^{9,10}.

O **sirolimus** é uma molécula altamente lipofílica, sendo provável que apresente um comportamento farmacocinético diferente em pacientes obesos. Entretanto, recomenda-se que a dose administrada em indivíduos obesos seja a mesma utilizada em não obesos, devido à ausência de dados suficientes sobre as suas características farmacocinéticas em obesos¹⁰.

As recomendações acima descritas são embasadas na literatura científica atual, entretanto elas não substituem a experiência clínica do centro transplantador.

Elaborado por: Maria Olívia Barboza Zanetti –Doutoranda FCFRP/USP

Revisado por: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira – Docente FCFRP/USP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

Referências bibliográficas

1. Fern E, Mart G, Riera P, Creu S, Pau S, Creu S, et al. Dosificación de fármacos en pacientes obesos. Butlletín d'informació terapèutica. 2013;24:19–23.
2. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet. 2010;49(2):71–87.
3. Leykin Y, Miotto L, Pellis T. Pharmacokinetic considerations in the obese. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2011;25(1):27–36.
4. Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, Perales M-A, Marks DI, Shaughnessy P, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(5):600–16.
5. Langebrake C, Bernhardt F, Baehr M, Kröger N, Zander AR. Drug dosing and monitoring in obese patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Int J Clin Pharm. 2011;33(6):918–24.
6. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2012;30(13):1553–61.
7. McCune JS, Bemer MJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: Part I. Clin Pharmacokinet. 2016;55(5):525–50.
8. Kasap B, Soyulu A, Türkmen M, Kavukçu S, Bora S, Gülay H. Effect of obesity and overweight on cyclosporine blood levels and renal functions in renal adolescent recipients. Transplant Proc. 2006;38(2):463–5.
9. Li H, Mager DE, Sandmaier BM, Maloney DG, Bemer MJ, McCune JS. Population pharmacokinetics and dose optimization of mycophenolic acid in HCT recipients receiving oral mycophenolate mofetil. J Clin Pharmacol. 2013;53(4):393–402.
10. McCune JS, Bemer MJ, Long-Boyle J. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Part II. Clin Pharmacokinet. 2016;55(5):551–93.
11. Lexicomp. Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals. 24th edition. Hudson-Ohio: Lexi-Comp, 2015.

APÊNDICE D - Guia prático para o uso de ciclosporina

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICO

GUA PRÁTICO PARA O USO DE CICLOSPORINA

Ribeirão Preto, maio de 2017.

A Ciclosporina (CsA) é um inibidor de calcineurina rotineiramente utilizado como profilaxia para a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) após o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Trata-se de um medicamento desafiador na prática clínica devido à sua estreita janela terapêutica, grande variabilidade na dose e na concentração sérica¹. Em pacientes pediátricos a escolha da dose é ainda mais difícil, pois esta faixa etária exibe um padrão farmacocinético diferente se comparada aos adultos: absorção e eliminação mais rápidos e volume de distribuição alterado².

1. Método de dosagem utilizado no HCFMRP

Os níveis séricos de CsA são mensurados pelo método analítico de imunoensaio.

2. Horário de coleta

Para minimizar possíveis variações, o horário de coleta de sangue para a realização do exame deve ser sempre o mesmo. O ideal é que este horário seja antes da dose de CsA da manhã (concentração mínima da manhã)².

3. Coleta da amostra

Se o paciente possuir um cateter venoso central (CVC) de duplo lúmen, a amostra de sangue deve ser extraída do lúmen diferente daquele por meio do qual é administrada a CsA. Se a CsA for administrada por infusão contínua, a infusão deve ser desligada 5 minutos antes de retirar a amostra. Se o paciente possuir um CVC de único lúmen, a amostra deve ser extraída periféricamente³.

4. Ajuste de dose

Caso deseje modificar a concentração sérica de CsA (aumentar ou diminuir), altere a dose em 10-15%. O novo nível sérico constante (estado de equilíbrio) não será

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

atingido até cerca de 2 a 3 dias após a alteração da dose (pelo menos 6 doses se ela é administrada de 12 em 12 horas), portanto não é recomendável que a concentração sanguínea seja mensurada antes deste período³.

Se a concentração sérica estava estável e repentinamente se alterou, antes de modificar a dose verifique se existe um novo fármaco que possa estar interagindo com a CsA.

5. Concentração alvo

O objetivo deve ser manter o nível sérico entre 200-400 ng/ml^{2,3}. A obtenção da concentração alvo na segunda semana pós-transplante e na semana anterior à pega da medula reduzirá significativamente a possibilidade de desenvolver DECH aguda³.

6. Conversão de IV para VO

Quando a via de administração da CsA é alterada de IV para VO, a dose VO deverá ser multiplicada por 2,5 ou 3, uma vez que a biodisponibilidade da ciclosporina oral é de cerca de 30%. Recomenda-se a obtenção de concentrações séricas de CsA de 4 a 8 dias após a mudança para VO para assegurar uma concentração semelhante⁴.

7. Interações medicamentosas

A CsA é metabolizada principalmente pelo sistema enzimático CYP3A4 no fígado e no intestino. Ademais, este fármaco também atua como um substrato da Glicoproteína P (PgP) no intestino^{1,2,5}. Justamente por este metabolismo, a CsA é apresenta interações com diversos medicamentos.

Os fármacos indutores, inibidores e substratos da CYP3A4 poderão modificar a atividade da CsA ou ter a sua própria atividade alterada. A inibição ou indução da PgP mediante a co-administração de fármacos também pode resultar em interação farmacocinética⁶. Desta forma, a CsA pode interagir com medicamentos que aumentam ou diminuem os seus níveis sanguíneos, acarretando efeitos adversos tóxicos ou dose subterapêutica. Alguns outros medicamentos não influenciam o nível sérico da CsA, mas aumentam a sua toxicidade renal. Os principais medicamentos conhecidos por interagir com a CsA estão listados no ANEXO deste documento^{4,5,7}.

Os estudos farmacocinéticos ainda são insuficientes para determinar como a dose de CsA deve ser modificada na presença de cada interação, este dado está disponível apenas para os antifúngicos azólicos, bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos e octreotida. Além disso, no caso do TCTH, muitas vezes um medicamento que interage não poderá ser retirado do protocolo ou ter sua dose reduzida. Entretanto, conhecer as interações e os seus efeitos é fundamental para saber quando redobrar a atenção aos exames clínicos e intensificar o monitoramento de

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

reações adversas, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tonturas, fadiga, cefaleia, distúrbios visuais, tremores e convulsões^{7,8}.

8. Fatores de risco para toxicidade da CsA

- Baixa taxa de colesterol: sabe-se que a CsA é altamente lipofílica, com cerca de 80% de ligação a lipoproteínas de alta e baixa densidade. Como resultado, em pacientes com colesterol baixo é possível que a quantidade de CsA não ligada esteja aumentada, o que favorece o aparecimento de reações neurotóxicas^{8,9}.
- Doenças não malignas: o uso de CsA no TCTH para este tipo de doença está associado a uma frequência maior de reações neurotóxicas¹.
- Hipertensão⁹.
- Função hepática comprometida⁹.
- Administração intravenosa⁹.
- Hipomagnesemia^{8,9}.
- Sobrecargas de alumínio^{8,9}.
- Interações medicamentosas: os pacientes submetidos a interações medicamentosas devem ser observados com mais atenção. Por exemplo, o uso de uma dose elevada de metilprednisolona para prevenir a síndrome de liberação de citocinas durante a administração de ATG pode potencializar o efeito neurotóxico da CsA^{8,9}.

9. Tempo de infusão

Estudos comparativos de pacientes adultos e pediátricos submetidos ao TCTH têm demonstrado maior eficácia e segurança na infusão de CsA de 2-3 horas a cada 12 horas, em comparação à infusão contínua, apresentando toxicidade menor¹⁰⁻¹². A infusão de 2 horas foi associada a concentrações mais elevadas de CsA nos órgãos-alvos da DECH e concentrações mais baixas no rim, sugerindo que este tipo de infusão seria superior¹¹.

Os pacientes podem experimentar uma taxa aumentada de DECH grau II-IV quando a CsA é administrada como uma infusão contínua. No entanto, a infusão contínua pode conferir uma melhor sobrevida livre de doença em pacientes de alto risco³.

Elaborado por: Maria Olívia Barboza Zanetti – Farmacêutica Doutoranda
FCFRP/USP

Revisado por: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira – Docente FCFRP/USP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

Referências bibliográficas

1. Noè A, Cappelli B, Biffi A, Chiesa R, Frugnoli I, Biral E, et al. High incidence of severe cyclosporine neurotoxicity in children affected by haemoglobinopathies undergoing myeloablative haematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and prompt intervention ameliorates neurological outcome. *Ital J Pediatr*. 2010;36(14):1–6.
2. McCune JS, Bemer MJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenomics of Immunosuppressants in Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(5):525–50.
3. Maziarz RT, Slater S. *Blood and Marrow Transplant Handbook: Comprehensive Guide for Patient Care*. 2 ed. Portland, USA: Springer; 2015.
4. Lexicomp. *Drug Information Handbook: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals*. 24th ed. Lexi-Comp. Hudson-Ohio; 2015.
5. Leather HL. Drug interactions in the hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipient: what every transplanter needs to know. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):137–52.
6. Azeredo FJ, Uchôa FT, Dalla Costa T. Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Rev Bras Farm*. 2009;90(4).
7. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(7):989–1006.
8. Yafour N, Krim A, Bouhass R, Bekadja MA. Cyclosporine-related brainstem atypical posterior reversible leukoencephalopathy syndrome following hematopoietic stem cell transplant. Vol. 9, *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2016.
9. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*. 2000;13(5):313–26.
10. Umeda K, Adachi S, Tanaka S, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, et al. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):291–8.
11. Gérard C, Bleyzac N, Girard P, Freyer G, Bertrand Y, Tod M. Influence of Dosing Schedule on Organ Exposure to Cyclosporin in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Analysis with a PBPK Model. *Pharm Res*. 2010;27(12):2602–13.
12. Ogawa N, Kanda Y, Matsubara M, Asano Y, Nakagawa M, Sakata-Yanagimoto M, et al. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine: A compared to twice-daily infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2004;12;33(5):549–52.

ANEXO – Principais interações medicamentosas da CsA

Inibidores da CYP3A4	Efeito	Recomendação
Amiodarona	Aumento nos níveis séricos de CsA entre 3 dias e 4 semanas de uso concomitante	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Fluconazol VO	Aumento nos níveis séricos de CsA	Reduzir a dose de CsA em 40%
Fluconazol IV	Aumento nos níveis séricos de CsA	Reduzir a dose de CsA em 25%
Voriconazol VO ou IV	Aumento nos níveis séricos de CsA	Reduzir a dose de CsA em 50%
Estrógenos	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Macrolídeos, exceto azitromicina (claritromicina, eritromicina)	Aumento nos níveis séricos de CsA	Evitar o uso concomitante. Caso não seja possível, monitorar atentamente os níveis séricos de CsA
Metronidazol	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Bloqueadores de Canais de Cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil, diltiazem)	Aumento nos níveis séricos de CsA	Considerar reduzir a dose de CsA em 20% ao iniciar o Bloqueador de Canal de Cálcio
Inibidores da bomba de próton (omeprazol, pantoprazol)	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Inibidores da Tirosina Cinase (Imatinibe)	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Aprepitanto	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Estatinas	Aumento nos níveis séricos das estatinas	Considerar reduzir a dose das estatinas; monitorar sinais de rabdomiólise (suspender a estatina imediatamente)
Suco de uva integral	Aumento nos níveis séricos de CsA	Orientar o paciente a não consumir suco de uva durante o tratamento com CsA
Miconazol	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Isoniazida	Aumento nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Indutores da CYP3A4	Efeito	Recomendação
Fenitoína	Diminuição nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Carbamazepina	Diminuição nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Fenobarbital	Diminuição nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Rifampicina	Diminuição nos níveis séricos de CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Substratos da CYP3A4 - competidores	Efeito	Recomendação
Corticosteróides (metilprednisolona, prednisolona)	Aumento nos níveis séricos de CsA e dos corticosteróides	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose Monitorar toxicidade dos corticosteróides A interação aumenta principalmente a neurotoxicidade da CsA Foram relatadas convulsões com altas doses de metilprednisolona
Bloqueadores de Canais de Cálcio di-hidropiridínicos (anlodipino, nifedipino)	Aumento nos níveis séricos de CsA, especialmente com anlodipino	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Tacrolimus	Diminuição do metabolismo de CsA e toxicidade aditiva	Interromper CsA 24 horas antes do início do tacrolimus
Sirolimus	Diminuição nos níveis séricos de CsA, aumento nos níveis séricos do sirolimus	Administrar o sirolimus 4 horas após a CsA e monitorar os níveis séricos
Outros		
Metoclopramida	Aumenta a absorção da CsA	Monitorar níveis séricos de CsA e ajustar a dose
Aciclovir	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Ganciclovir	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Aminoglicosídeos	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Anfotericina B	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
inibidores da ECA	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Ciprofloxacino	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Melfalano	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
AINES	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Cetoconazol	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Lovastatina	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Ranitidina/Cimetidina	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Sulfametoxazol + trimetoprima	Aumenta a nefrotoxicidade da CsA	Se utilizados concomitantemente, atentar para a função renal
Micofenolato de Mofetila	Diminuição nos níveis séricos do micofenolato	A dose de micofenolato pode precisar de ajuste
Caspofungina	Aumento na absorção de caspofungina	Aumento no risco de hepatotoxicidade induzida por caspofungina, considerar a substituição do imunossupressor por tacrolimus
Octreotida	Diminuição da absorção e efetividade da CsA	Aumentar a dose de CsA em 50% e monitorar os níveis séricos

APÊNDICE E - Guia para prevenção e tratamento de náusea e vômitos induzidos por quimioterápicos.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICO

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE NÁUSEA E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERÁPICOS

Ribeirão Preto, junho de 2017.

Uma das reações adversas mais conhecidas e temidas pelo paciente em tratamento quimioterápico é o aparecimento de náuseas e vômitos. Quando esta reação é inadequadamente prevenida ou controlada, diversas complicações podem ocorrer, incluindo desequilíbrios eletrolíticos, desidratação, problemas gastrintestinais e redução da qualidade de vida¹.

A emese induzida por quimioterápicos pode ser agrupada em três categorias, descritas a seguir.

- Emese antecipatória: ocorre antes do início do tratamento, como uma resposta condicionada em pacientes que apresentaram emese em ciclos anteriores de quimioterapia.
- Emese aguda: comumente inicia entre uma e duas horas após a quimioterapia, mas apresenta maior intensidade após quatro a seis horas.
- Emese tardia: ocorre mais de 24 horas após a quimioterapia².

Estimando o risco de náusea e vômito

O principal fator para determinar o risco de emese aguda ou tardia é a emetogenicidade intrínseca do(s) agentes quimioterápicos(s) utilizados. Estes medicamentos são divididos em cinco categorias, de acordo com o risco emético na ausência de profilaxia:

- Risco emético alto: > 90% dos pacientes apresentam vômitos;
- Risco emético moderado: > 30 até 90% dos pacientes apresentam vômitos;

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

- Risco emético baixo: 10-30% dos pacientes apresentam vômitos;
- Risco emético mínimo: < 10% dos pacientes apresentam vômitos.

Esta classificação é utilizada pelos dois principais guias de uso de antieméticos existentes: “Antiemetic Guideline of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/European Society for Medical Oncology (ESMO)” e “The American Society of Clinical Oncology (ASCO) Antiemetic Guideline”^{3,4}.

A Tabela 1 expõe o risco emético dos principais medicamentos utilizados no Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH).

Tabela 1. Risco emético dos principais medicamentos utilizados no condicionamento do TCTH

Risco emético	Agente
Alto	Carmustina
	Ciclofosfamida $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$
	Cisplatina
	Irradiação corporal total
	Melfalano
	Tiotepa
Moderado	Carboplatina
	Ciclofosfamida $< 1500 \text{ mg/m}^2$
	Citarabina $> 1000 \text{ mg/m}^2$
	Clofarabina
	Idarrubucina
	Ifosfamida
Baixo	Citarabina $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$
	Etoposídeo
	Metotrexato
	Mitoxantrona
Mínimo	ATG
	Bussulfano
	Fludarabina

Escolhendo a estratégia profilática no TCTH

É importante referir que náusea e vômitos são mais fáceis de prevenir do que de tratar, portanto o regime profilático não deve ser subestimado².

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

Em regimes combinados de vários dias, como no caso do TCTH, a terapia antiemética deve ser ajustada considerando o medicamento com o maior risco emético. O guia da ASCO sobre antieméticos sugere que para o regime de condicionamento do TCTH, que envolve altas doses de quimioterapia, a profilaxia antiemética seja realizada com um antagonista do receptor serotoninérgico 5-HT3 (ondansetrona, granisetrona, palonosetrona) combinado com o corticosteroide dexametasona⁴. Alguns centros transplantadores evitam utilizar dexametasona devido ao efeito imunossupressor adicional, portanto o risco-benefício deve ser considerado, bem como o número de dias do condicionamento.

Os antagonistas 5-HT3 são efetivos na prevenção da náusea aguda, mas o controle da emese diminui rapidamente com o decorrer dos dias do condicionamento, passando de 90% no primeiro dia para 1-10% no final do regime. Provavelmente isto ocorre pois a liberação de serotonina não é o principal fator desencadeador da emese tardia⁵.

Em geral, a maioria dos regimes associados com emese tardia são os de risco emético alto. A emese tardia após este tipo de regime pode durar por aproximadamente 4 dias e o paciente precisa estar protegido durante todo o período de risco. Os antagonistas de receptor de neuroquinina NK1 (aprepitanto ou fosaprepitanto) são a primeira classe a mostrar um bom efeito na prevenção da emese tardia. Portanto, quando o condicionamento envolver medicamentos de risco emético alto, a adição de um antagonista NK1 ao esquema profilático é recomendada (Tabela 2)^{2,4,6}.

Quando o condicionamento envolver medicamentos de risco emético moderado, há evidências de que o antagonista 5-HT3 mais efetivo é a palonosetrona (Tabela 2)⁴.

Em condicionamentos contendo apenas medicamentos de risco emético baixo, a dexametasona é suficiente como profilaxia antiemética (Tabela 2).

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

Tabela 2. Esquemas para profilaxia antiemética recomendados pela ASCO

Categoria de risco emético	Profilaxia
Alto	Antagonista NK1: aprepitanto ou fosaprepitanto*
	Antagonista 5-HT3: ondansetrona ou granisetrona ou palonosetrona
	Corticosteroide: dexametasona
Moderado	Antagonista 5-HT3: ondansetrona ou granisetrona ou palonosetrona** Corticosteroide: dexametasona
Baixo	Corticosteroide: dexametasona

* O fosaprepitanto é a formulação IV do aprepitanto

**Palonosetrona tem demonstrado melhores resultados

As doses de dexametasona variam de acordo com o risco emético e com a associação ou não de um antagonista NK1 (Tabela 3).

Tabela 3. Recomendações para a escolha da dose de dexametasona

Categoria de risco emético do regime de condicionamento	Dose de dexametasona durante os dias de quimioterapia	Dose de dexametasona após o fim da quimioterapia
Alto	Com antagonista NK1: 12 mg VO ou IV	Com antagonista NK1: 8 mg VO ou IV, durante mais 2 ou 3 dias
	Sem antagonista NK1: 20 mg VO ou IV	Sem antagonista NK1: 16 mg VO ou IV, durante mais 2 ou 3 dias
Moderado	8 mg VO ou IV	8 mg VO ou IV, durante mais 2 dias
Baixo	8 mg VO ou IV	Não é necessário

Os esquemas de dose de ondansetrona variam muito de um centro transplantador para outro. Alguns trabalhos utilizaram ondansetrona 8 mg VO a cada 8 horas ou ondansetrona 32 mg infusão contínua ou ondansetrona 8 mg IV três vezes ao dia⁵, outros recomendam apenas 8 mg ou 16 mg IV antes da dose de quimioterapia^{7,8}. As

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

recomendações da ASCO sobre as doses dos antagonistas 5-HT₃ encontram-se expostas na tabela abaixo (Tabela 4).

Tabela 4. Recomendações para a escolha da dose dos antagonistas 5-HT₃

Categoria de risco emético do regime de condicionamento	Antagonista 5-HT₃	Dose
Alto	Ondansetrona	8 mg VO 2 vezes ao dia; 8 mg ou 0,15 mg/kg IV
	Granisetrona	2 mg VO; 1 mg ou 0,01 mg/kg IV
	Palonosetrona	0,5 mg VO; 0,25 mg IV
Moderado	Palonosetrona	0,5 mg VO; 0,25 mg IV

Existem dois antagonistas NK₁ disponíveis no mercado, o aprepitanto, disponível para uso oral, e o fosaprepitanto, um pró-fármaco administrado por via intravenosa. As doses e a duração do tratamento variam de acordo com o antagonista NK₁ empregado (Tabela 5).

Tabela 5. Recomendações para a escolha da dose dos antagonistas NK₁

Categoria de risco emético do regime de condicionamento	Antagonista NK₁	Dose
Alto	Aprepitanto	125 mg VO no dia da quimioterapia e 80 mg nos dois dias seguintes
	Fosaprepitanto	150 mg IV no dia da quimioterapia

Os esquemas de dose dos antagonistas NK₁ acima descritos foram desenvolvidos para quimioterápicos com aplicação em um único dia. Entretanto, os regimes de condicionamento do TCTH geralmente têm duração de uma semana e deve-se garantir níveis séricos adequados dos antagonistas NK₁ durante todo o período do condicionamento e mais três dias após o seu término. Este uso prolongado pode implicar em toxicidade⁵.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

Quando usado apenas três dias, conforme aprovado pelo FDA e pela ANVISA, o aprepitanto é um substrato e um inibidor moderado do CYP3A4, além de um indutor fraco do CYP2C9. Porém, quando usado por mais de sete dias, ele pode atuar como indutor da CYP3A4. Como alguns quimioterápicos utilizados no condicionamento são metabolizadas pelo CYP3A4, teoricamente o aprepitanto poderia afetar o resultado do transplante, bem como a toxicidade relacionada ao regime. Contudo, até o momento os estudos não conseguiram demonstrar nenhum impacto clínico desta interação. Consequentemente, alguns grupos de pesquisa recomendam que no TCTH o aprepitanto seja utilizado durante todos os dias do condicionamento e por mais dois dias após o término, outros recomendam que o aprepitanto seja administrado apenas nos dias em que o quimioterápico de risco emético alto for utilizado e nos dois dias seguintes^{5,8}.

Emese persistente

Em caso de emese persistente, os clínicos devem reavaliar o risco emético do protocolo de condicionamento e verificar se a melhor profilaxia está sendo administrada. Em caso positivo, deve-se reavaliar o estado da doença, possíveis doenças concomitantes e novos medicamentos introduzidos ao esquema prévio que podem provocar náuseas e vômitos como reação adversa. Alguns exemplos estão descritos a seguir:

- Uso de analgésicos opióides;
- Uso de certos antibióticos, como a eritromicina;
- Obstrução gastrintestinal;
- Hipercalcemia;
- Doença do enxerto contra o hospedeiro.

Caso o paciente esteja recebendo quimioterapia com risco emético baixo ou moderado e, apesar da profilaxia adequada, obteve baixo controle da emese, o regime profilático pode ser reajustado para um risco maior.

A adição de olanzapina 5 ou 10 mg/dia ao regime antiemético deve ser considerada, pois tal medicamento pode ser um agente muito útil para a prevenção de

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

emese aguda e tardia. A olanzapina é um antipsicótico de segunda geração que bloqueia receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂, o que justifica a sua indicação também como profilaxia ou tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Existem evidências de que doses menores (5 mg/dia) garantem eficácia similar com um perfil de reações adversas mais favorável quando comparada a doses maiores (10 mg/dia)⁹.

Para pacientes que já estão recebendo olanzapina e persistem apresentando emese, recomenda-se a utilização de um agente antieméticos de classe terapêutica diferente das já utilizadas, como os antagonistas dopaminérgicos fenotiazídicos (clorpromazina, proclorperazina, levomepromazina) benzamínicos (metoclopramida; bromoprida, alizaprida) ou butirofenonas (haloperidol)^{3,4}. Estes agentes apresentam um índice terapêutico inferior aos antagonistas 5-HT₃, antagonistas NK₁, olanzapina e corticosteróides, portanto o uso deve ser restrito a pacientes que são intolerantes ou refratários à profilaxia inicial. Fenotiazídas podem ser utilizadas como uma alternativa à dexametasona em regimes com baixo risco emético, se o corticosteróide for contraindicado⁴. O uso concomitante de antagonistas dopaminérgicos com a olanzapina deve ser cuidadoso e em doses baixas, pois pode resultar no aparecimento de sintomas extrapiramidais (parkinsonismo medicamentoso, reações distônicas agudas, acatisia, etc.).

Outra alternativa é trocar um antagonista 5-HT₃ por outro da mesma classe (ex.: ondansetrona por palonosetrona), uma vez que pode haver resistência cruzada incompleta entre estes agentes⁴.

A adição de lorazepam ou clonazepam ao regime profilático também pode ser benéfica, pois um benzodiazepínico pode ajudar a diminuir a ansiedade do paciente e controlar a emese, entretanto ele não deve ser utilizado como um agente antieméticos único, exceto na emese antecipatória⁴.

Alguns anti-histamínicos, como a difenidramina, também são úteis se utilizados com outros medicamentos no esquema antiemético, mas não são recomendados como agente único⁴.

Agentes anticolinérgicos, como a escopolamina, também apresentam efeito antiemético, devido ao fato de diminuírem as secreções e a motilidade do aparelho

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

gastrointestinal. Esta classe também não é recomendada como agente antiemético único, mas a adição ao esquema pode ser benéfica².

Elaborado por: Maria Olívia Barboza Zanetti – Farmacêutica Doutoranda
FCFRP/USP

Revisado por: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira – Docente FCFRP/USP

Referências bibliográficas

1. Paul B, Trovato JA, Thompson J, Badros AZ, Goloubeva O. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16(1):45–51.
2. Masszi T, Mank A. Supportive Care. In: European School of Haematology, editor. *The EBMT Handbook*. 6th ed. Paris; 2012.
3. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl_5):119–33.
4. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189–98.
5. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, et al. Prevention of Nausea and Vomiting Associated with Stem Cell Transplant: Results of a Prospective, Randomized Trial of Aprepitant Used with Highly Emetogenic Preparative Regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):49–55.
6. Betsy P, Trovato JA, Thompson J, Badros AZ, Goloubeva O. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e
Farmácia Clínica

cell support. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16:45–51.

7. Maziarz RT, Slater S. *Blood and Marrow Transplant Handbook: Comprehensive Guide for Patient Care.* Second Ed. Portland, Oregon, USA: Springer; 2015.
8. Clark SM, Clemmons AB, Schaack L, Garren J, Deremer DL, Kota VK. Fosaprepitant for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving BEAM or high-dose melphalan before autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(3):416–22.
9. Hashimoto H et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin (abstract). *J Clin Oncol*, 34, 2016 (suppl; abstr 10111).

Anexos

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de Transplante Alogênico de Células-Tronco Hematopoiéticas

Pesquisador: Maria Olívia Barboza Zanetti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59116616.0.0000.5403

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.885.380

Apresentação do Projeto:

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma das modalidades terapêuticas mais importantes em oncologia. Entretanto, trata-se de um tratamento dispendioso, associado a taxas substanciais de morbimortalidade e que envolve uma terapia farmacológica altamente complexa, a qual representa um dos principais pontos para o sucesso do transplante. Dessa forma, destaca-se a importância da atuação farmacêutico clínico para promover a efetividade do TCTH. Os pesquisadores irão avaliar o impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de TCTH alogênico nos desfechos: mortalidade relacionada ao transplante e incidência de infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda, re-internações e problemas relacionados à farmacoterapia (PRFs). Será conduzido um estudo de intervenção com controle histórico baseado nos guidelines SPIRIT 2013 e DEPICT 2, no HCFMRP. O farmacêutico clínico atuará no grupo intervenção durante as fases: pré-TCTH, TCTH propriamente dito e pós-TCTH imediato. Durante as duas primeiras fases este profissional revisará diariamente as prescrições de medicamentos, identificará, monitorizará e resolverá PRFs. No pós-TCTH imediato o farmacêutico continuará realizando as atividades supracitadas, orientará o paciente sobre a sua terapia farmacológica e monitorizará a adesão e o conhecimento sobre o tratamento. As análises dos resultados por Testes qui-quadrado ou exato de Fisher serão conduzidos para testar a hipótese de que em pacientes

Endereço: Avenida do café s/nº

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-903

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4213

Fax: (16)3315-4892

E-mail: cep@fctrp.usp.br

USP - FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-

Continuação do Parecer: 1.885.380

submetidos ao TCTH alogênico e acompanhados por um farmacêutico clínico, há uma diminuição na taxa de mortalidade relacionada ao transplante e na incidência de infecções, DECH aguda, re-internações e PRFs.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto da inserção do farmacêutico clínico na equipe de TCTH alogênico nos desfechos: mortalidade relacionada ao transplante e incidência de infecções, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda, re-internações e problemas relacionados à farmacoterapia (PRFs).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos previsíveis na realização da pesquisa e nenhum procedimento é invasivo. Entretanto, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes deste estudo, o participante tem assegurado o direito à indenização. Os possíveis desconfortos desse estudo são algumas perguntas pessoais que serão feitas ao participante. Para minimizar tal desconforto, a pesquisadora ressaltará ao participante que ele não deve se preocupar com as perguntas, pois todas as respostas serão bem-vindas. Não há desconfortos ou riscos previsíveis à pesquisadora.

Espera-se com o trabalho que os participantes da pesquisa possam ser beneficiados com respostas clínicas melhores e que tais benefícios sejam divulgados para ampliação das atividades clínicas do farmacêutico nos hospitais, promovendo melhorias no tratamento dos indivíduos submetidos ao TCTH.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa apresenta-se bem fundamentado cientificamente, com hipóteses e objetivos claros. Apresenta critérios de inclusão e exclusão, desfechos primários e secundários, metodologia de análises dos dados bem detalhados. O projeto também apresenta um fluxograma da pesquisa bastante esclarecedor sobre as atividades propostas para o "grupo controle histórico" (N=30 pacientes; nesse grupo não haverá intervenção; os pacientes receberam o tratamento tradicional oferecido pela equipe e já finalizaram o tratamento) e o "grupo intervenção" (N=30 pacientes; nesse grupo é previsto um acompanhamento pelo farmacêutico clínico durante as fases pré-TCTH, TCTH propriamente dito e pós-TCTH imediato).

Portanto, nesse projeto de pesquisa irá pesquisa haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos) da Instituição co-participante (HC-FMR-USP). O formulário do

Endereço: Avenida do café s/nº

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-903

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4213

Fax: (16)3315-4892

E-mail: cep@fcfrp.usp.br

USP - FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-

Continuação do Parecer: 1.885.380

Serviço do Arquivo Médico (SAME) do HC-FMRP-USP foi devidamente apresentado.

O pesquisador terá acesso ao prontuário para monitorar PRFs potenciais e acompanhar a resolução de PRFs reais, por meio da evolução do quadro clínico do paciente e de parâmetros laboratoriais. Com base nestes dados, os pesquisadores irão registrar os resultados das intervenções e quantificar os PRFs prevenidos e controlados. A coleta de dados do controle histórico (período sem intervenção) será realizada pela análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes internados na Unidade de TCTH durante os doze meses que antecedem o início da coleta de dados do grupo controle, selecionando-se os pacientes que foram submetidos ao TCTH alogênico. Os pesquisadores identificarão nestes prontuários os PRFs que aconteceram com tais pacientes, que não receberam acompanhamento do farmacêutico clínico, e avaliarão os desfechos apresentados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Nada consta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores atenderam todas as solicitações feitas pelo CEP. Apresentaram uma carta de resposta às pendências e todos os documentos que foram solicitados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado "ad referendum" do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP/USP) em 04.01.2017. Em atendimento às Resoluções vigentes, deverá ser encaminhado ao CEP/FCFRP, através da Plataforma Brasil, o relatório final da pesquisa conforme modelo de Relatório aprovado pelo CEP, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção da mesma. Informamos que, de acordo com a Resolução 466/12, item IV.5, letra d, o TCLE deve "ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha". O TCLE deve ser apresentado ao participante da pesquisa em documento impresso frente e verso e as assinaturas não devem ficar em folhas separadas do texto do TCLE.

Endereço: Avenida do café s/nº

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-903

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4213

Fax: (16)3315-4892

E-mail: cep@fcrp.usp.br

USP - FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-

Continuação do Parecer: 1.885.380

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_777012.pdf	14/10/2016 14:36:02		Aceito
Outros	carta_de_resposta_as_pendencias.pdf	14/10/2016 14:35:31	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_ciencia_e_compromisso_etico_colaborador.pdf	14/10/2016 14:30:58	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura_clinica_medica.pdf	14/10/2016 14:30:19	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_representante_legal_de_um_paciente_que_tem_entre_12_e_17_anos_versao2.pdf	14/10/2016 14:28:31	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_representante_legal_de_um_paciente_com_menos_de_12_anos_versao2.pdf	14/10/2016 14:28:03	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pacientes_com_mais_de_18_anos_versao2.pdf	14/10/2016 14:27:34	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_comite_de_juizes_versao2.pdf	14/10/2016 14:27:11	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_livre_esclarecido_versao2.pdf	14/10/2016 14:25:19	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Outros	Autorizacao_SAME.pdf	23/08/2016 22:33:25	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_ciencia_e_compromisso_etico.pdf	18/08/2016 17:09:52	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	18/08/2016 17:09:06	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Outros	Esclarecimentos_TCLE.pdf	18/08/2016 10:28:44	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_dispensa_TCLE.pdf	18/08/2016 10:18:28	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	18/08/2016 10:17:24	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito

Endereço: Avenida do café s/nº

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-903

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4213

Fax: (16)3315-4892

E-mail: cep@fcrp.usp.br

**USP - FACULDADE DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-**

Continuação do Parecer: 1.885.380

Orçamento	Orcamento.pdf	18/08/2016 10:15:34	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_colaborador.pdf	18/08/2016 10:14:18	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	18/08/2016 10:13:24	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	18/08/2016 10:09:06	Maria Olívia Barboza Zanetti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 04 de Janeiro de 2017

Assinado por:
Cleni Mara Marzocchi Machado
(Coordenador)

Endereço: Avenida do café s/nº

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-903

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-4213

Fax: (16)3315-4892

E-mail: cep@fcrp.usp.br