UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CUIDADOS CLÍNICOS EM ENFERMAGEM E SAÚDE
MESTRADO ACADÊMICO EM CUIDADOS CLÍNICOS EM ENFERMAGEM E SAÚDE

SAMLA SENA DA SILVA SOUZA

DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES A PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

FORTALEZA – CEARÁ
2020

SAMLA SENA DA SILVA SOUZA

DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES A PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde. Àrea de concentração: Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde.

Orientadora: Profª. Drª. Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho.

FORTALEZA – CEARÁ

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Souza, Samla Sena da Silva .
Desenvolvimento de um protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais [recurso eletrônico] / Samla Sena da Silva Souza. - 2020
Um arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico com 131 folhas.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde, Fortaleza, 2020.
Área de concentração: Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde. .
Orientação: Prof.ª Dra. Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho..

1. Protocolos. 2. Transplante de rim. 3. Imunossupressores. 4. Estudo de validação. 5. Segurança do paciente. I. Título.

SAMLA SENA DA SILVA SOUZA

DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES A PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde do Centro de Ciências da saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde. Àrea de concentração: Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde.

Data da avaliação: 22 de julho de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Rhanna Emanuela Lima de Carvalho

Profa. Dra. Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho - UECE
(Orientadora e Presidente)

Maria Isis Freire de Aguiar

Profa. Dra. Maria Isis Freire de Aguiar - UFC
(1º Membro Efetivo)

Sherida K. P. de Oliveira

Profa. Dra. Sherida Karanini Paz de Oliveira - UECE
(2º Membro Efetivo) – UECE

À minha família, por todo o amor e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que torna todos os sonhos possíveis. Obrigada, Senhor, por todo o cuidado, nos mínimos detalhes. Por toda a força, nos momentos difíceis. Por tanto amor.

À minha mãe, por toda a dedicação e carinho. Ao meu pai por ter sempre incentivado meus estudos.

À minha irmã, Michelle, pelo apoio incondicional, por ter sido por muitas vezes, a fortaleza da nossa família.

Ao meu esposo, Flaubert, por seu companheirismo, amor e dedicação à nossa família. Por acreditar no meu potencial e sempre me ajudar a conquistar meus objetivos.

Ao meu filho, Jordi. Filhinho, você é o meu maior presente. Obrigada por me fazer conhecer o maior amor do mundo.

À minha orientadora, Profª. Drª. Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho, por ser essa pessoa extraordinária, com inúmeras qualidades e conhecimento ímpar. Obrigada pelos ensinamentos e por toda a compreenssão durante esse período.

Às minhas amigas Maguida, Raelly e Natália pela parceria, incentivo e apoio durante essa jornada.

Aos meus colegas de turma do mestrado por compartilharem tantos conhecimentos e sentimentos nos últimos dois anos.

Aos membros da banca, por se disponibilizarem a apreciar e contribuir com a melhoria dessa pesquisa.

Aos membros do grupo SETECC, por todo o aprendizado que me proporcionaram, em especial à Ana Lívia pelo acolhimento, desde o primeiro momento e por estar sempre disposta a ajudar.

À todos que, de alguma forma, contribuiu para o desenvolvimento desse estudo.

Muito Obrigada!

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no oceano. Mas o oceano seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Madre Teresa de Calcuta)

RESUMO

O transplante renal enquanto terapia substitutiva para o tratamento da DRC exige um cuidado qualificado e seguro em todos os âmbitos. A enfermagem está diretamente envolvida no cuidado clínico ao paciente transplantado renal, e o uso de tecnologias que amparem e sustentem este cuidado torna-se um fator contribuinte para a segurança do paciente. O estudo teve como objetivo desenvolver e avaliar a qualidade de uma tecnologia, do tipo protocolo, para profissionais da saúde, sobre a administração de imunossupressores em pacientes transplantados renais. Trata-se de uma pesquisa metodológica realizada em duas fases: elaboração e avaliação da qualidade do protocolo. A fase de elaboração seguiu as recomendações do Guia para a Construção de Protocolos Assistenciais do COREN-SP e contemplou os seguintes itens: origem, objetivo, grupo de desenvolvimento, conflito de interesse, revisão integrativa de literatura, elaboração de fluxogramas, indicadores de resultados, plano de implementação e revisão do protocolo. A fase de avaliação da qualidade, foi realizada por juízes especialistas, utilizando o instrumento *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation* (AGREE II). A análise da pontuação atribuída pelos juízes foi efetuada segundo o AGREE II e apresentada em forma de tabelas e gráficos. A coleta de dados ocorreu no período de janeiro a maio de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Univerisade Estadual do Ceará com o número de protocolo 3.454.537. A amostra de juízes foi composta por sete especialistas na área de transplante renal e/ou nefrologia. As pontuações alcançadas em cada domínio do instrumento foram as seguintes: Domínio 1 (Escopo e Finalidade): 96,83%; Domínio 2 (Desenvolvimento das partes interessadas): 78,57%; Domínio 3 (Rigor do desenvolvimento): 89,29%; Domínio 4 (Clareza da apresentação): 92,86%; Domínio 5 (Aplicabilidade): 87,50%. No que se refere a avaliação global, três juizes atribuiram nota máxima (7) ao protocolo, significando uma alta qualidade, e quatro juizes atribuiram nota 6. Todos os juizes recomendaram o uso do protocolo e apenas dois recomendaram modificações, as quais foram acatadas e acrescentadas ao protocolo a fim de melhorar a sua qualidade. Considera-se que o produto dessa dissertação poderá contribuir com a melhoria da atuação da equipe de enfermagem junto ao paciente transplantado renal, promovendo a segurança do paciente, por meio de uma assitência de qualidade.

Palavras-chave: Protocolos. Transplante de rim. Imunossupressores. Estudo de validação. Segurança do paciente.

ABSTRACT

Kidney transplantation as a substitute therapy for the treatment of CKD requires qualified and safe care in all areas. Nursing is directly involved in clinical care for kidney transplant patients, and the use of technologies that support and sustain this care becomes a contributing factor to patient safety. The study aimed to develop and evaluate the quality of a protocol-type technology for healthcare professionals on the administration of immunosuppressants in kidney transplant patients. It is a methodological research carried out in two phases: elaboration and evaluation of the quality of the protocol. The elaboration phase followed the recommendations of the Guide for the Construction of Assistance Protocols of COREN-SP and included the following items: origin, objective, development group, conflict of interest, integrative literature review, preparation of flowcharts, result indicators, implementation plan and protocol review. The quality assessment phase was carried out by expert judges, using the Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE II) instrument. The analysis of the score attributed by the judges was carried out according to AGREE II and presented in the form of tables and graphs. Data collection took place from January to May 2020. The study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Ceará with protocol number 3,454,537. The sample of judges was composed of seven specialists in the field of kidney transplantation and / or nephrology. The scores achieved in each domain of the instrument were as follows: Domain 1 (Scope and Purpose): 96.83%; Domain 2 (Stakeholder development): 78.57%; Domain 3 (Developmental rigor): 89.29%; Domain 4 (Clarity of presentation): 92.86%; Domain 5 (Applicability): 87.50%. With regard to the overall assessment, 3 judges gave the protocol a maximum score (7), meaning a high quality, and 4 judges attributed a score of 6. All the judges recommended the use of the protocol and only two recommended modifications, which were accepted and added to the protocol in order to improve its quality. It is considered that the product of this dissertation may contribute to the improvement of the performance of the nursing team with the kidney transplant patient, promoting patient safety, through quality assistance.

Keyword: Protocols. Kidney Transplantation. Immunosuppressive Agents. Validation Study; Patient Safety.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos..... 33

Figura 2 – Fluxograma das etapas de construção e avaliação do protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais..... 41

Figura 3 – Exemplo de cálculo das pontuações dos domínios..... 49

Figura 4 – Fluxograma de seleção dos artigos. Fortaleza, 2020..... 53

Figura 5 – Fluxograma para administração endovenosa da primeira dose de Timoglobulina (D0)..... 63

Figura 6 – Fluxograma para administração endovenosa das demais doses de Timoglobulina (D2,4,6)..... 64

Figura 7 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Tacrolimo 1mg e 5mg)..... 65

Figura 8 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Micofenolato de mofetila 500mg)..... 66

Figura 9 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Micofenolato de sódio 180mg e 360mg)..... 67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Descrição dos estudos incluídos..... 34

Quadro 2 – Conjunto de requisitos para definição de profissionais especialistas proposto por Jasper (1994) e respectivas características estabelecidas para a identificação e seleção dos peritos avaliadores da qualidade do protocolo..... 45

Quadro 3 – Classificação da força de evidência para questões clínicas de intervenção/tratamento ou diagnóstico/teste diagnóstico..... 54

Quadro 4 – Descrição dos estudos incluídos na revisão, segundo a categoria..... 54

Quadro 5 – Distribuição dos juízes conforme atributos técnicos científicos, segundo critérios estabelecidos utilizados para a seleção..... 69

Gráfico 1 – Distribuição dos percentuais da avaliação da qualidade do protocolo, segundo os cinco domínios discutidos..... 80

Gráfico 2 – Distribuição das notas de avaliação global do protocolo, segundo os juízes especialistas..... 82

Tabela 1 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 1 – Escopo e Finalidade..... 70

Tabela 2 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 2 – Envolvimento das partes interessadas..... 72

Tabela 3 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 3 – Rigor do desenvolvimento..... 74

Tabela 4 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 4 – Clareza da apresentação..... 77

Tabela 5 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 5 – Aplicabilidade..... 78

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	13
2	**OBJETIVOS**	19
2.1	**Geral**	19
2.2	**Específicos**	19
3	**REVISÃO DE LITERATURA**	20
3.1	**Segurança do paciente no processo de administração de medicamentos**	20
3.2	**Cuidados clínicos de enfermagem em pacientes transplantados renais e o uso de terapia imunossupressora**	28
3.3	**Tecnologias utilizadas na prática clínica para a assistência ao paciente transplantado renal: revisão integrativa**	31
4	**MÉTODO**	41
4.1	**Tipo de estudo**	41
4.2	**Desenvolvimento do protocolo**	41
4.2.1	Elaboração do protocolo	42
4.2.1.1	***Etapas para o desenvolvimento do protocolo***	42
4.2.2	Avaliação do protocolo por juízes especialistas	44
4.2.2.1	***População e amostra do estudo***	45
4.2.2.2	***Coleta de dados***	47
4.2.2.3	***Análise dos dados***	48
4.3	**Aspectos éticos**	49
5	**RESULTADOS E DISCUSSÃO**	51
5.1	**Elaboração do protocolo**	51
5.2	**Avaliação da qualidade**	68
5.2.1	Caracterização dos juízes especialistas	68
5.2.2	Avaliação da qualidade do protocolo pelos juizes	70
6	**CONSIDERAÇÕES FINAIS**	84
	REFERÊNCIAS	85
	APÊNDICE A - PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES A PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS	94

APÊNDICE B - CARTA-CONVITE AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO..... 116
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO – JUÍZES ESPECIALISTAS..... 117
APÊNDICE D - AGREE II (ADAPTADO) – INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO POR JUÍZES ESPECIALISTAS..... 119
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP..... 128

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis têm se destacado, em meio as diversas prioridades da área da saúde, por ser uma das principais causas de mortalidade e incapacidade prematura. Nesse cenário, a doença renal crônica (DRC) tem grande impacto socioeconômico, devido as repercussões na qualidade de vida do paciente e nos gastos dos serviços de saúde com o tratamento.

Estima-se que há mais de dois milhões de pessoas no mundo realizando tratamento para DRC. Pacientes que evoluem para DRC em fase terminal necessitam de algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS), sendo as modalidades disponíveis: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (BRASIL, 2014). O transplante renal é considerado a terapia mais favorável, pois está associado à redução da mortalidade e melhoria da qualidade de vida, apresentando também uma melhor relação de custo-efetividade em detrimento da terapia dialítica (ROBINSON, *et al.*, 2016, ROCHA, *et al.*, 2017).

O transplante renal exige um cuidado qualificado e seguro em todos os âmbitos. A enfermagem está diretamente envolvida em todo o processo de cuidado clínico ao paciente transplantado, e o uso de tecnologias que amparem e sustentem este cuidado torna-se um fator contribuinte para a promoção da segurança do paciente. Assim, o presente estudo teve como objetivo elaborar uma tecnologia do tipo protocolo, com vistas a contribuir com a assistência de enfermagem no processo de administração de imunussupressores ao paciente transplantado renal.

Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (2019), no ano de 2018, o Brasil realizou 5.947 transplantes renais, sendo o segundo país do mundo, em número absoluto, a realizar esse tipo de transplante. No ano subsequente, o número de transplantes de rim no país aumentou para 6.283, dos quais 5.210 foram com doador falecido e 1.073 com doador vivo (Associação Brasileira de Transplante de órgãos - ABTO, 2019). Ainda no ano de 2019, na região Nordeste foram realizados 1.146 transplantes renais, dos quais 293 ocorreram no estado do Ceará (ABTO, 2019).

Após a cirurgia de implantação do enxerto renal, uma série de reações imunológicas podem ser incitadas, desencadeando um processo de rejeição do órgão, que pode acontecer de quatro formas: hiperaguda, no momento da cirurgia ou em até 72h após a mesma; aguda acelerada, podendo ser mediada por resposta imune celular e/ou humoral, ocorrendo após o

terceiro dia de transplante; aguda, que pode se desenvolver entre a primeira e a sexta semana após o transplante, ou a qualquer momento, sendo o tipo mais comum de rejeição; e crônica, que pode ocorrer ao longo da evolução do transplante, ocasionando a perda funcional, lenta e progressiva do órgão (SALOMÃO FILHO *et al.*, 2012).

A rejeição pode levar a perda do órgão transplantado, o que se caracteriza como uma experiência difícil para o paciente, com perda de esperança e possibilidade de sentimentos relativos ao medo de morrer e ao retorno para as sessões de hemodiálise (CAMPOS, 2012).

Além dos danos para o paciente, os custos para o sistema de saúde são altos. O Sistema Único de Saúde (SUS) é o principal financiador de transplantes no Brasil, tendo sido responsável, no ano de 2012, por financiar 90% dos transplantes que aconteceram no país. Os gastos no primeiro ano são mais altos, devido ao procedimento cirúrgico, enquanto que nos anos seguintes tendem a reduzir, visto que estão associados aos custos com acompanhamento dos pacientes e provisão de medicamentos imunossupressores. Além disso, quando comparado a outras TRS, o transplante renal pode gerar para o SUS uma economia financeira a longo prazo (SILVA *et al.*, 2016).

Uma das formas de valorizar os investimentos do sistema de saúde nos procedimentos de transplante e garantir ao paciente uma maior qualidade de vida, é utilizar medidas que reduzam o risco de rejeição e consequentemente a perda do órgão. Uma dessas medidas é o uso adequado das terapias imunossupressoras.

Os medicamentos imunossupressores têm como finalidade evitar que o processo de rejeição aconteça e assim, aumentar a sobrevida do enxerto e dos pacientes (MARTINS, 2015). Para que o uso desses medicamentos seja realizado da forma mais segura possível, pode-se utilizar diversas tecnologias. As tecnologias em saúde consistem em produtos que contribuem para a melhoria da assistência no cuidado aos pacientes, como equipamentos hospitalares, materiais para a saúde, vacinas, medicamentos, testes diagnósticos, próteses e sistemas de informação (GOMES *et al.*, 2017; MENDONÇA, 2014).

A implementação de novas tecnologias no âmbito da assistência, favorecem a segurança de paciente, reduzindo a ocorrência de erros, principalmente no processo de medicação (COSTA *et al.*, 2017). As atitudes que envolvem a segurança no processo de medicação têm início dentro do âmbito hospitalar e devem ser encorajadas para serem desenvolvidas e apropriadas pelos pacientes ao longo do seu tratamento.

Nesse contexto, segurança do paciente pode ser compreendida como uma redução

a um mínimo aceitável do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde (BRASIL, 2014). Essa temática tomou grandes proporções nas últimas décadas, tendo em vista a necessidade de melhorias na qualidade dos cuidados em saúde.

Com o objetivo de suprir as demandas prioritárias no Brasil, o Ministério da Saúde estabeleceu seis protocolos com vistas a segurança do paciente, dentre os quais destaca-se o protocolo para segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos (BRASIL, 2013b).

O processo de medicação em hospitais envolve várias etapas (desde a prescrição médica, transcrição ou verificação da prescrição, dispensação e administração de medicamentos) as quais são realizadas por pelo menos três diferentes áreas: médica, farmacêutica e de enfermagem (MAGALHÃES *et al.*, 2015). Em função da múltipla execução no processo de medicação, eventuais erros podem ocorrer em qualquer etapa do processo, por qualquer um dos profissionais envolvidos.

No Brasil, a equipe de enfermagem é responsável pelo processo de administração de medicamentos, tendo o enfermeiro como líder, o qual assume um papel fundamental tanto no cuidado ao paciente que se encontra em terapia medicamentosa, quanto na disseminação do conhecimento acerca dessa prática para a equipe (MACHADO *et al.*, 2012).

No que se refere ao paciente transplantado, a administração do medicamento imunossupressor exige um alto grau de atenção em seu processo, devido ao risco de rejeição do órgão. Logo, deve ser realizada, no âmbito hospitalar, por profissionais de enfermagem treinados e qualificados, que tenham conhecimento acerca das especificidades destes medicamentos, e realizem os cuidados necessários para o uso de cada um deles, diminuindo assim o risco de erros.

Um erro na administração de medicamentos pode ocasionar danos irreversíveis ao paciente (OLIVEIRA, *et al.*, 2010). No que diz respeito ao paciente transplantado, esse erro pode causar também a perda do órgão. Para reduzir ao mínimo possível o risco desses erros acontecerem, a implantação dos protocolos preconizados pelas instituições competentes de saúde é algo que deve ser cada dia mais estimulado e inserido dentro dos serviços.

O uso de tecnologias em forma de protocolos, guias e diretrizes podem favorecer um melhor processo de trabalho em saúde, guiando o cuidado. Os protocolos são recomendações estruturadas, baseadas em evidências científicas, que tem o propósito de orientar decisões de profissionais de saúde e/ou de usuários a respeito da atenção adequada em

circunstâncias clínicas específicas (CATUNDA *et al.*, 2017).

Os protocolos apresentam inúmeros benefícios, dentre eles a diminuição da variabilidade da prática clínica, a redução da assimetria da informação, além de funcionar como instrumento educativo para profissionais de saúde, tendo como um dos seus principais objetivos a melhora na qualidade do cuidado de saúde oferecido ao paciente (PAES, 2011).

Siman e Brito publicaram em 2016 um estudo com o objetivo de identificar as mudanças na prática de enfermagem com vistas a melhoria da qualidade do cuidado e da segurança do paciente em um hospital filantrópico associado a um hospital de ensino. Esse estudo identificou dentre outras ações, a implementação de protocolos na prática assistencial. No entanto, dentre os protocolos descritos nessa pesquisa não havia nenhum voltado para a administração de medicamentos o que implica em risco para a segurança do paciente. Observa-se, portanto, que muito embora a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) tenha publicado um protocolo para a administração segura de medicamentos (ANVISA, 2013), ainda não tem sido aplicado de forma consistente nas instituições de saúde.

Frente ao exposto e considerando que o transplante renal é a TRS mais econômica, a longo prazo, quando comparada à dialítica, além de ser a terapia responsável por promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes com DRC, faz-se necessário, utilizar meios que possibilitem uma maior segurança no processo de administração dos medicamentos imunossupressores, os quais são responsáveis por reduzir o risco de rejeição e falência do órgão, favorecendo assim uma maior sobrevida do enxerto.

Acrescenta-se ainda que os protocolos são instrumentos utilizados pelos serviços, diante da necessidade de se organizar melhor as ações, e que seu emprego pode significar uma garantia permanente de avanços, e conferir uma melhor qualidade às ações de cuidado. Além disso, o uso de protocolos nos serviços de saúde, podem permitir a redução de gastos desnecessários (WERNECK; FARIAS; CAMPOS, 2009). Portanto, a padronização de ações por meio de um protocolo configura-se em um alicerce para a tomada de decisões da equipe, proporcionando uma assistência de enfermagem fundamentada em conhecimento científico, eficiente e com menor risco de danos.

O enfermeiro tem um papel de destaque na administração de medicamentos, no âmbito hospitalar, em especial no que se refere ao paciente transplantado renal, visto que, em algumas instituições, é o profissional responsável pela administração dos medicamentos imunossupressores. Tal atividade, realizada principalmente nos primeiros dias após o

transplante, é de extrema importância para a redução do risco de rejeição do órgão e consequentemente, para o sucesso do transplante (SILVA, 2015).

Diante da possibilidade de prevenção dos erros de medicação e do risco de dano em função da sua ocorrência, torna-se relevante seguir uma estratégia que possa diminuir falhas no processo de administração de medicamentos. A partir do tema apresentado, surgiu o seguinte questionamento: Uma tecnologia do tipo protocolo para administração de medicamentos imunossupressores a pacientes transplantados renais pode servir como ferramenta válida para os profissionais de enfermagem?

O interesse pela temática surgiu a partir da vivência da pesquisadora na assistência ao paciente transplantado renal ao longo de dois anos, durante os quais observou a presença de práticas divergentes, no processo de administração de imunossupressores, nas diferentes unidades de uma instituição hospitalar referência em transplante renal no estado do Ceará. Além disso, a participação em grupo de pesquisa com foco na segurança do paciente, tecnologia e cuidados clínicos, expandiu o conhecimento acerca das diversas tecnologias que podem ser desenvolvidas com vistas a qualidade da assistência e do cuidado.

Com base nisso, percebeu-se que a elaboração de um protocolo que contenha informações fundamentadas em evidências científicas as quais guiem as ações da equipe de enfermagem para administração de medicamentos imunossupressores a pacientes transplantados renais, seria capaz de promover uma maior qualidade da assistência prestada, pretendendo também a manutenção da funcionalidade do órgão, e tendo como objeto final a segurança do paciente.

A administração de medicamentos realizada com segurança pela equipe de enfermagem gera confiança no paciente e estimula uma maior adesão a terapia medicamentosa após a alta hospitalar. Por conseguinte, pode conferir uma maior sobrevida do enxerto, ocasionando um aumento da qualidade de vida para o paciente. Além disso, a adesão terapêutica resulta em redução da falência do órgão e consequente diminuição da demanda por serviços de saúde.

Por fim, o protocolo elaborado nesse estudo servirá como instrumento de padronização do processo de medicação, e irá contribuir não somente para a promoção de um cuidado clínico mais seguro aos pacientes internados em instituição hospitalar que atende a este público, como também para o conhecimento e melhoria da qualidade do serviço de enfermagem.

O presente estudo será de grande relevância no âmbito da segurança do paciente e da assistência de enfermagem ao paciente transplantado renal, visto que ao realizar uma busca nas principais bases de dados eletrônicas, não foi encontrado protocolo para administração de medicamentos imunossupressores.

Ressalta-se que muito embora o protocolo, objeto desse estudo, tenha sido desenvolvido para uso com pacientes transplantados renais, o mesmo poderá ser adaptado para outros tipos de transplantes ou tratamentos que fazem uso dos imunossupressores, visto que seu mecanismo de ação e os cuidados com sua administração permanecerão os mesmos, até que novas evidências sejam divulgadas.

Ao final do estudo, pretende-se disponibilizar a tecnologia construída e válida para a instituição hospitalar, a qual a pesquisadora faz parte, assim como para outros centros transplantadores, conforme seja solicitado, com o objetivo de orientar as ações de enfermagem neste âmbito, reduzindo assim o risco de erros durante este processo.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Desenvolver uma tecnologia para profissionais da saúde, na modalidade protocolo, sobre a administração de imunossupressores em pacientes transplantados renais.

2.2 Específicos

a) Elaborar um protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais;
b) Avaliar a qualidade do protocolo segundo instrumento para avaliação de diretrizes clínicas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Para contextualizar a necessidade de segurança na administração de imunossupressores aos pacientes transplantados renais, serão abordados os seguintes aspectos: Segurança do paciente no processo de administração de medicamentos; Cuidados clínicos de enfermagem em pacientes transplantados renais e o uso de terapia imunossupressora; Tecnologias utilizadas na prática clínica para a assistência ao paciente transplantado renal: revisão integrativa.

3.1 Segurança do paciente no processo de administração de medicamentos

Embora seja uma dificuldade reconhecida e estudada há mais de um século, a questão do erro e dos eventos adversos só foi tratada como problema após a publicação de um relatório nos Estados Unidos, em 1999, intitulado “To err is Human: building a safer health system” o qual constatou que cerca de 44.000 e 98.000 pacientes morriam a cada ano nos hospitais americanos em virtude dos danos causados durante a prestação de cuidados à saúde (BRASIL, 2017; KOHN, CORRIGAN, DONALDSON, 2000).

A partir de então, a temática Segurança do Paciente foi inserida nas discussões da Organização Mundial de Saúde (OMS) e das políticas de saúde de diversos países. No ano de 2002, na 55ª Assembleia Mundial de Saúde, a OMS demonstrou a sua preocupação com a segurança do paciente e em 2004 criou a Aliança Mundial para a segurança do paciente com o objetivo de apoiar o desenvolvimento de políticas e práticas seguras (DONALDSON, 2004; 2006).

Considerando a temática como prioridade dos estados membros da OMS, o Ministério da Saúde instituiu no Brasil o Programa Nacional de Segurança do Paciente, por meio da Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013, que tem como objetivo contribuir para a qualificação dos cuidados de saúde oferecidos nas instituições de saúde do país (BRASIL, 2013a).

No mesmo ano, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a resolução nº 36 de 25 de julho de 2013, que tem por objetivo instituir ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. Dentre as ações propostas, tem-se a criação de Núcleos de Segurança do Paciente nas instituições os quais são

responsáveis por diversas atividades, dentre elas, promover ações para gerenciar o risco, implantar os protocolos de segurança do paciente e monitorar os seus indicadores e notificar eventos adversos à ANVISA (ANVISA, 2013).

Com base na identificação dos principais problemas encontrados nos serviços de saúde, em relação ao risco de danos, o Ministério da Saúde estabeleceu prioridades para a segurança do paciente, a partir das quais elaborou seis protocolos básicos. Dentre eles, o protocolo para a segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos que objetiva promover práticas seguras no uso de medicamentos dentro dos estabelecimentos de saúde, reduzindo o risco de erros (BRASIL, 2013b).

Erros decorrentes da administração de medicamentos são cada vez mais frequentes e podem ocasionar danos ou prejuízos tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde, e são possíveis de ocorrer em qualquer etapa do sistema de medicação (PAIM, 2016).

O erro de medicação corresponde a uma falha no processo de tratamento, que é seguido por um risco potencial ou real de perigo para o paciente (SHAHROKHI; EBRAHIMPOUR; GHODOUSI, 2013). Segundo Moyen *et al.* (2008), para fornecer uma única dose, de medicação simples, a um paciente hospitalizado é necessário a execução correta de 80 a 200 passos individuais.

Nos Estados Unidos, estima-se que erros de medicação acarretem em mais de 7 mil mortes por ano, ocasionando importantes custos para os serviços de saúde (BRASIL, 2013c). O Instituto de Estudos de Saúde Suplementar (2018) acrescenta ainda que 700.000 pacientes atendidos em emergências anualmente tem um evento adverso relacionado ao uso de medicação, sendo que 120.000 destes necessitam de hospitalização devido a esta ocorrência. Além, disso o fator psicológico não deve ser ignorado. Os erros podem destruir a confiança do paciente, dos familiares e do público com as organizações de saúde (MOYEN *et al.*, 2008).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2016), os erros de medicação ocorrem devido a diversos fatores, que podem estar relacionados aos profissionais de saúde, ao paciente, ao ambiente de trabalho, ao próprio medicamento assim como também aos sistemas informatizados. Esses erros podem decorrer da falta de treinamento do profissional ou de experiência, fadiga, problemas de saúde, má comunicação, distrações e interrupções, faltas de protocolos e procedimentos padronizados, assim como também por problemas físicos com o ambiente de trabalho, tais como iluminação, temperatura, dentre outros.

A fim de entender como os erros de medicação podem ser prevenidos, é importante compreender como funciona o sistema de medicação assim como as etapas que o compõem e os profissionais envolvidos no processo.

O sistema de medicação que acontece em uma instituição hospitalar é complexo e envolve ações relacionadas, interligadas e subsequentes, realizadas por diferentes profissionais de saúde, dentre eles, médicos, farmacêuticos e enfermeiros, o que pode favorecer a ocorrência de erros (SOUTA *et al.*, 2016).

Tal sistema é composto pelas seguintes etapas: prescrição, a qual é responsabilidade do médico; a dispensação e distribuição, as quais são responsabilidades do farmacêutico; o preparo, administração e monitoramento das reações que são atribuições da equipe de enfermagem. Os profissionais envolvidos devem compreender que suas ações independentes podem interferir no comportamento do conjunto, logo, qualquer ação de uma parte pode afetar as ações dos outros profissionais e, consequentemente, o cuidado ao paciente. Assim, cada profissional deve reconhecer seu papel no sistema para que possa desenvolvê-lo com segurança, consciência e responsabilidade (OLIVEIRA, 2011).

Qualquer das etapas do processo de medicação é passível de falha, e grande parte dessas falhas acontece durante a administração de medicamentos, atividade desempenhada principalmente pela equipe de enfermagem. Os erros estão associados especialmente a falta de conhecimento e proficiência, erros de cálculo, cansaço extremo, experiência e ambiente de trabalho inadequado, assim como por negligência aos protocolos de medicação do hospital por falta de tempo (SHAHROKHI; EBRAHIMPOUR; GHODOUSI, 2013).

São diversos os erros que podem acontecer durante a administração de medicamentos pela equipe de enfermagem. Estudo de revisão integrativa realizado por Camerini, Silva e Mira (2014) apresentou os principais erros evidenciados em Unidades de Terapia Intensiva no Brasil, são eles: administração de medicamentos fora do prazo de validade, erros de aprazamento, administração de medicamentos não autorizados, erros de dose, erros de via, administração de medicamento no paciente errado, erros de infusão e erro de técnica, sendo este pouco frequente.

Faz parte das atribuições da equipe de enfermagem a administração de medicamentos dentro das instituições de saúde. O Decreto n. 94.406/87 que regulamenta a Lei n. 7498 de 25 de junho de 1986 que dispõe sobre o exercício da enfermagem, traz em seu artigo 11, parágrafo III que compete ao auxiliar de enfermagem “executar tratamentos

especificamente prescritos, ou de rotina, além de outras atividades de enfermagem, tais como: administrar medicamentos por via oral e parenteral" e que esta atividade, de acordo com o artigo 13, só poderá ser exercida sob supervisão, orientação e direção do enfermeiro.

Um dos princípios básicos da assistência de enfermagem é a realização das suas atividades com competência técnica, científica, ética e legal, proporcionando ao paciente e à família uma assistência segura, livre de danos decorrentes de imperícia, negligência ou imprudência (COFEN, 2017).

A fim de promover a segurança do paciente no processo de administração de medicamentos, dentro dos serviços de saúde, medidas preventivas devem ser incentivadas com vistas a redução de erros. Dentre as medidas já realizadas pela enfermagem no processo de administração de medicamentos, existem os cinco certos, que mais recentemente tornou-se sete certos, sendo incluso ainda mais dois certos por Elliot e Liu, totalizando nove certos (2010). São eles:

1 Paciente certo

Elliott e Liu (2010) trazem que este é um certo "auto-evidente", ou seja, a medicação deverá ser administrada para quem é prescrita, no entanto, os autores ainda trazem este como um erro comum. Uma das formas de prevenir a ocorrência deste erro é confirmar com o paciente a sua identificação.

Antes de administrar o medicamento, deve ser perguntado o nome completo do paciente, assim como confirmar mais dois identificadores a fim de constatar que o paciente é o correto. Confirmar o nome informado pelo paciente com a pulseira de identificação, o nome que está no leito e no prontuário (ANVISA, 2013).

2 Medicamento certo

No que concerne a administração do medicamento errado, este erro pode acontecer devido a fatores como nomes similares dos medicamentos ou prescrições médicas inadequadas, com caligrafias descuidadas ou abreviaturas, o que pode culminar em erro de interpretação do profissional que irá administrar o medicamento (ELLIOT; LIU, 2010).

Estudo de revisão integrativa realizado por Gomes *et al.* (2016) para identificar os aspectos abordados na literatura sobre erros de medicação, encontrou que 62,5% dos erros estavam associados à administração da medicação errada, sendo o segundo tipo de erro mais

frequente no estudo.

Para evitar a recorrência desse tipo de erro é fundamental o profissional de enfermagem tomar algumas precauções, como conferir se o medicamento em mãos é o que está prescrito para o paciente, consultando o prescritor caso haja alguma dúvida na interpretação (ANVISA, 2013).

Algo que merece consideração nesse tópico, são as alergias. A administração de uma medicação a um paciente considerado alérgico, configura-se em um erro de medicamento, logo, medidas de identificação de alergias devem ser implementadas junto ao paciente, tais como pulseiras e comunicação com a equipe, a fim de reduzir a ocorrência de erros (ELLIOT; LIU, 2010; ANVISA, 2013).

3 Via certa

Embora aconteça em menor quantidade quando comparado aos outros erros no processo de administração de medicamentos, o erro de via tem alta gravidade e muitas vezes pode ser fatal. O uso de seringas por exemplo, tanto para administração de medicamentos por via oral ou por sonda nasoenteral, como por via parenteral pode ser um fator confundidor para o profissional que está infundindo o medicamento, o que pode resultar em óbitos por erros de via, em instituições hospitalares (ISMP, 2016).

O medicamento só pode ser administrado pela via indicada na prescrição médica. Infelizmente nem sempre as prescrições médicas trazem todas as informações necessárias para que haja uma correta administração do medicamento. Estudo realizado por Gomes, Galato e Silva (2017) demonstrou que 1% dos itens de prescrições de medicamentos potencialmente perigosos não traziam a via em que deveriam ser administradas, o que pode ocasionar um grande equívoco.

Além disso o enfermeiro deve ter conhecimento acerca dos medicamentos e sua compatibilidade com a via prescrita pelo médico, devendo questionar ao prescritor caso se configure em um alto risco para o paciente.

Para reduzir os erros de via de administração, principalmente no que se refere as vias oral e parenteral, o Instituto para as Práticas Seguras no uso de Medicamentos (ISMP) dos EUA traz algumas estratégias, são elas: dispensar os medicamentos orais em seringas específicas para uso oral, preferencialmente em doses unitárias preparadas pelo serviço de farmácia; utilizar etiquetas de alerta, com o aviso de que o medicamento é exclusivo para uso

oral; abastecer todas as áreas assistenciais para seringas para uso oral; conscientizar a equipe, dentre outras (ISMP, 2016).

4 Hora certa

Os medicamentos devem ser administrados no horário certo com o intuito de manter os níveis séricos terapêuticos. Estudo demonstrou que 50% dos erros associados a administração de medicamentos estão relacionados à erro no horário da administração. Traz ainda que o principal fator que contribui com o erro está relacionado à deficiência de recursos humanos e a sobrecarga de trabalho nas instituições (GOMES *et al.*, 2016).

Estudo realizado por Silva *et al.* (2017) complementa ainda que o erro de horário se deve provavelmente a falta de planejamento da equipe de enfermagem, a qual concentra o aprazamento de um número elevado de medicamentos em determinados períodos, como no período da manhã por exemplo em que o setor tem diversas outras demandas que competem com a administração de medicamentos.

O enfermeiro é responsável pelo aprazamento dos medicamentos nos serviços de saúde e através dele é possível organizar o plano terapêutico instituído ao paciente, assim como associá-lo à rotina de cuidados de enfermagem (SILVA *et al.*, 2013). Assim, este deve ser feito de forma cautelosa, adequando as necessidades dos pacientes à realidade dos serviços.

Entretanto as falhas no horário de administração do medicamento, não consistem apenas em erros dos profissionais responsáveis, mas podem representar um reflexo do processamento da cadeia de medicamento como um todo (SILVA *et al.*, 2018). Desse modo, um atraso da prescrição médica, pode levar a um atraso na dispensação do medicamento pelo serviço de farmácia que, por conseguinte, gera um adiamento na administração do medicamento.

Como recomendações para prevenir esta falha, a ANVISA (2013) traz que o medicamento deve ser preparado em um momento oportuno, de acordo com sua estabilidade terapêutica e recomendação do fabricante, de modo a garantir que sua administração seja feita sempre no horário correto, garantindo assim uma adequada resposta terapêutica.

5 Dose certa

O conceito de dose, diz respeito à quantidade de medicamento que deve ser administrado em um paciente para alterar seu estado de enfermidade, sendo necessário sua

realização de forma adequada a fim de manter o nível plasmático do medicamento dentro do mínimo necessário para sua ação terapêutica (MOTA, *et al.*, 2009).

Na prática clínica as doses das medicações prescritas devem ser obedecidas de forma rigorosa com o intuito de se obter os perfis de disponibilidade sistêmica adequado para cada fármaco em cada situação. O simples fato de restar medicamento no equipo pode configurar-se em um erro de dose, pois o paciente está deixando de receber aquela fração de medicamento que não foi infundido (GIMENES *et al.*, 2010).

Isto posto, o enfermeiro deve tomar algumas condutas a fim de administrar a dose correta do medicamento no paciente, dentre elas: conferir atentamente a dose prescrita, atentar para as doses prescritas com zero, vírgula e ponto, questionando qualquer dúvida com o prescritor, verificar a unidade de medida utilizada na prescrição (ANVISA, 2013).

6 Registro certo

Os registros de enfermagem, quando realizado de forma adequada, são elementos que desempenham um papel fundamental na comunicação efetiva com própria equipe de enfermagem e multiprofissional. Este deve ser feito por todos os profissionais de enfermagem, após cada cuidado realizado (BARRAL, 2012).

Logo após o medicamento ser administrado ao paciente deve ser efetuado o registro, em prontuário, da ação realizada. Tal atitude comprova que a medicação foi de fato administrada ao paciente.

O registro antes de administrar o medicamento não é indicado, pois pode haver recusa ou esquecimento por parte do paciente e assim a dose não ser administrada. O esquecimento do profissional em realizar o registro poderá acarretar eventos adversos ao paciente, pois outro profissional ao verificar que não há registro confirmando a administração do medicamento, pode realizá-la novamente, ofertando assim uma dose maior que a recomendada no plano medicamentoso do paciente (FERREIRA, ALVES, JACOBINA, 2014).

Dessa forma, recomenda-se realizar o registro na prescrição, do horário em que o medicamento foi administrado, checar o horário do medicamento a cada dose, assim como registrar todas as ocorrências relacionadas ao uso ou não do medicamento (ANVISA, 2013).

7 Orientação correta

Ao administrar uma droga, o profissional deve garantir que esta seja administrada

por um motivo apropriado (FERREIRA; ALVES, JACOBINA, 2014).

A orientação correta consiste em instruir ou informar o paciente sobre qual medicação está sendo administrada, por qual motivo e quais os efeitos são esperados. Também é fundamental que o paciente conheça o aspecto da droga (cor, tamanho), e seja informado sobre a frequência com que será ministrado (ANVISA, 2013).

Espera-se que com essas informações erros sejam evitados, pois os pacientes como corresponsáveis por seus cuidados, podem dar feedbacks acerca do uso da medicação, tais como alergias, reações adversas ou até mesmo, ausência de necessidade da medicação (para dor, por exemplo).

8 Forma Correta

Grande parte dos medicamentos estão disponíveis em diferentes formas, que podem ser administrados por diferentes vias, o que possibilita assim, que algumas medicações sejam confundidas, o que pode ocasionar eventos adversos (ELLIOTT; LIU, 2010).

Assim, a fim de realizar uma administração segura de medicamentos, o enfermeiro deve atentar para a forma farmacêutica e a via de administração prescrita e se estas são apropriadas a condição clínica do paciente (ANVISA, 2013).

9 Resposta certo

Esta última etapa corresponde a monitoração do paciente quanto a resposta ao medicamento que foi administrado. Este deve ser observado cuidadosamente, assim como deve ser registrado em prontuário todos os efeitos não esperados para o seu uso. Nesse momento, é fundamental uma boa comunicação com o paciente e cuidador, considerando seus relatos, a fim de compreender os sintomas expressados para tomar as devidas condutas, caso seja necessário (ANVISA, 2013).

Apesar da grande importância de se monitorar o paciente após a administração de medicamentos, estudo de revisão apontou que a não observação dos profissionais quanto à possíveis reações medicamentosas foi um erro frequente nas publicações sobre os erros no processo de medicação, devendo, portanto, ser dada uma maior atenção nesse aspecto pelos profissionais (GOMES *et al.*, 2016).

Seguir os nove certos pode não garantir a ausência de erros, mas certamente previne muitos deles, contribuindo para uma assistência de forma mais segura e com maior qualidade.

A segurança do paciente e a qualidade do atendimento devem ser prioridade em todas as situações clínicas. Erros de medicação são possíveis de acontecer a qualquer momento no processo de administração, tendo o enfermeiro um papel vital na prevenção desses erros. Dessa forma o uso dos nove certos, da forma adequada, para a administração de medicamentos, é indicado, pois podem garantir a segurança e assim evitar danos aos pacientes (ELLIOTT; LIU, 2010).

Assim, a tecnologia desenvolvida nesta pesquisa, consiste em um alicerce para um sistema seguro de medicação que poderá auxiliar os profissionais na prevenção de inúmeros erros decorrentes da administração de medicamentos imunossupressores, que possam vir a interferir negativamente no quadro clínico do paciente transplantado renal.

3.2 Cuidados clínicos de enfermagem em pacientes transplantados renais e o uso de terapia imunossupressora

O cuidado faz parte da natureza do ser humano, se constituindo em uma atitude de ocupação, preocupação, responsabilização e envolvimento afetivo com o outro (SCHOELLER; LEOPARDI; RAMOS, 2011).O ato de cuidar enquanto parte da atitude humana, da atividade criativa dos seres, sendo um comportamento subjetivo e cultural das relações sociais, é superior a um ato rotineiro, mecânico e alienado de sentido (PIRES, 2005).

O conceito de cuidado é bem amplo e tem sido discutido ao longo dos tempos tanto pela filosofia quanto pela enfermagem. O cuidado se representa como um aspecto da nossa humanidade, sendo essencial para o desenvolvimento do ser humano, extrapolando portanto a perspectiva da enfermagem (BORGES, *et al.*, 2012).

Por outro lado, o cuidado equivale a essência da profissão de enfermagem, se configura em base para o ensino e prática desta ciência e comporta em sua estrutura, o conhecimento, associado a um nível técnico e relações específicas. O cuidado de enfermagem trasncende aquele inerente ao ser humano, por ser uma ação com finalidade de transformar um estado, possuindo característica terapêutica sobre o sujeito, o qual exige competência técnica, compromisso e ética dos seus agentes (SANTO; PORTO, 2006).

Historicamente, o conceito de clínica é marcado pelo saber médico e percorre o exercício de todas as disciplinas no campo da saúde. Sob outra perspectiva, encontra-se na ciência da enfermagem a presença de concepções humanísticas de cuidado. Os dois conceitos

convivem e emerge como uma potencialização do fazer em enfermagem, produzindo um novo campo conceitual, que interage entre si (SILVEIRA *et al.*, 2013). Assim, pode-se entender por cuidado clínico, como a essência da enfermagem, o qual fundamenta seu conhecimento.

Os cuidados clínicos perpassam as ações de enfermagem nas mais diversas especialidades. No tocante ao transplante renal e ao paciente transplantado, estes cuidados abrangem desde o momento de preparo para o transplante (pré-operatório), o procedimento cirúrgico (transoperatório) e o período pós-operatório.

O transplante renal pode ser entendido como a transferência de um rim saudável de um doador vivo ou falecido, para um receptor com doença renal crônica (DRC) em estágio final, dialítico ou não (SANTOS *et al.*, 2015). Esse procedimento é considerado um grande avanço na medicina moderna por promover anos de vida, com alta qualidade aos portadores de DRC (GARCIA; HARDEM; CHAPMAN, 2012).

É indiscutível a contribuição do profissional de enfermagem para o sucesso do transplante. O enfermeiro pode desempenhar atividades das mais diversas complexidades, provendo assistência ao paciente de forma integral. Dentre as atividades, o enfermeiro participa como membro da equipe multidisciplinar de especialistas, presta cuidado especializado na proteção, promoção e reabilitação da saúde de candidatos ao transplante, receptores e seus familiares, assim como também dos doadores vivos e seus familiares ao longo do ciclo vital. Portanto, a enfermagem que atua em transplante de órgãos deve orientar suas ações para a educação em saúde, segurança do paciente e eficácia dos cuidados (MENDES, *et al.*, 2012).

O enfermeiro clínico, que assiste ao paciente transplantado, deve possuir conhecimentos e habilidades específicas, além de experiência clínica e estar em um processo de atualização constante, com o objetivo de desenvolver um pensamento crítico e habilidades para a tomada de decisões (MENDES *et al.*, 2012).

Um dos momentos mais críticos após o transplante renal, acontece no pós operatório imediato. Esse período é marcado por grande instabilidade hemodinamica com risco de complicações, principalmente relacionadas a rejeição. Um enfermeiro que assiste ao paciente ness etapa deve ter conhecimento especializado de forma que possa reduzir, prevenir ou antecipar problemas, assim como realizar intervenções que sejam necessárias (SILVA *et al.*, 2014).

Existem cuidados específicos a serem realizados no período pós transplante, um deles é a realização de exames laboratoriais de forma frequente. Os resultados destes exames

identificam como está a função renal, revelam os primeiros sinais de uma possível infecção ou rejeição e monitoram os níveis sanguíneos dos mediamentos imunossupressores (SILVA *et al.*, 2014).

A terapia imunossupressora é fundamental para a manutenção do órgão transplantado. Possuem o papel de controlar uma possível rejeição, aumentando a sobrevida do enxerto e do paciente, por meio do estabelecimento do estado de imunossupressão que se refere ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente antes dele (BRASIL, 2014).

A administração dos medicamentos imunossupressores corresponde a uma das atividades realizadas pelo enfermeiro de transpalnte. Para que esse procedimento seja realizado de forma segura, é imprescindível que o profissional de enfermagem conheça a indicação de cada um dos medicamentos, seu mecanismo de ação, assim como seus principais efeitos adversos. Esse conhecimento é essencial tanto para o desempenho seguro da prática clínica de enfermagem como para fundamentar o papel educador do enfermeiro junto ao paciente, por meio de orientações que visem uma melhor adesão a terapia medicamentosa no período pós-tranplante.

O uso inadequado e a falta de adesão ao tratamento imunossupressor desencadeiam vários riscos à saúde do paciente, interfere no processo evolutivo do pós-transplante renal, além de ser um fator gerador de complicações e gerar rejeição do enxerto (BORSATTO; ESCUDEIRO, 2017). Acrescenta-se ainda o aumento dos custos sanitários, a necessidade de diálise e o aumento da morbimortalidade (ORTEGA; DÍAS- CORTE; VALDÉS, 2015). Corroborando assim, a relevância do papel da enfermagem na administração da terapia imunossupressora no paciente pós – transplante.

Como uma forma de amparar o cuidado clínico de enfermagem ao paciente transplantado renal, a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos e Tecidos (ABTO, 2008), publicou um Protocolo de Cuidados de Enfermagem em Transplante de órgãos, o qual aborda além dos cuidados com o paciente transplantado de uma forma geral, algumas condutas de enfermagem no processo de administração de imunossupressores, assim como na monitorização de seus efeitos colaterais. Dentre os cuidados destacam-se a administração destes medicamentos sempre no mesmo horário, de acordo com a prescrição médica, a identificação da necessidade de coleta de exames antes de sua administração para dosagem sérica, dentre outros.

Diante do exposto e da necessidade da ampliação das medidas que promovam a segurança do paciente, salienta-se a importância de possibilitar a padronização de ações para o cuidado clínico de enfermagem com o propósito de se alcançar melhores resultados para o paciente. Com este intuito, foi elaborado o protocolo, objeto deste estudo, o qual aborda os cuidados com a administração de medicamentos imunossupressores de forma detalhada e clara, de acordo com as especificidades de cada medicamento, considerando a via de administração, as interações medicamentosas e alimentares e a observação dos efeitos adversos

3.3 Tecnologias utilizadas na prática clínica para a assistência ao paciente transplantado renal: revisão integrativa

O desenvolvimento das tecnologias em saúde contribui para a segurança do paciente, e reduzem a ocorrência de erros, em especial no processo de medicação (COSTA *et al.*, 2017). As tecnologias em saúde consistem em produtos que colaboram para a melhoria da assistência no cuidado aos pacientes, e podem ser elaboradas de diversas formas. A evolução de tecnologias na área de transplantes tem proporcionado milhares de procedimentos que beneficiam receptores de órgãos em todo o mundo (GOMES *et al.*, 2017, MENDONÇA, 2014).

O uso das tecnologias para colaborar com diversos aspectos do cuidado ao paciente transplantado deve ser alvo de pesquisas, principalmente no que se refere ao uso das terapias imunossupressoras, visto que o uso adequado desses medicamentos interfere diretamente na manutenção do órgão e consequentemente na qualidade de vida do paciente (JUNG, 2017).

Visto isso, foi realizado uma revisão integrativa com o objetivo de buscar na literatura as tecnologias existentes utilizadas na prática clínica voltadas para pacientes transplantados renais.

Para a revisão integrativa (RI) foi utilizado o modelo de Whittemore (2014) que sugere para sua operacionalização a utilização das etapas descritas a seguir: 1) elaboração da questão norteadora do estudo; 2) amostragem ou busca na literatura; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos na pesquisa; 5) interpretação dos resultados; 6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos.

A questão norteadora para a revisão foi: “Quais as tecnologias existentes na prática clínica voltadas para pacientes transplantados renais”? A escolha da pergunta se deu em virtude

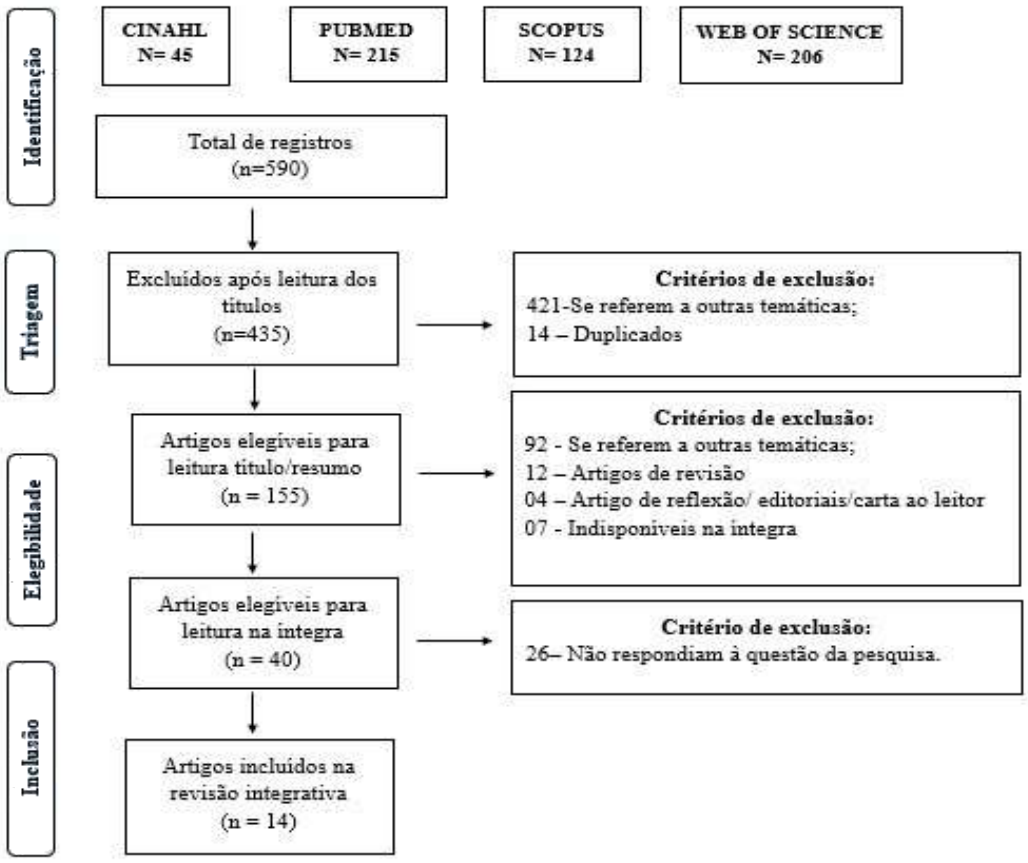
da ausência de estudos publicados que contemplassem tecnologias voltadas exclusivamente para administração de medicamentos imunossupressores a pacientes transplantados renais, sendo necessário a ampliação da questão norteadora.

Para seleção dos artigos utilizou-se acesso on-line das bases de dados: National Library of Medicine (PUBMED/MEDLINE), Base de dados multidisciplinar (SCOPUS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e Web of Science. A identificação dos artigos ocorreu nos meses de agosto e setembro 2018. Foi realizada uma consulta ao Descritores em Ciências da Saúde (DECS) do Portal BVS e do Medical Subject Headings (MESH) da National Library para definição dos descritores. A busca ocorreu utilizando os descritores controlados em inglês "*kidney transplantation*" ,"*technology*", "*kidney transplantation*" , "*clinical practice guideline*", mediados pelo operador booleano "AND", visando refinamento dos estudos. A estratégia utilizada para combinação dos descritores conforme cada base de dados foi o cruzamento de dois a dois descritores.

Os estudos incluídos nesta RI foram artigos científicos publicados entre os anos de 2008 a 2018, que estivessem divulgados na íntegra e nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos editoriais, teses, dissertações, carta ao leitor, livros.

Após leitura de títulos, resumos e textos na íntegra, e levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, fizeram parte da revisão integrativa 14 estudos (Figura 1). Os estudos foram excluídos por abordarem o período pré-transplante e o próprio procedimento cirúrgico, quando o interesse dessa revisão se direciona para as tecnologias voltadas ao paciente já transplantado.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos



Fonte: Elaborada pela autora.

A seguir, apresenta-se o Quadro 1, com os estudos incluídos ao final do processo de seleção.

Quadro 1 – Descrição dos estudos incluídos (Continua)

	Periódico/ Ano	Título	Tecnologia	Categoria
1	Journal of Renal Nutrition/ 2009	Development of Evidence-Based Guidelines for the Nutritional Management of Adult Kidney Transplant Recipients	Diretrizes baseadas em evidências para o manejo nutricional de receptores adultos de transplante renal	Diretrizes, Protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional.
2	AORN Journal/ 2013	What's New in the Transplant OR?	Protocolos de transplante de órgãos e doação.	Diretrizes, Protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional.
3	Pediatrics/ 2013	Reliable Individualized Monitoring Improves Cholesterol Control in Kidney Transplant Recipients	Sistema de monitorização individualizada baseada no risco do colesterol LDL e 11 outros testes após transplante renal em crianças.	Programa ou sistema de monitoramento
4	Transplantation/ 2013	Medication Adherence Assessment: High Accuracy of the New Ingestible Sensor System in Kidney Transplants	Tecnologia para avaliar diretamente a ingestão de medicamentos orais e adesão ao tratamento.	Programa ou sistema de monitoramento
5	BMC Nephrology / 2014	Validity and reliability of a novel immunosuppressive adverse effects scoring system in renal transplant recipients	Sistema de pontuação de efeitos adversos de imunossupressores em receptores de transplante renal.	Diretrizes, Protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional.
6	Am J Nephro/ 2014	Usability of Mobile Technology to Screen for Drug-Drug Interactions in Kidney Transplant Patients	Sistema de investigação de interação entre imunossupressores e outros medicamentos.	Programas educacionais, de apoio e autogestão
7	Quality in Primary Care/ 2015	Considerations for a Primary Care Physician Assistant in Treating Kidney Transplant Recipients	Instrumento contendo as principais considerações para os serviços de pronto atendimento que cuidam de receptores de transplante renal.	Diretrizes, Protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional.
8	American Journal of Health-System Pharmacy / 2015	Achieving blood pressure control among renal transplant recipients by integrating electronic health technology and clinical	Programa para monitoramento domiciliar eletrônico de pressão arterial e serviço de gerenciamento de terapia medicamentosa por	Programa ou sistema de monitoramento

(Conclusão)

		pharmacy services	farmacêuticos.	
9	Res Social Adm Pharm/ 2016	Trials and tribulations with electronic medication adherence monitoring in kidney transplantation	Monitoramento eletrônico de medicação para pacientes transplantados renais	Programa ou sistema de monitoramento
10	Trials/ 2017	The efficacy and stability of an information and communication technology-based centralized monitoring system of adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant recipients: Study protocol for a randomized controlled trial	Sistema de monitoramento centralizado baseado em Tecnologia da informação e comunicação (TIC) para acompanhar a adesão à terapia imunossupressora.	Programa ou sistema de monitoramento
11	BMC Medical Informatics and Decision Making/ 2017	Renal transplant patient acceptance of a self-management support system	Sistemas de apoio e de autogestão para o paciente transplantado renal.	Programas educacionais, de apoio e autogestão
12	BMC Nephrology / 2017	Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipiente	Diretriz para o cuidado pós-operatório do receptor de transplante renal.	Diretrizes, Protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional.
13	Journal of Renal Care/ 2018	Implementation of a new patient education programme for renal transplant recipients	Programa educacional para pacientes transplantados renais realizado por enfermeiros para promover a aprendizagem.	Programas educacionais, de apoio e autogestão
14	JMIR Res Protoc./ 20 18	Using Social Media for the Promotion of Education and Consultation in Adolescents Who Have Undergone Kidney transplnant protocol for a Randomized Control Trial	Uso de mídias sociais para promover a aprendizagem de adolescentes transplantados renais.	Programas educacionais, de apoio e autogestão

Fonte: Elaborado pelo autora.

Foram encontrados estudos dos anos de 2009 a 2018, percebendo-se um aumento do número de publicações a partir do ano de 2013, momento a partir do qual foram identificadas pelo menos duas produções anuais, com exceção do ano 2016, quando houve apenas uma publicação. No que se refere ao local de desenvolvimento dos estudos, nota-se que a maioria das pesquisas foram desenvolvidas no exterior. No entanto, destaca- se também uma publicação realizada no Brasil.

Os estudos foram agrupados em três categorias baseadas no propósito de cada tecnologia, são elas: 1) Programas ou sistemas de monitoramento (05); 2) Programas educacionais de apoio e autogestão (04); 3) Diretrizes, protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional (05).

Nos estudos apontados por essa revisão, foram destacadas duas categorias de tecnologia dirigidas aos pacientes (programas ou sistemas de monitoramento e programas educacionais de apoio e autogestão) e apenas uma categoria direcionada para os profissionais de saúde (diretrizes, protocolos e instrumentos que auxiliam os profissionais de saúde).

As tecnologias orientadas para os pacientes podem contribuir para o sucesso do transplante, por possibilitar o monitoramento do tratamento pelo mesmo, assim como promover conhecimento acerca da doença, proporcionando melhores práticas de autocuidado (WANG, 2017).

Cinco estudos apresentaram tecnologias que compreendem programas ou sistemas de monitoramento. Um programa que combina monitoramento domiciliar eletrônico de pressão arterial e serviço de gerenciamento de terapia medicamentosa fornecidos pelo farmacêutico em uma clínica de transplante renal (MIGLIOSZZI, *et al.*, 2015); um sistema de monitoramento individualizado baseado em risco de aumento do colesterol LDL e 11 outros testes após transplante renal em crianças (HOOPER, *et al.*, 2013); uma tecnologia de monitoramento eletrônico que corresponde a um microchip implantado na tampa dos frascos dos medicamentos, os quais registram a data e a hora das aberturas das tampas, compilando automaticamente os dados com o histórico da dosagem de medicamentos (WILLIAMS *et al.*, 2015); um sistema de monitoramento centralizado baseado na tecnologia de informação e comunicação (TIC) utilizado caixas de comprimidos equipadas com sistema de identificação pessoal e de monitoramento de abertura para acompanhar a adesão à medicação imunossupressora em receptores de transplante renal (JUNG, *et al.*, 2017); uma tecnologia (Ingestible Sensor System - ISS) que utiliza a associação de um microssensor (marcador de

eventos ingeríveis - IEM) ao medicamento imunossupressor, o qual é ativado ao entrar em contato com o suco gástrico e comunica-se com um monitor pessoal adesivo (APM) fixado no tronco do paciente (EISENBERGER *et al.*, 2013).

A realização do tratamento de forma inadequada pode ocasionar implicações físicas e psicológicas ao paciente, comprometendo a funcionalidade do órgão e a sua qualidade de vida (GONÇALVES *et al.*, 2016). Assim, tecnologias com a finalidade de melhorar a adesão a terapia imunossupressora são de extrema importância para a prática clínica. Dentre elas, dispositivos de monitoramento eletrônico tem benefício clínico comprovado na verificação e gerenciamento da conformidade do uso de medicamentos (JUNG, *et al.*, 2017).

Dentre as inovações detectadas, que objetivam o monitoramento da adesão medicamentosa, o emprego de microchipes e microssenssores, com o auxílio das tecnologias de informação e comunicação se destacaram. Tais dispositivos instalados respectivamente, em frascos de medicamentos e no próprio medicamento a ser ingerido, proporcionam uma maior segurança no processo, assim como indica a ingestão do medicamento. No entanto, são tecnologias de alto custo e com disponibilidade limitada, sendo pouco provável o seu uso rotineiro na prática clínica devido a necessidade de equipamentos eletrônicos adicionais (JUNG, *et al.*, 2017, WILLIAMS *et al.*, 2015, EISENBERGER *et al.*, 2013).

O uso desse tipo de tecnologia tem eficácia comprovada em pacientes crônicos. Estudo realizado com pessoas hipertensas que fizeram uso controlado de medicamentos com o auxílio de caixas utilizando tecnologia similar às descritas, encontrou uma redução significativa na pressão arterial sistólica desses, o que demonstra a importância da tecnologia para uma melhoria significativa da adesão medicamentosa (PORTER, *et al.*, 2014).

O uso adequado de medicamentos corresponde a apenas um dos cuidados que o paciente transplantado renal deve considerar. São inúmeras as orientações que estes recebem para que possam ter uma vida saudável após o transplante. Dessa forma, nesta revisão, também foram identificadas tecnologias que envolvem programas educacionais, de apoio e autogestão relevantes para fornecer suporte a estes pacientes.

No que se refere à categoria “Sistemas educacionais, de apoio e autogestão”, foram identificados quatro artigos. As tecnologias identificadas abrangiam: um programa de educação para pacientes transplantados renais baseado em uma teoria educacional, conhecimento sobre transplante e experiência clínica, realizado por enfermeiras, adaptado às necessidades de cada paciente (URSTAD et. al., 2018); um sistema de suporte de autogestão, disponibilizado por

meio de um site para administrar os sintomas, o tratamento e as consequências físicas e psicossociais dos pacientes, nos quais é necessário inserir alguns dados para o sistema oferecer instruções para que o mesmo realize ações a partir dos resultados identificados (WANG *et al.*, 2017); um sistema de mensagens de texto SMS, enviadas por telefones celulares, para identificar o risco de interação medicamentosa entre drogas utilizadas em transplante renal e um outro medicamento de interesse do usuário. O usuário receberia a resposta logo em seguida, também por meio de SMS (SILVA *et al.*, 2014); o uso de uma rede social como uma plataforma educacional para envolver jovens transplantados renais na participação das orientações fornecidas pela equipe multiprofissional (PASE, *et al.*, 2018).

Uma das primeiras ferramentas digitais utilizadas para contribuir com a manutenção à saúde foram as plataformas baseadas na Web que podem ser acessadas por meio de computadores ou dispositivos móveis e variam desde sites educacionais simples a plataformas complexas, interativas (MEDEIROS, *et al.*, 2014). A presente revisão trouxe dois estudos que utilizam plataformas da Web como tecnologia de apoio ao paciente transplantado renal. Estudo de Wang *et al.* (2017) apresenta um sistema de suporte de autogestão de sintomas, tratamentos e condutas, assim como possui uma plataforma educativa. Já o estudo de Pase *et al.* (2018) utiliza uma rede social para promover a educação e a troca de experiências entre os pacientes. Esse tipo de tecnologia exige interesse e disposição do paciente para uso em seu próprio benefício.

Outra tecnologia encontrada nessa categoria corresponde ao uso de SMS (Short Message Service) pelos pacientes para esclarecer dúvidas e obter respostas acerca de interações entre imunossupressores e outros medicamentos (SILVA *et al.*, 2014). Esse serviço de mensagens curtas é capaz de suprir imediatamente a necessidade do paciente, sendo também uma tecnologia, simples, acessível e de baixo custo (MEDEIROS *et al.*, 2017).

Muito embora o paciente seja corresponsável pelos cuidados com sua saúde e possam ser beneficiados com o uso de tecnologias, os profissionais de saúde também precisam ser comtemplados por elas para realizarem seu trabalho com qualidade e de forma segura.

No tocante aos trabalhos que versam sobre “Diretrizes, protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática do profissional”, destacam-se cinco estudos. Um estudo que relata protocolos institucionais do transplante de órgãos, dentre eles o transplante renal. Esses, por sua vez, incluem desde o tipo de documentação, elementos para o transporte seguro dos órgãos captados, tempo de viabilidade dos órgãos e o uso de medicamentos anti-rejeição

intraoperatórias (PARAMESH, 2013).

O estudo de Aston *et al.* (2015) revela os cuidados que os profissionais de saúde dedicam ao atendimento dos pacientes transplantados renais, estes cuidados vão desde a realização de exames de rotina de avaliação de função renal, monitorização imunossupressora, imunizações, nutrição e rastreamento de efeitos colaterais e doenças coexistentes. Meaney *et al.* (2014) desenvolveram e avaliaram a aplicação, confiabilidade e validade de um novo sistema de pontuação de efeitos adversos em receptores de transplante renal que receberam inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) e terapia imunossupressora à base de ácido micofenólico.

Outro estudo apresenta uma diretriz para a prática clínica no cuidado pós-operatório, no receptor de transplante renal que abrange o atendimento de pacientes desde o período pós-transplante renal até o período em que o enxerto não esteja mais funcionando ou o paciente evolua para óbito (BAKER *et al.*, 2017). Por fim, um estudo documentou o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências para o manejo nutricional de receptores de transplante renal adulto, a partir do qual foram identificados treze temas para constituir a diretriz, incluindo obesidade, diabetes, dislipidemia e doença óssea (FRY *et al.*, 2009)

As tecnologias encontradas nessa revisão para auxiliar o trabalho dos profissionais envolvem instrumentos, protocolos e diretrizes. Protocolos são recomendações estruturadas, baseadas em evidências científicas, que tem o propósito de orientar decisões de profissionais de saúde e/ou de usuários a respeito da atenção adequada em circunstâncias clínicas específicas (CATUNDA *et al.*, 2017). A presente revisão encontrou três protocolos ou instrumentos que auxiliam a prática profissional, no entanto não se observou nenhuma ferramenta voltada para os profissionais de enfermagem, tampouco no que se refere ao processo de administração segura de medicamentos, em específico, dos medicamentos imunossupressores.

No tocante às diretrizes, nessa revisão foram elucidadas duas, sendo a primeira específica para o manejo nutricional dos pacientes transplantados (FRY, *et al.*, 2009) e a segunda relacionada aos cuidados gerais que devem ser adotados no seguimento do paciente após o transplante (BAKER *et al.*, 2017). O interesse dos serviços de saúde em melhorar a qualidade da assistência que está sendo prestada, tem promovido o aumento na elaboração de diretrizes nos últimos anos (RONSONI *et al.*, 2015).

Diante dos achados na literatura, verifica-se uma lacuna no tocante à tecnologias dirigidas aos profissionais de enfermagem com vistas a segurança do paciente, abrangendo

diversos aspectos do transplante renal, em especial, àqueles voltados para o processo de preparo e administração de medicamentos imunossupressores, visto que são estes os principais responsáveis pela manutenção da funcionalidade do órgão transplantado, o que corrobora com a relevância que terá o protocolo proposto nesse estudo.

Logo, o desenvolvimento de novas tecnologias direcionadas para este público, deveriam ser incentivadas, com vistas a melhoria dos processos de cuidados em saúde, da qualidade de vida do paciente, manutenção da funcionalidade do enxerto e a redução de custos para as instituições.

4 MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

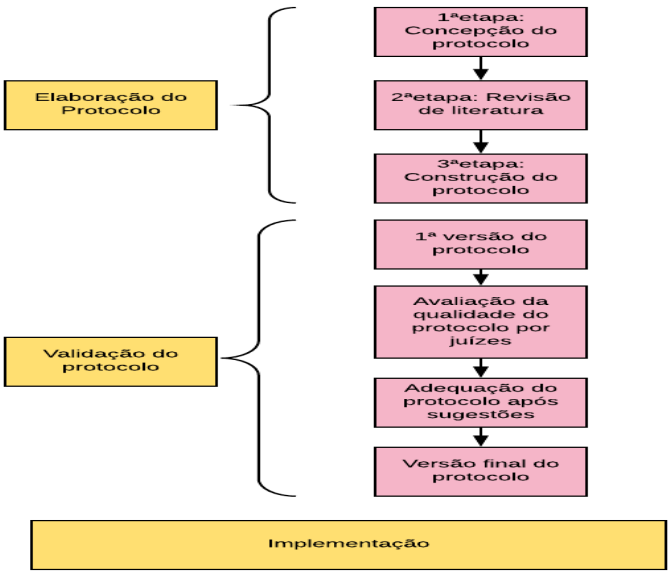
Trata-se de uma pesquisa metodológica, por enfocar o desenvolvimento, validação e avaliação de ferramentas e métodos de pesquisa (POLIT; BECK, 2011). O propósito desse tipo de estudo é a elaboração de um instrumento válido e confiável que possa ser utilizado posteriormente por outros pesquisadores, assim como na prática de enfermagem (LOBIONDO – WOOD; HABER, 2001).

Dessa forma, utilizando-se dos princípios das pesquisas metodológicas, no presente estudo foi construído e avaliado quanto à qualidade, um protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais.

4.2 Desenvolvimento do protocolo

Para o alcance dos objetivos, o estudo foi realizado em duas fases: elaboração do protocolo e avaliação da qualidade do protocolo, conforme apresentado na Figura 2.

Figura 2 – Fluxograma das etapas de construção e avaliação do protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais



Fonte: Elaborado pelo autora.

4.2.1 Elaboração do protocolo

Um protocolo tem como objetivo conduzir os profissionais na tomada de decisões durante a assistência de enfermagem para a prevenção, recuperação ou reabilitação da saúde, por meio da descrição detalhada de determinados procedimentos ou situações de cuidado. O presente protocolo foi elaborado seguindo as orientações do Guia para a Construção de Protocolos Assistenciais do COREN – SP (PIMENTA *et al.*, 2015). Os elementos descritos no Guia foram agrupados e desenvolvidos em etapas, conforme apresentado a seguir.

4.2.1.1 Etapas para o desenvolvimento do protocolo

1ª) etapa: Concepção do protocolo

Na primeira etapa se deu a concepção do protocolo, na qual foram definidos os seguintes critérios: origem, objetivo, grupo de desenvolvimento do protocolo e conflito de interesse.

O protocolo tem como objetivo fornecer orientações acerca dos cuidados para a administração de imunossupressores ao paciente transplantado renal. A proposta originou-se a partir de anseios por parte da pesquisadora, enquanto enfermeira assistencial de uma unidade de transplante renal e foi elaborado pela mesma enquanto aluna de um programa de pós-graduação em cuidados clínicos de enfermagem e saúde – nível mestrado.

O protocolo elaborado destina-se à equipe de saúde, em especial a equipe de enfermagem (enfermeiros e técnicos de enfermagem), que atua diretamente na assistência a pacientes transplantados renais, nos períodos pré-operatório e pós-operatório, sendo responsável pela administração de imunossupressores.

Após sua elaboração, o mesmo foi avaliado por um grupo de juízes, composto por enfermeiros, farmacêuticos e médico especialistas na área.

Não existiram conflitos de interesse comercial, econômico, religioso ou ideológico para a construção deste protocolo.

2ª) Etapa: Revisão de literatura

A segunda etapa, que corresponde a revisão de literatura, aborda os critérios que foram utilizados para a seleção de evidências e as limitações para a realização do protocolo.

As evidências correspondem às informações, embasadas cientificamente, que irão fundamentar as ações propostas no protocolo (PIMENTA *et al.*, 2015). Essas informações foram obtidas a partir de uma revisão integrativa de literatura.

Para Whittemore (2014), uma revisão integrativa pode ser compreendida como uma categoria de métodos que realiza a síntese de conhecimentos e deve incluir uma extensa abordagem, contendo literatura empírica ou teórica.

Esse tipo de estudo possui grande potencial para construir a ciência de enfermagem, contribuindo para o desenvolvimento da teoria e com aplicabilidade direta a prática, a partir da apresentação de perspectivas variadas sobre um fenômeno (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Revisões integrativas são o tipo mais amplo de métodos de revisão de pesquisa, permitindo a inclusão simultânea de pesquisas experimentais e não experimentais, a fim de entender melhor um fenômeno preocupante (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Assim, para a elaboração do presente protocolo foi realizada uma revisão integrativa de literatura, que está descrita de forma detalhada nos resultados desse estudo.

3ª) Etapa: Construção do protocolo

A terceira etapa consistiu na elaboração do protocolo em si. Foram estabelecidos nessa etapa os elementos a seguir: fluxograma, indicador de resultados, validação por especialistas, plano de implementação e revisão do protocolo.

A primeira parte do protocolo elaborado contempla uma breve introdução, os objetivos e os critérios utilizados para a busca de evidências. Em seguida foram apresentados quadros, contendo as recomendações e as evidências, acompanhados de um fluxograma para cada medicamento imunossupressor selecionado.

Segundo Pimenta *et al.* (2015), os fluxogramas são capazes de representar os processos de forma clara e concisa e são vantajosos por apresentar uma visão geral do processo, utilizar uma simbologia simples com padronização da comunicação, indentificar ciclos de retrabalho, assim como conflitos no processo e definir de forma clara os limites de atuação, das ações a serem executadas e dos responsáveis, além de ser bastante útil no treinamento de novos profissionais.

No protocolo foram abordados quatro medicamentos, a saber: Imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos ou Timoglobulina; tacrolimo; micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio. Esses foram selecionados por serem os mais utilizados na prática do

transplante renal em centro transplantador do estado do Ceará, o qual a pesquisadora fez parte, e fundamentado em evidências científicas.

Ressalta-se que não foi identificado um indicador de resultados específico para detectar a eficácio do uso do protocolo. Entretanto, espera-se que com a sua implementação, possam ser levantados indicadores para avaliação das ações propostas, com base em formulários a serem elaborados que contemplem a avaliação das conformidades das recomendações e surgimento de reações adversas e/ou complicações pós transplante, decorrentes do uso dos imunossupressores.

Após sua elaboração, o protocolo foi submetido a uma avaliação de qualidade por juízes especialistas na área, utilizando-se de um instrumento para avaliação de diretrizes clínicas (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation* - AGREE II). Esta avaliação está descrita de forma detalhada no item 4.3.2.

Para implementação do protocolo está previsto um treinamento, após sensibilização da equipe que vai fazer uso do mesmo. Inicialmente nos serviços especializados em transplante renal e a seguir nos demais serviços que eventualmente receberão estes pacientes, tais como, centros cirúrgicos, salas de recuperação pós-anestésica e unidades de terapia intensiva. Além disso, o protocolo também poderá ser divulgado em sites oficiais, revistas científicas e eventos na área da saúde.

Segundo Pimenta *et al.* (2015), os protocolos construídos devem ser revisados periodicamente. Assim, foi estabelecido o período de revisão e atualização do protocolo a cada dois anos ou de forma imediata, sempre que surgirem informações que sejam relevantes.

O critério de validação por pacientes não foi incluído nesse estudo, visto que a população de destino do protocolo será a equipe de saúde, em especial os profissionais de enfermagem.

4.2.2 Avaliação do protocolo por juízes especialistas

Após a elaboração, o protocolo foi submetido à avaliação de qualidade, por juízes que possuem saberes variados em relação ao tema, por meio de um instrumento para avaliação de diretrizes clínicas – AGREE II.

4.2.2.1 População e amostra do estudo

Para para julgar a qualidade do protocolo desenvolvido e sua adequação ao contexto, foi considerada a opinião de profissionais de saúde especialistas em transplante de órgãos e tecidos ou com experiência na área de transplante renal.

Quando se trata de validação do conteúdo de instrumentos, a literatura diverge quanto ao número de juízes necessários. De acordo com o AGREE II (2009), é recomendado que cada diretriz seja julgada por pelo menos dois, e preferencialmente quatro avaliadores. Entretanto, foram convidados para participar do estudo um total de 11 juízes, devido ao risco de recusas e não devolução do protocolo avaliado no prazo determinado. Obteve-se resposta e retorno de sete juízes no prazo estipulado, sendo portanto, incluídos no estudo.

Para seleção dos juízes foram utilizados os critérios estipulados por Jasper (1994), o qual estabelece que um especialista em determinada área deve atender aos seguintes requisitos: possuir habilidade/conhecimento adquiridos pela experiência; possuir habilidade/conhecimento especializado que torna o profissional uma autoridade no assunto; possuir habilidade especial em determinado tipo de estudo; possuir aprovação em um teste específico para identificar juízes; e possuir classificação alta atribuída por uma autoridade. Portanto, para serem selecionados, os juízes obedeceram a pelo menos dois destes critérios.

O quadro 2 expõe o conjunto de exigências para a escolha de especialistas, recomendado por Jasper (1994), bem como os respectivos atributos referentes a cada requisito, concebidas especialmente para o presente estudo e adotadas para identificar e selecionar os peritos em transplante de órgãos e tecidos/transplante renal para avaliação da qualidade do protocolo.

Quadro 1 – Conjunto de requisitos para definição de profissionais especialistas proposto por Jasper (1994) e respectivas características estabelecidas para a identificação e seleção dos peritos avaliadores da qualidade do protocolo (Continua)

Requisitos	Atributos
Possuir habilidade(s)/conhecimento(s) adquiridos pela experiência	-Ter experiência profissional assistencial junto a pacientes transplantados renais, pelo período mínimo de dois anos;

(Conclusão)

	-Ter experiência docente na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal, pelo período mínimo de dois anos;
Possuir habilidade/conhecimento especializado que torna o profissional uma autoridade no assunto	-Ter sido palestrante convidado em evento científico nacional ou internacional da área de interesse*; -Possuir título de especialista, mestre, ou doutor com trabalhado de conclusão de curso, dissertação ou tese em temática relativa à área de interesse*; -Ter orientado trabalho(s) acadêmico(s) de graduação ou de pós-graduação *Stricto sensu* (mestrado ou doutorado) com temática relativa à área de interesse*; -Participação em mesa(s) redonda(s) de eventos científicos da área de interesse*;
Possuir habilidade especial em determinado tipo de estudo	-Ter experiência no desenvolvimento de pesquisa(s) científica(s) na área de interesse*; -Ter autoria em artigo(s) científico(s) com temática relativa à área de interesse*, em periódicos classificados pela CAPES; -Ter autoria em resumo(s) científico(s) com temáticas relativas à área de interesse*; - Participação em banca(s) avaliadora(s) de trabalho acadêmico de graduação ou pós-graduação *Stricto sensu* (mestrado ou doutorado) com temática relativa à área de interesse*;
Possuir aprovação em um teste específico para identificar juízes;	-Ser profissional titulado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia.
Possuir classificação alta atribuída por uma autoridade.	-Ter recebido de instituição científica conhecida, homenagem, menção honrosa de reconhecimento como autoridade na área de interesse*; -Possuir trabalho(s) premiado(s) em evento(s) científico(s) nacional ou internacional, cujo conteúdo seja referente a área de interesse*.

*Área de interesse: Transplante de órgãos e tecidos; Transplante renal; Nefrologia.
Fonte: Elaborada pelo autora.

Os participantes foram eleitos por meio de amostragem em rede ou bola de neve, estratégia utilizada para localizar amostras difíceis de serem encontradas de outras maneiras, como nesse caso em que são exigidas características muito específicas dos juízes. Dessa forma, ao encontrar um sujeito que se enquadrava nos critérios de elegibilidade estabelecidos, foi solicitado ao mesmo a indicação de outros possíveis participantes, correspondendo, portanto, a uma amostragem por conveniência (POLIT; BECK, 2011).

Aos juízes que preencheram os critérios de elegibilidade foram enviados uma Carta-convite (APÊNDICE-B), via e-mail, explicando os objetivos da pesquisa e os convidando para participar da mesma; uma cópia do protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais e um *link* direcionando para um formulário *on-line*, composto por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNCIDE – C) e formulário que continha itens de caracterização do juíz seguido dos itens para avaliação da qualidade do conteúdo (APÊNDICE – D).

Ressalta-se que só era possível realizar o preenchimento do formulário após concordar participar do estudo, checando o item correspondente ao aceite logo abaixo do TCLE. Foi estabelecido um prazo de 30 dias para que os juízes realizassem a leitura do material e respondessem ao questionário *on-line*.

4.2.2.2 Coleta de dados

Para a coleta de dados foi utilizado o instrumento *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation* (AGREE II). Objetiva avaliar o rigor metodológico e a qualidade de diretrizes clínicas, fornecer uma estratégia metodológica rigorosa para a elaboração de diretrizes e informar como o conteúdo dos mesmos devem estar dispostos em um protocolo (AGREE II, 2009).

O AGREE II se apresenta sob forma de uma escala numérica que contem 23 itens, dispostos em 6 domínios, são eles: 1. Escopo e finalidade; 2. Envolvimento das partes interessadas; 3. Rigor do desenvolvimento; 4. Clareza da apresentação; 5. Aplicabilidade; 6. Independência editorial (AGREE II, 2009). O domínio 6 não foi contemplado, visto que não se aplica ao estudo, por não possuir financiamento externo.

O instrumento direcionado aos juízes especialistas foi composto por duas partes. A primeira parte continha as orientações acerca do instrumento e coleta de dados pessoais e

profissionais dos participantes. Em seguida, foram apresentados os cinco domínios/itens do AGREE II, como se seguem: escopo e finalidade (diz respeito ao objetivo geral de cada cuidado, às questões específicas de saúde e à população-alvo); envolvimento das partes (refere-se aos profissionais que se envolveram em algum estágio do processo de desenvolvimento); rigor do desenvolvimento (referente ao processo usado para coletar e sintetizar as evidências); clareza da apresentação (refere-se à linguagem, estrutura e o formato de cada cuidado), aplicabilidade (diz respeito a prováveis fatores facilitadores e estratégias para melhorar a aplicação) (AGREE, 2009).

O protocolo foi avaliado, de acordo com o AGREE II, por meio de uma escala de 7 pontos do tipo Likert, na qual 1 corresponde a discordo totalmente, quando não há qualquer informação que seja relevante para o item, e 7 corresponde a concordo totalmente, quando a qualidade da informação é excelente e quando todos os critérios e considerações definidos pelo AGREE são atendidos, de forma a medir a concordância entre juízes gerando dados quantitativos. Escores entre 2 e 6 foram atribuídos quando a informação referente ao item não atendia a todos os critérios ou considerações. Após cada item foi inserido um espaço para que os juízes fizessem comentários e recomendações.

4.2.2.3 Análise dos dados

Para análise dos dados foram utilizadas as orientações do próprio instrumento, a fim de calcular uma pontuação de qualidade para cada um dos cinco domínios. As pontuações são independentes e foram calculadas por meio da soma de todas as pontuações dos itens individuais em cada domínio e escalonando o total como uma porcentagem da pontuação máxima possível para o domínio, como apresentado na figura 3, a seguir:

Figura 1 - Exemplo de cálculo das pontuações dos domínios

Exemplo

Se quatro avaliadores atribuem as pontuações abaixo para o Domínio 1 (Escopo e Finalidade):

	Item 1	*Item 2*	*Item 3*	**Total**
Avaliador 1	5	6	6	**17**
Avaliador 2	6	6	7	**19**
Avaliador 3	2	4	3	**9**
Avaliador 4	3	3	2	**8**
Total	**16**	**19**	**18**	**53**

Pontuação máxima = 7 (concordo totalmente) x 3 (itens) x 4 (avaliadores) = 84
Pontuação mínima = 1 (discordo totalmente) x 3 (itens) x 4 (avaliadores) = 12
O cálculo da porcentagem total no domínio será:

$$\frac{\text{Pontuação obtida} - \text{Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima} - \text{Pontuação mínima}}$$

$$\frac{53-12}{84-12} \times 100 = \frac{41}{72} \times 100 = 0{,}5694 \times 100 = 57\%$$

Se itens não foram incluídos, serão necessárias modificações para os cálculos das pontuações máximas e mínimas possíveis.

Fonte: Instrumento AGREE II, (2009).

Os autores do AGREE II não definiram pontuações mínimas para os domínios ou padrões de pontuação entre os domínios para diferenciar diretrizes de alta e baixa qualidade. No entanto, as pontuações dos domínios são úteis na comparação dos domínios e fornecem subsídios para que uma diretriz seja recomendada ou não. Essas decisões devem ser tomadas pelo pesquisador e orientadas pelo contexto na qual o AGREE II está sendo utilizado (AGREE II, 2009).

Após a avaliação e comentários dos juízes, foram realizados os ajustes no protocolo, conforme pertinência, gerando assim o produto final deste estudo.

4.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil, para apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará, obtendo parecer favorável, conforme protocolo n° 3.454.537, de 15 de julho de 2019 (ANEXO I).

Os participantes foram informados sobre os objetivos estabelecidos para a pesquisa e assinalaram o aceite no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando participar

voluntariamente da pesquisa.

Foram atendidas as exigências das Diretrizes e Normas da Pesquisa com Seres Humanos, apresentados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, acerca das questões éticas da pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Elaboração do protocolo

A elaboração do protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais ocorreu em três etapas, as quais contemplaram os itens indicados pelo guia para elaboração de protocolos do COREN-SP (PIMENTA, *et al.*, 20115).

1ª Etapa: Concepção do protocolo

Na primeira etapa se deu a concepção do protocolo, sendo destacados sua origem, objetivo, grupo de desenvolvimento e conflitos de interesse, conforme descrito a seguir:

-Origem: A proposta da construção do protocolo surgiu a partir de anseios por parte da pesquisadora enquanto enfermeira assistencial de uma unidade de transplante renal.

-Objetivo: O protocolo tem como objetivo oferecer aos profissionais de saúde, em especial a equipe de enfermagem que atua na assistência direta a pacientes transplantados renais, recomendações, fundamentadas em evidências científica, para a administração de imunossupressores a esta população, nos períodos pré, trans e pós-operatório.

-Grupo de desenvolvimento: O protocolo foi desenvolvido pela pesquisadora, com base em sua experiência no processo de administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais, fundamentado em evidências científicas. Além disso, foi submetido à avaliação da qualidade, por um grupo de juizes especialistas.

-Conflito de interesses: Não existe nenhum tipo de conflito de interesse por parte da autora.

2ª Etapa: Revisão de literatura

Nessa etapa, procedeu-se a realização de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar as melhores evidências existentes para fundamentar a elaboração do protocolo.

Para a realização desta revisão foram percorridos os seguintes passos, segundo o modelo sugerido por Whittemore (2005): 1) elaboração da questão norteadora do estudo; 2) amostragem ou busca na literatura; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos na pesquisa; 5) interpretação dos resultados; 6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos.

Dessa forma, para a identificação dos cuidados de enfermagem a serem realizados no processo de administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais foi elaborado uma questão norteadora, de acordo com a estratégia PICO, na qual:

(P)População: Paciente transplantado renal

(I)Interesse: Administração de terapia medicamentosa (imunossupressores);

(Co)Contexto: Cuidado de enfermagem seguro

Assim, a questão norteadora se deu da seguinte forma: "Quais os cuidados de enfermagem necessários para realizar uma administração segura de imunossupressores aos pacientes transplantados renais?"

A partir de então, foi realizado uma pesquisa nas seguintes bases de dados on-line que contemplaram: literatura internacional na área médica e biomédica, Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*)/Pubmed; literatura internacional com principal foco na enfermagem, Cinahl (*Cumulative Index to Nurse and Allied Health Literature*) e literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca ocorreu no período de dezembro de 2019 a fevereiro de 2020.

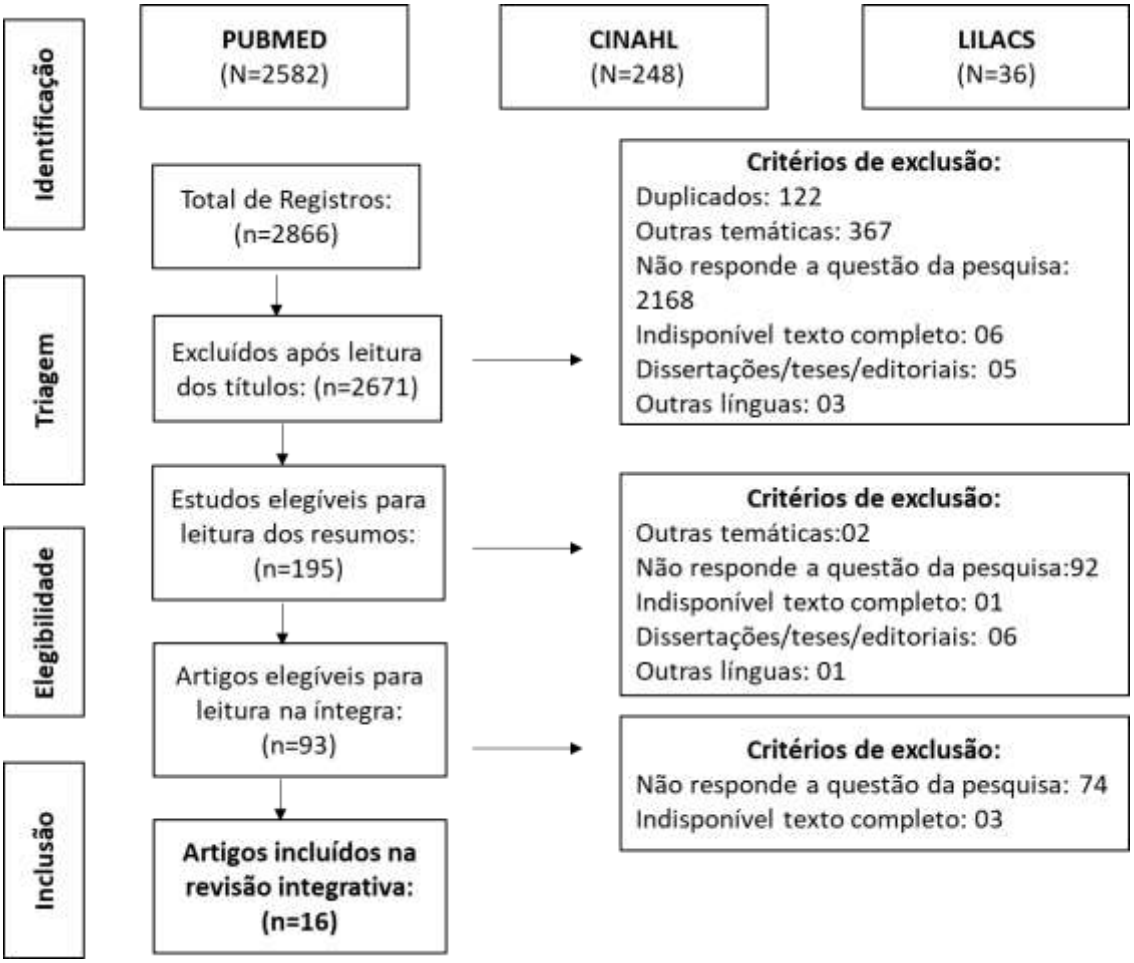
Também aconteceu consulta ao Descritores em Ciências da Saúde (DECS) do Portal BVS e do Medical Subject Headings (MESH) da National Library para definição dos descritores. A busca ocorreu utilizando os seguintes termos e combinações: "*kidney transplantation*" AND "*immunosuppressive drugs*" AND "*nursing*"; "*immunosuppressive drugs*" AND "*Nursing care*"; "transplante renal" AND "imunossupressores" AND "Enfermagem" e "imunossupressores" AND "cuidados de enfermagem".

Após realizar a primeira busca com os descritores citados acima foram evidenciados os cuidados gerais de enfermagem para a administração dos imunossupressores. Então, foi feita uma segunda pesquisa utilizando os nomes dos medicamentos como descritores, a fim de identificar os cuidados específicos a serem realizados com cada droga. Dessa forma, foi utilizado nesse momento, os seguintes termos e combinações: "*Kidney transplantation*" AND "*Immunosuppressive drugs*" AND "*Thymoglobulin*"; "*Kidney transplantation*" AND "*Immunosuppressive drugs*" AND "*mycophenolate*"; "*Kidney transplantation*" AND "*Immunosuppressive drugs*" AND "*Tacrolimus*".

Os estudos incluídos na revisão foram artigos científicos publicados entre os anos de 2009 a 2019, que estivessem divulgados na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos editoriais, teses, dissertações, carta ao leitor, livros.

Efetuou-se então a leitura de títulos, resumos e textos na íntegra, sendo levado em consideração os critérios de inclusão e exclusão. Assim, fizeram parte da revisão integrativa 16 estudos conforme apresentados na Figura 4.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos. Fortaleza, 2020



Fonte: Elaborada pela autora

Para avaliação do nível de evidência dos estudos encontrados, foi utilizado como parâmetro a classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), apresentada no quadro 3.

Quadro 2 – Classificação da força de evidência para questões clínicas de intervenção/tratamento ou diagnóstico/teste diagnóstico

Questão Clínica	Força da evidência	Nível
Intervenção/tratamento ou diagnóstico/tese diagnóstico	Evidências de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos controlados randomizados ou relevantes	**I**
	Evidências obtidas em ensaios clínicos controlados randomizados e bem delineados	**II**
	Evidências obtidas de ensaios clínicos controlados bem delineados sem randomização	**III**
	Evidências obtidas de caso-controle e de coorte bem delineados	**IV**
	Evidências de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos	**V**
	Evidências de um único estudo descritivo ou qualitativo	**VI**
	Evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitê de especialistas.	**VII**

Fonte: Melnyk; Fineuout-Overholt (2011).

A seguir, apresenta-se o Quadro 4, com os estudos incluídos ao final do processo de seleção conforme categoria, periódico, ano de publicação, título, autores e nível de evidência.

Quadro 3 – Descrição dos estudos incluídos na revisão, segundo a categoria (Continua)

Categoria 1: Cuidados de enfermagem para a administração de imunossupressores em geral				
Periódico	**Ano**	**Título**	**Autores**	**Nível De Evidência**
Journal of Renal Nursing	2009	Drugs commonly used for kidney transplantation.	Caroline Ashley.	VI
Nephrology Nursing Journal	2014	An Overview of Transplant Immunosuppression – History, Principles, and Current Practices in Kidney Transplantation.	Jean Colaneri	VI
Critical Care Nursing Quartely	2016	Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation.	Natalia M. Jasiak; Jeong M. Park.	VI
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	2019	Immunosuppressives and enteral feeding tubes: An integrative review.	Renan M. E. Silva, *et al.*	VI
Transplantation Reviews	2019	Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients.	Merel M. Tielemans, *et al.*	VI
Categoria 2: Cuidados na administração de Timoglobulina				
Drugs	2009	Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection.	Emma D. Deeks and Gillian M. Keating	VI
American	2013	Thymoglobulin and Its Use in Renal	Umasankar	I

(Conclusão)

journal of nephrology		Transplantation: A Review	Mathuram Thiyagarajan, Amirthavarshini Ponnuswamy, Atul Bagul	
Jornal Brasileiro de Nefrologia	2015	Guia prático para usar Thymoglobuline® (globulina antitimócito) em transplante renal	Maria Cristina Ribeiro de Castro, *et al.*	I
Categoria3: Cuidados na administração de Tacrolimo				
Transplantation Reviews	2015	Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management.	Nauras Shuker, Teun van Gelder, Dennis A. Hesselink	VI
American journal of therapeutics	2016	Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review	Nivin Haroon, Atul Singh, and Zeenat Yousuf Bhat.	VI
Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics	2019	Marked change in blood tacrolimus concentration levels due to grapefruit in a renal transplant patient.	Xingyu Zhai, *et al.*	VI
Categoria 4: Cuidados na administração dos micofenolatos				
Transplantation proceedings	2009	Inadequate Mycophenolic Acid Exposure and Acute Rejection in Kidney Transplantation	A.I. Sánchez-Fructuoso, *et al.*	IV
Transplantation proceedings	2011	Reduction of gastrointestinal complications in renal graft recipients after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium.	P. Reinke *et al.*	III
Transplant International	2015	Mycophenolate revisited.	Teun van Gelder, Dennis A. Hesselink	VI
International journal of clinical pharmacy	2018	Tolerability of mycophenolate sodium in renal transplant recipients.	Liliane L. Hiramoto; Helio Tedesco-Silva; Jose O. Medina-Pestana; Claudia R. Felipe	IV
Transplantation proceedings	2019	A Study of the Pharmacokinetic Comparison between the Generic and Original Form of Mycophenolate Mofetil Among Thai Renal Transplant Patients	Nuttasith Larpparisuth, *et al.*	IV

Fonte: Elaborada pela autora.

A amostra foi composta por 16 publicações distribuídas nos anos de 2009 a 2019, sendo encontrado um maior número de publicações no ano de 2019, totalizando cinco artigos ao longo do ano. No que se refere ao local de desenvolvimento dos estudos, nota-se que a maioria das pesquisas foram desenvolvidas no exterior, dois estudos foram realizados no Brasil.

Os estudos foram categorizados de acordo com sua abordagem: 1 - Cuidados de enfermagem para a administração de imunossupressores em geral (05); 2 - Cuidados para a administração de Timoglobulina (03); 3 - Cuidados para a administração do Tacrolimo (03); 4 - Cuidados para a administração dos Micofenolatos (05).

Foram encontrados cinco estudos que tratam sobre os cuidados com os medicamentos imunossupressores em geral. Ashley (2009) em seu trabalho fornece uma visão abrangente acerca dos medicamentos mais comumente utilizados pela equipe de transplante renal, nos períodos de indução, manutenção e nos casos de rejeição do órgão. Aborda sobre os mecanismo de ação, indicação, reações adversas e ainda discute aspectos relacionados a interação entre as drogas, risco de infecções e malignidade.

Artigo publicado por Colaneri (2014) faz uma análise sobre os medicamentos imunossupressores, suas ações e efeitos colaterais significativos, além de discutir questões de gestão clínica da imunossupressão. Estudo de revisão realizado por Jasiak e Park (2016) versa sobre o mecanismo de ação, indicação, efeitos colaterais e interações medicamentosas dos imunossupressores mais utilizados em transplante de órgãos sólidos. Aborda também vias não orais de administração de medicamentos, monitoramento terapêutico e estratégias de vigilância de pacientes, assim como dicas práticas orientadas para enfermeiros responsáveis pela prestação do cuidado direto ao paciente transplantado.

Outro estudo de revisão investigou as evidências disponíveis acerca do uso de imunossupressores por meio de sonda enteral, com destaque para a técnica de administração, eficácia e segurança do tratamento, sendo bastante pertinente para a elaboração do protocolo que se segue (SILVA, *et al.* 2019). Outro aspecto relevante para uma administração eficaz dos imunossupressores está relacionado a interação destes com distúrbios gastrointestinais. Este tema que foi abordado de forma abrangente em estudo de revisão realizado por Tielemans, et. al (2018).

Os estudos discutidos até o momento fornecem uma perspectiva global em relação aos cuidados na admisnitração de medicamentos imunossupressores. O conhecimento acerca do mecanismo de ação da droga, sua indicação, interações medicamentosas e efeitos colaterais

são importantes para que o enfermeiro possa assistir adequadamente o paciente transplantado, planejando suas ações de forma coerente e fundamentada. A partir do conhecimento apresentado nos estudos acima, o profissional de enfermagem poderá realizar, dentre outras intervenções, um aprazamento apropriado dos imunossupressores, evitando interações indesejadas, assim como identificar e implementar o manejo de possíveis reações adversas.

Por outro lado, quando se trata de terapia imunossupressora, é fundamental que a dose ideal da droga planejada para cada paciente seja absorvida de forma completa pelo trato gastrointestinal, a fim de se evitar a rejeição do órgão ou toxicidade. Assim, é imprescindível que o enfermeiro tenha conhecimento acerca das possíveis interações entre os imunossupressores e os distúrbios gastrointestinais. Tais questões são abordadas nos estudos de nas revisões de Silva, *et al.* (2019) e Tielemans, *et al.* (2019).

A segunda categoria a ser exposta nesta revisão irá contemplar os cuidados que devem ser realizados durante a administração de Imunoglobulina antitimócitos humano ou Timoglobulina. Foram selecionadas três publicações que tratam dos cuidados com o uso deste medicamento.

O primeiro estudo identificado corresponde a uma revisão bem ampla sobre o uso de timoglobulina com foco na prevenção e tratamento da rejeição aguda em aloenxertos renais (DEEKS; KEATING, 2009). O segundo artigo teve como objetivo avaliar e construir um documento de revisão descritiva com base em evidências, sobre o uso da timoglobulina no transplante renal. Esse estudo versou sobre o papel da timoglobulina na tolerância imunológica, lesão isquêmica e reperfusão, função tardia do enxerto, prevenção e tratamento da rejeição aguda e distúrbios linfoproliferativos pós-transplante (THIYAGARAJAN; PONNUSWAMY; BAGUL, 2013). Por fim, um terceiro estudo, desenvolvido no Brasil, realizou uma revisão sistemática que resultou em um guia prático para o uso da Timoglobulina em pacientes transplantados renais (CASTRO, *et al.*, 2015).

A timoglobulina é um agente imunossupressor amplamente utilizado na terapia de indução a qual é realizada no período peri-operatório do transplante renal (CASTRO, *et al.*, 2015). Seu uso corresponde ao tratamento que se associa a melhores respostas, sendo também o mais efetivo para os receptores de transplante renal com maior risco imunológico, como os sensibilizados, pacientes com tempo de isquemia fria prolongada e retransplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevida dos enxertos (BRASIL, 2014; MOURAD, *et al.*, 2012).

Embora seja benéfica no tratamento do transplante renal, a timoglobulina age como depletor de células linfocitárias, o que exige um monitoramento de exames laboratoriais de forma frequente. Além disso, apesar de ser bem tolerada, sem anafilaxias ou reações no local da infusão, eventos adversos como febre ou erupção cutânea, leucopenia e trombocitopenia foram observadas em alguns ensaios (MOURAD, *et al.*, 2012). Dessa forma, com o objetivo de evitar a ocorrência de reações adversas, recomenda-se realizar profilaxia ou pré-medicação com metilprednisolona e anti-histamínico antes da administração das duas primeiras doses deste imunossupressor (BRASIL, 2014),

Logo, observa-se que a timoglobulina deve ser utilizada de forma cautelosa. É fundamental o enfermeiro ter conhecimento acerca das especificidades desse medicamento, para que possa administrá-lo de forma segura, no momento indicado, atentando para a utilização de medicamentos que precedem o seu uso, assim como para a monitorização de reações adversas.

A terceira categoria a ser discutida nesta revisão irá compreender estudos que abordam dentre outras questões, os cuidados a serem empregados na administração de tacrolimo. Nesta categoria foram incluídos três estudos.

O primeiro estudo a ser citado, trata-se de uma revisão que aborda a variabilidade intra-paciente na farmacocinética do tacrolimo, trazendo dentre os fatores determinantes para esta variabilidade: alimentação, diarreia, interações entre drogas, fatores genéticos e não adesão a terapia medicamentosa (SHUKER; VAN GELDER; HESSELINK, 2015).

Outro estudo apresenta um relato de caso de um paciente que fazia uso de tacrolimo associado a um antirretroviral e apresentou um nível muito elevado do imunossupressor. Na publicação, Haroon, Singh e Bhat (2016) abordaram as principais interações medicamentosas que podem elevar ou reduzir os níveis de tacrolimo. O terceiro estudo traz também um relato de caso de uma paciente chinesa com alteração dos níveis séricos de tacrolimo em determinado dia do tratamento, o qual evidenciou uma relação entre o aumento do nível do medicamento com a ingestão de toranja. A toranja (*grapefruit*) é uma fruta cítrica produzida principalmente na China, Estados Unidos e México, e bastante consumida nesses países devido ao seu sabor e valor nutricional que podem promover uma boa saúde (RAZAVI; HOSSEINZADEH, 2019). No Brasil, a fruta também é conhecida por pomelo, entretando não é encontrada com facilidade. O estudo descreve que o mecanismo provável para a interação droga-alimento é que a toranja inibe a atividade da enzima CYP3A4 (responsável por metabolizar o tacrolimo), resultando em

metabolismo diminuído e maior biodisponibilidade do tacrolimo, aumentando assim a sua concentração sanguínea (ZHAY, *et al.* 2019).

Segundo Liu *et al.* (2016), o transplante renal se tornou viável após a introdução dos medicamentos inibidores da calcineurina, classe à qual o tacrolimo pertence, sendo estes os pilares centrais da imunossupressão atual, em combinação com outros medicamentos imunossupressores.

O tacrolimo atua inibindo a formação de linfócitos citotóxicos, responsáveis pela rejeição do enxerto. Seu uso é indicado tanto na profilaxia quanto na rejeição do enxerto (SANGUINE; CHAVES; BALACIANO, 2017). Embora seja um pontente imunossupressor, o tacrolimo tem uma janela terapêutica estreita, portanto, seus níveis devem ser monitorados rotineiramente a fim de que os pacientes em uso não sejam expostos à imunossupressão excessiva ou insuficiente (SAPIR-PICHHADZE *et al.*, 2014). Outro aspecto importante a ser considerado se relaciona as interações alimentares e medicamentosas, assim como a administração deste imunossupressor por meio de tubos de alimentação, ambos discutidos em publicações citadas nesta revisão (HAROON; SINGH; BHAT, 2016, ZHAY *et al.*, 2019, SILVA *et al.* 2019).

É imprescindível que os enfermeiros compreendam as complexidades e especificidades de cada regime imunossupressor para se obter cuidados pós transplante bem sucedidos.

A quarta e útilma categoria a ser explorada nessa revisão irá discutir estudos que tratam, dentre outros aspectos, dos cuidados a serem praticados na administração dos micofenolatos, a saber micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio. Foram incluídos cinco estudos nesta categoria.

O primeiro estudo avaliou o impacto de níveis adequados de ácido micofenólico na incidência de episódios agudos de rejeição em pacientes transplantados renais e encontrou que a eficácia do micofenolato pode melhorar ao ajustar a dose com base nas suas concentrações plasmáticas. No entanto, a mensuração rotineira dos seus níveis é inviável na prática clínica, além de ter um alto custo (SÁNCHEZ-FRUCTUOSO *et al.*, 2009).

Corroborando a pesquisa citada acima, um estudo de coorte prospectivo comparou os perfis farmacocinéticos da forma genérica e original do micofenolato de mofetila em pacientes transplantados renais tailandeses e revelou que o monitoramento dos níveis terapêuticos deste medicamento não é recomendado para todos os pacientes, visto que o este

medicamento possui ampla janela terapêutica (LARPPARISUTH et al., 2019).

Estudo de revisão realizado por Gelder e Hesselink (2015) acerca dos medicamentos contendo micofenolato apresentou que o micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio são terapeuticamente equivalentes, estando as principais diferenças em seus perfis farmacocinéticos. Abordou ainda sobre a dose ideal do medicamento, a necessidade do monitoramento e os riscos e benefícios da substituição por um medicamento genérico, com foco na prevenção de rejeição após o transplante renal e demonstrou que os efeitos colaterais gastrointestinais e hematológicos costumam responder bem as reduções de dose e são totalmente reversíveis (GELDER; HESSELINK, 2015).

Outro estudo investigou a gravidade dos sintomas gastrointestinais após a conversão do micofenolato de mofetila para micofenolato de sódio e encontrou que essa conversão reduz os sintomas gastrointestinais, o desconforto físico e consequentemente melhora a qualidade de vida dos receptores de enxerto renal, que necessitam fazer uso desses medicamentos (REINKE et. al, 2011).

Estudo realizado no Brasil, com o objetivo de avaliar a tolerabilidade do micofenolato em receptores de transplante renal, encontrou que os eventos adversos com maior incidência foram diarreia, infecção por citomegalovírus (CMV) e leucopenia. O sistema gastrointestinal, infecção e o sistema hematológico são os responsáveis pela maioria das alterações de dose do medicamento (HIRAMOTO *et al.*, 2018).

Medicamentos contendo micofenolato são empregados na medicina de transplantes há muitos anos, sendo utilizados por grande parte dos receptores de transplante renal como tratamento de manutenção a longo prazo, em associação a corticosteroide e inibidores da calcineurina.

O micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio, após sua absorção, são rapidamente convertidos em ácido micofenólico no fígado. Por sua vez o ácido micofenólico corresponde a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras que atua por meio da inibição seletiva da síntese de purinas, sendo um potente inibidor seletivo de células B e T. A eficácia, segurança e efeitos adversos destes medicamentos são similares, sendo a diarreia persistente, a manifestação adversa mais comum (BRASIL, 2014).

Por fim, a revisão teve como objetivo identificar os principais cuidados a serem efetuados com os imunossupressores mais utilizados em transplante renal, o que pôde ser observado através dos achados na literatura. As categorias elaboradas elucidaram desde as

orientações e condutas gerais, assim como específicas a serem realizadas durante o processo de administração desta classe de medicamentos, contendo uma gama de informações que serão compiladas para fazer parte do protocolo, objeto deste estudo.

3ª Etapa: Construção do protocolo

A terceira etapa consistiu na estruturação do protocolo o qual foi apresentado com uma breve introdução, acompanhado dos quadros com as recomendações e evidências científicas, seguidos dos fluxogramas referentes a cada medicamento selecionado. A seguir será exposto a introdução do protocolo e os fluxogramas desenvolvidos, o mesmo está disponível na íntegra no Apêndice A.

PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES A PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

A prevalência de doença renal em estágio terminal é crescente em todo o mundo. Dentre as opções de tratamento, a terapia de escolha é o transplante de renal, no entanto essa alternativa traz consigo a obrigatoriedade do uso de uma terapia imunossupressora ao longo da vida pós transplante (JOUVE *et al.* 2018).

A imunossupressão nos pacientes que realizam transplante de órgãos sólidos tem como objetivo evitar a rejeição do enxerto e minimizar os efeitos colaterais indesejados como infecção, malignidade e toxicidade de drogas. Para alcançar esse propósito, é utilizado uma combinação de medicamentos imunossupressores, com diferentes mecanismos de ação. Assim, a terapia imunossupressora pode ser categorizada em três estágios: indução, manutenção e tratamento de rejeição (JASIAK; PARK, 2016).

A terapia de indução ou terapia inicial é mais potente que a terapia de manutenção, uma vez que a resposta imune é aumentada no pós operatório devido ao processo inflamatório do procedimento cirúrgico, insulto à isquemia-reperfusão e exposição inicial ao antígeno. Tem como objetivo diminuir significativamente a resposta das células T ao aloenxerto (COLANERI, 2014), propiciando assim, melhores resultados, com menores taxas de rejeição (BRASIL, 2014).

Embora a escolha do agente de indução seja específica do centro transplantador, em geral, os pacientes de “alto risco” recebem agentes depletores de linfócitos T (imunoglobulina

antitimócitos ou alemtuzumabi) (JASIAK; PARK, 2016). No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que trata da imunossupressão no transplante renal, a imunoglobulina antitimócitos é a terapia de indução de escolha, por estar associado a melhores respostas terapêuticas (BRASIL, 2014). Dessa forma, o presente protocolo irá abordar as especifidades nos cuidados com a administração da imunoglobulina de coelho antitimócitos humano ou timoglobulina.

No que concerne à terapia de manutenção, atualmente o regime imunossupressor utilizado é o "regime de drogas triplas" que incluem um inibidor da calcineurina, um agente antiproliferativo e corticoesteróides. Dentre os inibidores da calcineurina os medicamentos que podem ser utilizados são a ciclosporina e o tacrolimo; os agentes antiproliferativos incluem a azatioprina e os precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio); os corticosteroides empregados são a prednisona e a metilprednisolona. Existem ainda os inibidores da mTor que podem ser utilizados de forma alternativa e compreende as drogas sirolimus e everolimus (JASIAK; PARK, 2016).

Nos Estados Unidos, o regime imunossupressor de manutenção mais frequente é composto pelo micofenolato de mofetila em combinação com o tacrolimo, com ou sem glicocorticóides (COLANERI, 2014).

No Brasil, o PCDT que trata da imunossupressão no transplante renal também recomenda o esquema de imunossupressão tríplice para a terapia de manutenção. Esse esquema inclui a prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Sugere ainda que, alternativamente, o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado (BRASIL, 2014).

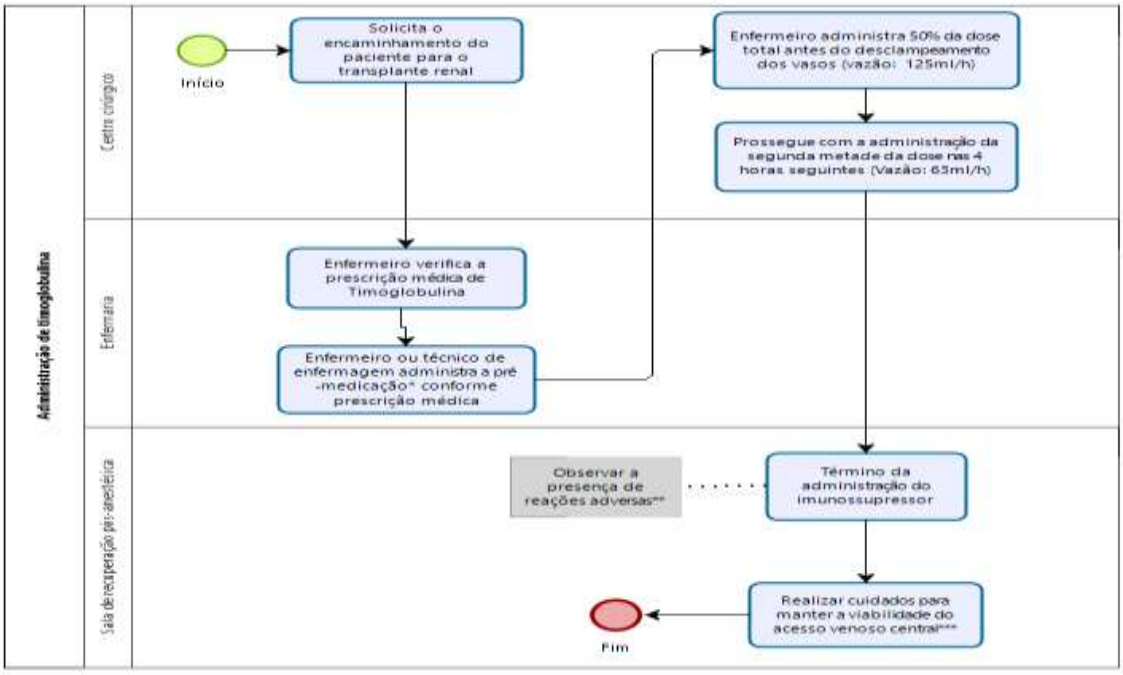
Para efeito deste protocolo, serão abordados os aspectos relevantes dos seguintes imunossupressores, utilizados na terapia de manutenção: tacrolimo, micofenolato de sódio e micofenolato de mofetila, visto que este é o esquema empregado na prática de centro transplantador localizado em Fortaleza-CE, o qual a pesquisadora faz parte. Uma vez que foi observado, durante a revisão de literatura, uma proposta de protocolo de enfermagem na assistência da administração de pulsoterapia, realizada por Soares (2016), que inclui os cuidados durante o uso da prednisona, este medicamento não será incluído no presente estudo.

Ressalta-se que as recomendações a seguir foram elaboradas com base nos aspectos considerados mais relevantes pela autora, apoiados nas principais questões que surgiam durante a processo de preparo e adminsitração desses medicamentos ao longo da sua prática enquanto

enfermeira assistencial em unidade de transplante renal e fundamentados em evidências científicas. Essas recomendações incluirão elementos como dose e vias de administração do medicamento, cuidados com o preparo, monitoramento da droga, interações medicamentosas e alimentares e efeitos adversos dos referidos imunossupressores. Tais orientações foram selecionadas com o objetivo de guiar a conduta dos profissionais de enfermagem, favorecendo uma assistência mais segura e qualificada e prevenindo a ocorrência de possíveis erros que possam causar danos ao paciente e ao órgão transplantado.

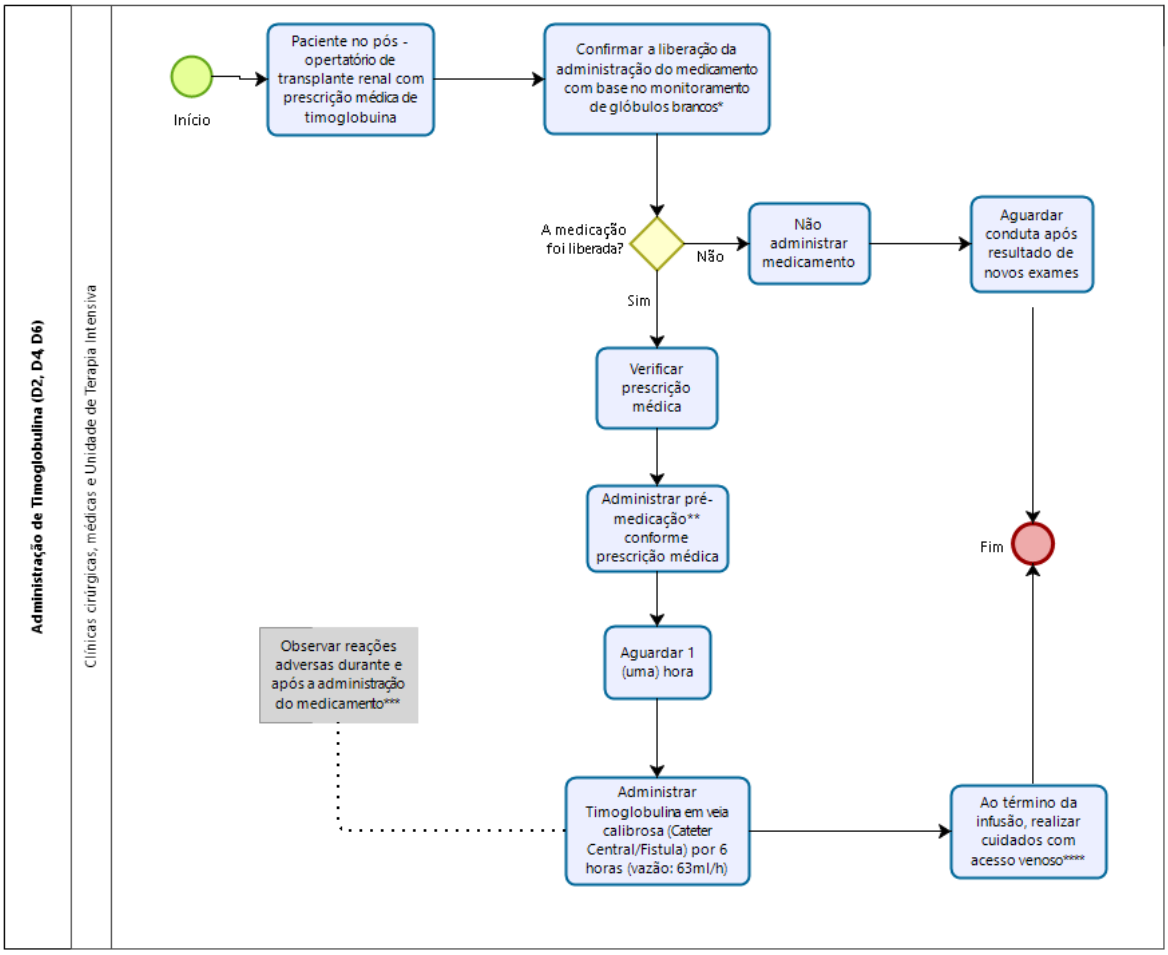
Nas figuras a seguir estão expostos os fluxogramas correspondentes a cada medicamento selecionado, desenvolvidos a partir das recomendações elaboradas.

Figura 3 – Fluxograma para administração endovenosa da primeira dose de Timoglobulina (D0)



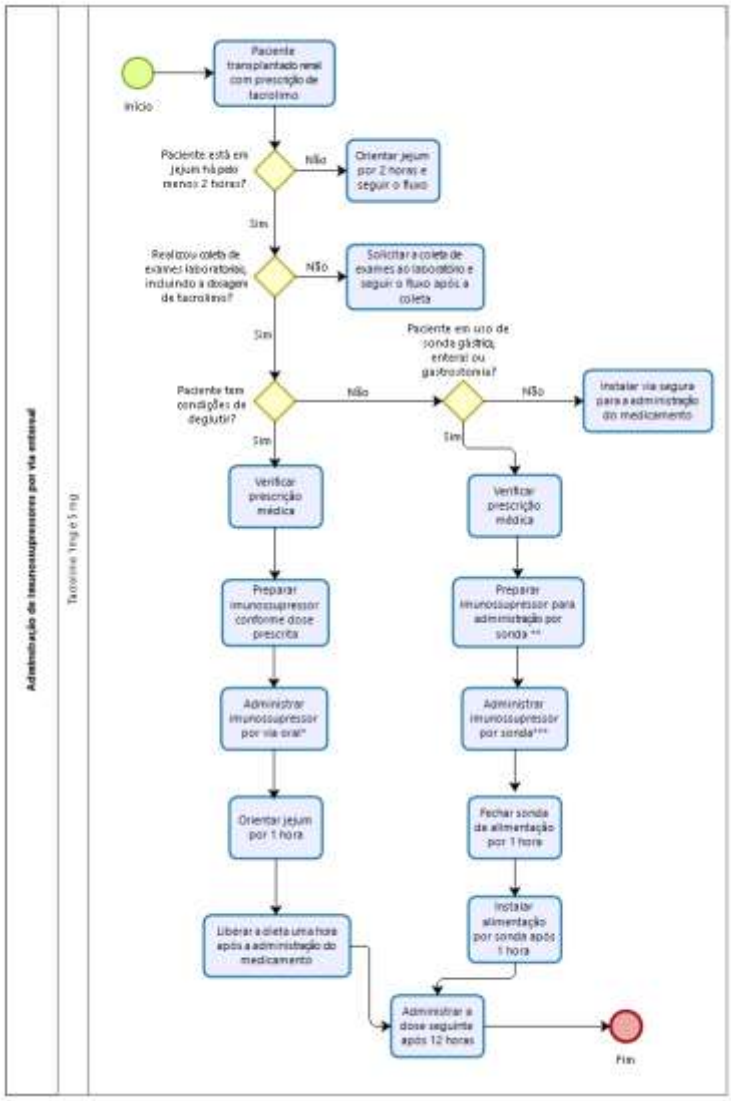
* De acordo com protocolo interno de centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, os seguintes medicamentos deverão ser utilizados como pré-medicação: paracetamol (500-750mg) e prometazina (25-50mg) administrados por via oral 1 hora antes da infusão; Metilprednisolona 250mg administrado por via endovenosa antes da primeira dose e 125mg antes da segunda e terceira doses, com 20mg de prednisona, administrada por via oral, antes da quarta dose (HUWC, 2017).
** Principais reações adversas: febre e sibilância respiratória durante a administração inicial, erupção cutânea, leucopenia e trombocitopenia, podendo ocorrer também hipotensão arterial e reações anafiláticas (BRASIL, 2014).
*** Cuidados para manutenção do cateter venoso central: desinfecção das conexões, conectores, valvulados e ports de adição de medicamentos com solução antisséptica a base de álcool, com movimentos aplicados, de 5 a 15 segundos, avaliação do sítio de inserção dos cateteres pelo menos uma vez ao dia, por meio de inspeção visual e palpação sobre o curativo intacto. A troca do curativo deve ser realizada com gaze e fita adesiva a cada 48h ou a cada sete dias caso seja utilizado cobertura estéril transparente, devendo ainda ser trocado a qualquer momento caso esteja suja, solta ou úmida (BRASIL, 2017).
Fonte: Elaborada pelo autora.

Figura 4 – Fluxograma para administração endovenosa das demais doses de Timoglobulina (D2,4,6)



*Os ajustes da dose de timoglobulina serão necessários caso seja detectada uma depleção excessiva de leucócitos. A dose deve ser reduzida pela metade se a contagem de glóbulos brancos cair para 2000-3000 / mm^3, com possível descontinuação da timoglobulina se a contagem cair abaixo de 2000 / mm^3 (DEEKS; KEATING, 2009).
** De acordo com protocolo interno de centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, os seguintes medicamentos deverão ser utilizados como pré-medicação: paracetamol (500-750mg) e Prometazina (25-50mg) administrados por via oral 1 hora antes da infusão; Metilprednisolona 250mg administrado por via endovenosa antes da primeira dose e 125mg antes da segunda e terceira doses, com 20mg de prednisona antes da quarta dose (HUWC, 2017).
*** Principais reações adversas: febre e sibilância respiratória durante a administração inicial, erupção cutânea, leucopenia e trombocitopenia, podendo ocorrer também hipotensão arterial e reações anafiláticas (BRASIL, 2014).
**** Cuidados para manutenção do cateter venoso central: desinfecção das conexões, conectores, valvulados e ports de adição de medicamentos com solução antisséptica a base de álcool, com movimentos aplicados, de 5 a 15 segundos, avaliação do sítio de inserção dos cateteres pelo menos uma vez ao dia, por meio de inspeção visual e palpação sobre o curativo intacto. A troca do curativo deve ser realizada com gaze e fita adesiva a cada 48h ou a cada sete dias caso seja utilizado cobertura estéril transparente, devendo ainda ser trocado a qualquer momento caso esteja suja, solta ou úmida (BRASIL, 2017).
Fonte: Elaborado pelo Autor

Figura 5 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Tacrolimo 1mg e 5mg)



*Ver POP da instituição para administração de medicamentos por via oral

**Nos casos em que o paciente não tiver condições de deglutir o tacrolimo, pode ser realizada a administração do conteúdo da cápsula em suspensão em água, por intubação nasogástrica, conforme procedimento detalhado a seguir (WHITE, 2015):

1.Suspenda a dieta enteral;

2.Lave a sonda nasoenteral com o volume recomendado de água (Ver POP para administração de medicamentos por sonda enteral);

3.Aguarde duas horas;

4.Abra as cápsulas e esvazie o seu conteúdo em um recipiente adequado (seringa dosadora) e o misture com água.

5.Administre o conteúdo da seringa dosadora imediatamente pela sonda nasoenteral;

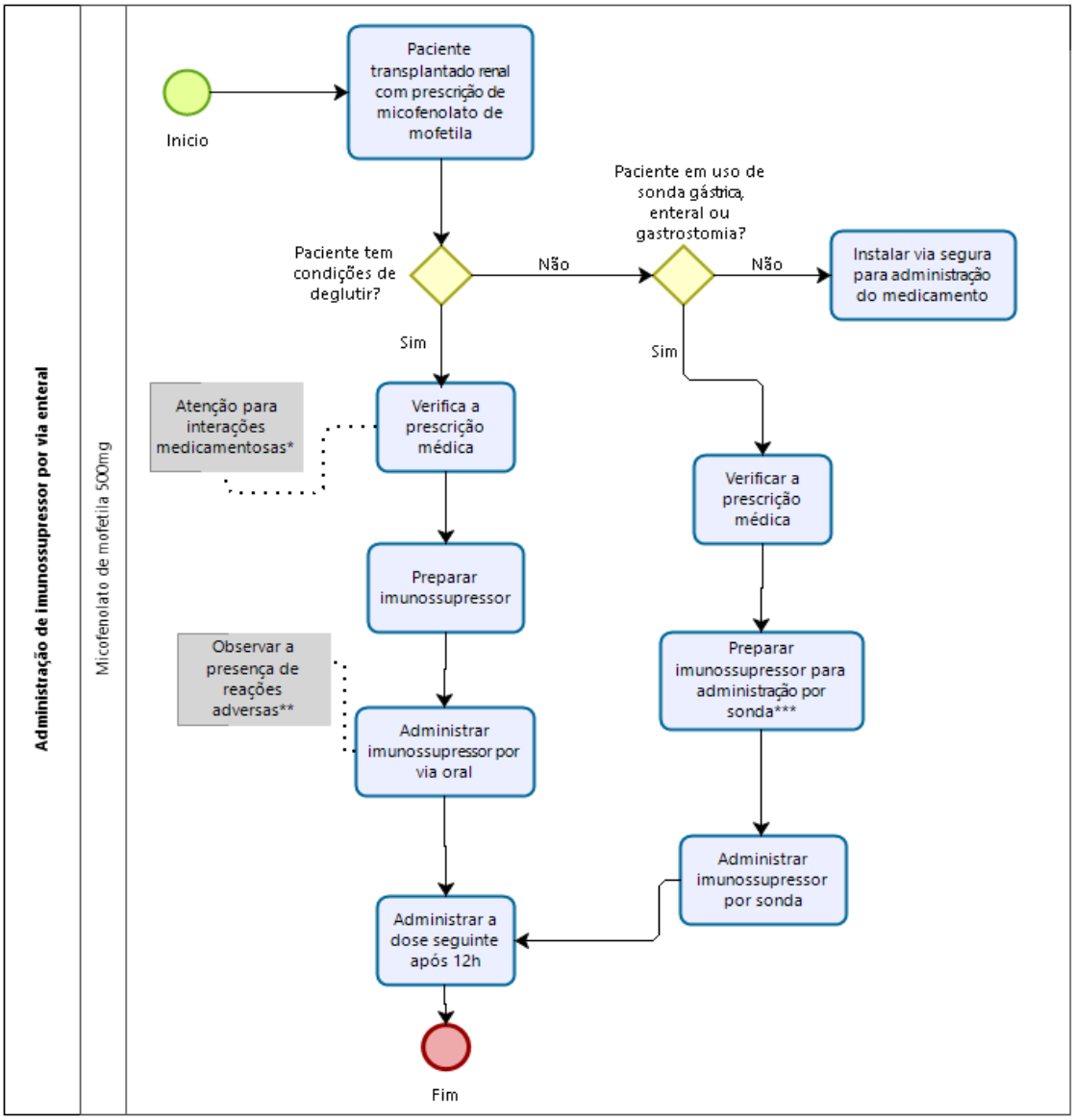
6.Lave a sonda nasoenteral com o volume recomendado de água (Ver POP para administração de medicamentos por sonda enteral);

7.Aguarde uma hora antes de reiniciar a dieta enteral.

*** Ver POP da instituição para administração de medicamentos por sonda enteral

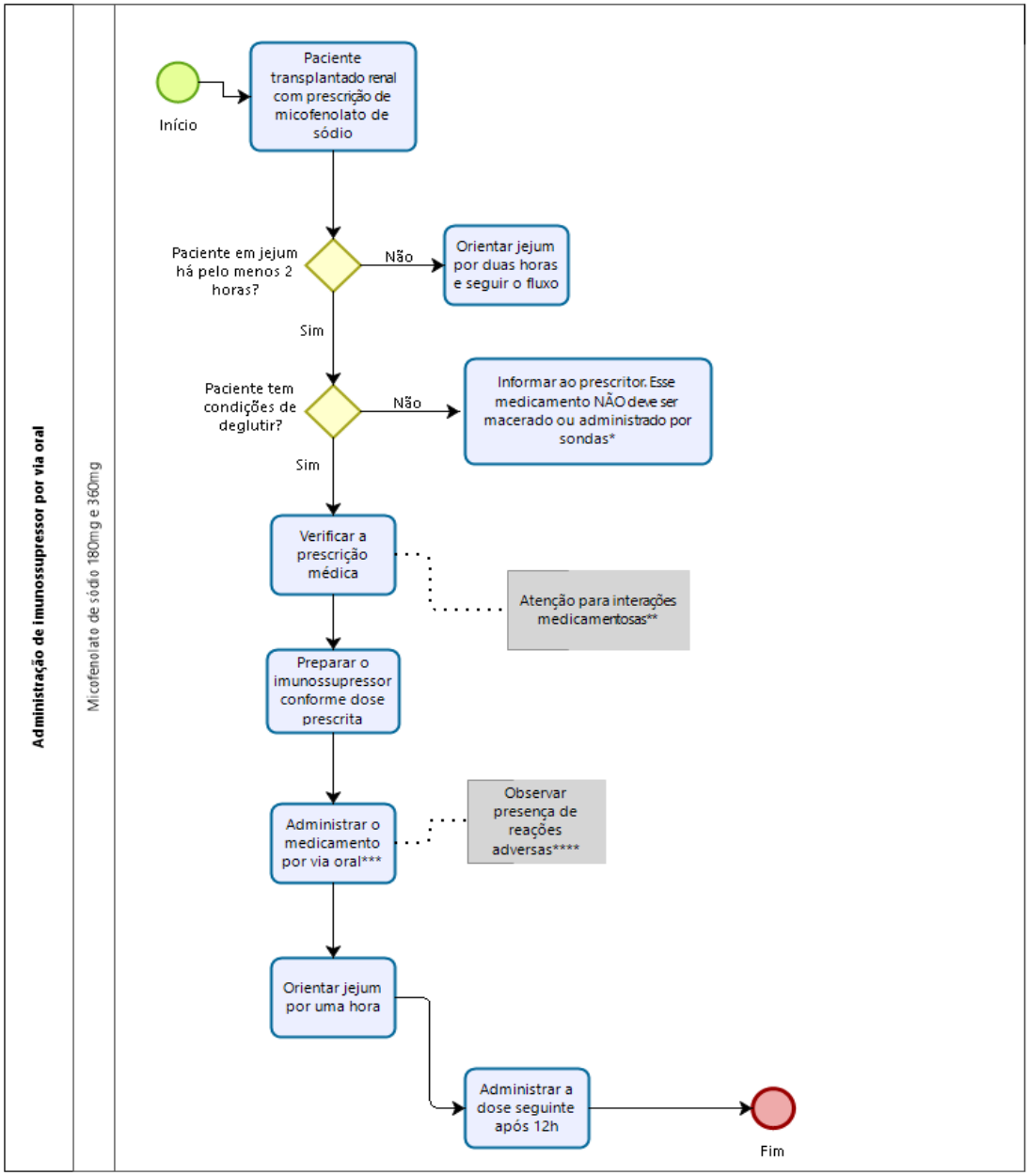
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 6 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Micofenolato de mofetila 500mg)



*Os derivados do ácido micofenólico (MPA) não devem ser administrados ao mesmo tempo que antiácidos contendo alumínio ou magnésio devendo ter um intervalo de 2 horas para a administração, devido à diminuição dos níveis séricos de MPA.
**Os pacientes em uso de micofenolato de mofetila freqüentemente experimentam náusea, vômito, azia, dispepsia, anorexia e especialmente diarréia.
*** Ver POP da instituição para administração de medicamentos por sonda enteral. Atenção para o cuidado durante a manipulação devido aos riscos ocupacionais.
Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 7 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Micofenolato de sódio 180mg e 360mg)



*Os comprimidos de micofenolato de sódio não devem ser triturados antes da ingestão para manter a integridade do revestimento entérico, logo não são adequados para administração por sondas.
**Os derivados do ácido micofenólico (MPA) não devem ser administrados ao mesmo tempo que antiácidos contendo alumínio ou magnésio devendo ter um intervalo de 2 horas para a administração, devido à diminuição dos níveis séricos de MPA
***Ver POP da instituição para administração de medicamentos por via oral
****As reações adversos dos derivados do MPA são a angústia gastrointestinal, como diarreia e pancitopenia, baixa contagem de células sanguíneas, náuseas, vômitos e diarréia.
Fonte: Elaborada pela autora.

5.2 Avaliação da qualidade

Após elaborado, o protocolo foi submetido a um grupo de especialistas para realizar a avaliação da qualidade.

5.2.1 Caracterização dos juízes especialistas

A avaliação do protocolo foi realizada por sete juízes especialistas na área de transplante renal e/ou nefrologia. De acordo com o AGRRE II (2009) são necessários quatro juízes para realizar a validação de uma diretriz. No entanto, o protocolo e o questionário de avaliação foram enviados por e-mail para 11 juízes, dos quais sete responderam no prazo solicitado. Sendo assim, foram utilizadas todas as respostas enviadas pelos especialistas.

Quanto à caracterização da amostra, cinco dos especialistas são do sexo feminino e dois do sexo masculino, sendo quatro enfermeiros, dois farmacêuticos e um médico nefrologista. Dois deles são mestres e todos possuem título de especialização ou residência na área de interesse. A idade variou de 27 a 52 anos e o tempo de formação profissional de 4 a 29 anos.

A participação de enfermeiros, médicos e farmacêuticos para a avaliação do protocolo foi de grande importância, visto o conhecimento, a experiência e a prática clínica de cada um. Embora o protocolo seja direcionado para a equipe de saúde, em especial a enfermagem, a escolha de especialistas da equipe multiprofissional se deu em virtude da participação ativa destes, no processo de medicação, o médico enquanto prescritor, o farmacêutico como responsável pela dispensação do medicamento e o enfermeiro pela administração do imunossupressor de forma segura. Assim, a diversidade dos saberes proporcionou uma avaliação mais abragente do que foi apresentado no protocolo, conferindo sugestões que contribuiram para a melhoria da qualidade do mesmo.

No quadro 5, apresenta-se a distribuição dos juízes de acordo com seus atributos técnicos científicos.

Quadro 4 – Distribuição dos juízes conforme atributos técnicos científicos, segundo critérios estabelecidos utilizados para a seleção

Características dos juízes	Nº de juízes que possuem o atributo
Experiência profissional assistencial com pacientes transplantados renais, pelo período mínimo de dois anos.	**07**
Experiência docente na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal, pelo período mínimo de dois anos.	**01**
Ter sido palestrante convidado em evento científico nacional ou internacional da área de interesse*	**--**
Possuir título de especialista, mestre, ou doutor com trabalhado de conclusão de curso, dissertação ou tese em temática relativa à área de interesse*;	**07**
-Ter orientado trabalho (s) acadêmico(s) de graduação ou de pós-graduação *Stricto sensu* (mestrado ou doutorado) com temática relativa à área de interesse*;	**--**
Participação em mesa(s) redonda(s) de eventos científicos da área de interesse*;	**01**
Ter experiência no desenvolvimento de pesquisa(s) científica(s) na área de interesse*;	**04**
Ter autoria em artigo(s) ou resumo(s) científico(s) com temática relativa à área de interesse*, em periódicos classificados pela CAPES;	**06**
Participação em banca(s) avaliadora(s) de trabalho acadêmico de graduação ou pós-graduação *Stricto sensu* (mestrado ou doutorado) com temática relativa à área de interesse*;	**01**
Possuir trabalho(s) premiado(s) em evento(s) científico(s) nacional ou internacional, cujo conteúdo seja referente a área de interesse*.	**02**

*Área de interesse: Transplante de órgãos e tecidos; Transplante renal; Nefrologia.
Fonte: Elaborada pela autora.

Como observou-se, todos os juízes possuem experiência na área de interesse, assim como um título de pós-graduação. Um dos juízes tem ainda experiência como docente na referida área. Corroboram com esse resultado, dois estudos que realizaram a avaliação de protocolos clínicos utilizando o instrumento AGREE II os quais também selecionaram juízes especialistas com pós-graduação e atuação na área de interesse de seus protocolos (SOUSA et al., 2018, BRASIL; SILVA; MOURA, 2018).

Os estudos de Sousa et al. (2018) e de Brasil, Silva e Moura (2018) incluíram ainda como critério para escolha dos avaliadores, experiência em elaboração e avaliação de protocolos. Entretanto esse critério não foi elencado para a seleção dos juízes no presente estudo.

Nota-se também no quadro 5 que nenhum dos juízes atenderam as seguintes características: Ter sido palestrante convidado em evento científico nacional ou internacional da área de interesse; Ter orientado trabalho (s) acadêmico(s) de graduação ou de pós-graduação *Stricto sensu* (mestrado ou doutorado) com temática relativa à área de interesse. Contudo, isso não prejudicou a seleção dos especialistas, visto que, para serem elegidos, precisaram obedecer a pelo menos dois dos critérios estabelecidos pela autora, o que foi considerado para a escolha. Essa forma de seleção também foi utilizada no estudo de Sabino (2016).

5.2.2 Avaliação da qualidade do protocolo pelos juizes

O AGREE II é, atualmente, a ferramenta de avaliação de diretrizes mais frequentemente aplicada, sendo validada em todo o mundo. O instrumento se propõe a avaliar a qualidade de diretrizes de diversas especialidades, de forma sistemática, específica e objetiva (HOFFMANN-EßER *et al.*, 2017)

Assim, em relação à análise do protocolo, por meio do instrumento AGREE II, será descrito cada domínio com seus respectivos itens em forma de tabelas.

O Domínio 1 remete ao objetivo geral da diretriz, às questões específicas de saúde e à população-alvo (itens 1 - 3) (AGREE II, 2009). A tabela 1 apresenta a pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o Domínio 1 – Escopo e Finalidade.

Tabela 1 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 1 – Escopo e Finalidade

Itens	Juiz 1	Juiz 2	Juiz 3	Juiz 4	Juiz 5	Juiz 6	Juiz 7	Total Juízes
1) O(s) objetivo(s) global(is) do protocolo encontra(m)-se especificamente descrito(s).	7	7	7	7	6	7	7	48
2) A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).	7	7	7	7	6	7	5	46
3) A população (pacientes, público, etc.) a quem o protocolo se destina encontra-se especificamente descrita.	7	7	7	7	7	7	7	49
Total Itens	**21**	**21**	**21**	**21**	**19**	**21**	**19**	**143**

Fonte: Elaborada pela autora.

O domínio 1, item 1, discorre sobre o impacto potencial da diretriz na saúde da sociedade e populações de pacientes ou indivíduos, analisa se o objetivo geral da diretriz está descrito de maneira detalhada e se os benefícios de saúde esperados são específicos para o problema clínico. O item 2 avalia se há um detalhamento das questões de saúde abordadas pela diretriz, em particular, quanto às recomendações. O item 3 verifica se existe uma descrição clara da população coberta pela diretriz (AGREE, 2009).

No item 2, o juiz 7 atribuiu a nota 5 justificando que estava ausente a especificação quanto à interação entre os imunossupressores com a ingestão simultânea com alimentos. Aspecto solucionado ao inserir o critério de interação alimentar na parte introdutória, o qual já havia sido incluído nas recomendações do protocolo. O juiz 5 atribuiu nota 6 aos itens 1 e 2, porém não teceu comentários.

Os demais juízes atribuíram pontuação máxima aos itens do domínio 1, conforme tabela 1, atingindo um percentual de qualidade de 96,8%, de acordo com o cálculo abaixo:

Pontuação máxima no Domínio 1: 7 x 3 x 7 = 147

Pontuação mínima no Domínio 1: 1 x 3 x 7 = 21

$$\frac{\text{Pontuação obtida-Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima-Pontuação mínima}} = \frac{143 - 21}{147 - 21} \times 100 = 96{,}83\%$$

Estudo realizado por Brasil, Silva e Moura (2018) ao avaliar a qualidade de um protocolo clínico para atendimento de planejamento familiar de pessoas vivendo com HIV/Aids, alcançou um percentual de qualidade de 96,6%, similiar ao que foi encontrado no presente estudo.

Um outro estudo que realizou uma avaliação crítica das diretrizes internacionais de prática clínica, em todos os aspectos do transplante renal, utilizando o AGREE II relatou que o domínio referente a escopo e finalidade obteve maior pontuação, o que é consistente com a avaliação desse protocolo. Referiu que é um domínio importante por analisar o objetivo geral, as questões de saúde e a população alvo e que esse resultado indica que os desenvolvedores de diretrizes de todo o mundo podem entender o valor e a importância desses componentes. Sugere ainda que o cumprimento desses componentes não exige uma grande quantidade de recursos e por isso podem conferir uma maior adesão (O'DONOGHUE et al., 2018).

O **Domínio 2** evidencia a medida em que a diretriz foi desenvolvida pelas partes interessadas e representa a visão dos usuários pretendidos (itens 4 - 6) (AGREE II, 2009). A

tabela 2 aponta a pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o Domínio 2 – Envolvimento das partes interessadas.

Tabela 2 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 2 – Envolvimento das partes interessadas

Itens	**Juiz 1**	**Juiz 2**	**Juiz 3**	**Juiz 4**	**Juiz 5**	**Juiz 6**	**Juiz 7**	**Total Juízes**
4) A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.	7	7	5	6	6	7	1	39
5) Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.)	6	6	1	7	4	7	1	32
6) Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.	7	7	7	7	7	7	7	49
Total Itens	**20**	**20**	**13**	**20**	**17**	**21**	**9**	**120**

Fonte: Elaborada pela autora.

O item 4 avalia os profissionais que se envolveram em algum momento no processo de elaboração do protocolo, o qual pode incluir membros do grupo coordenador, pesquisadores que participaram da revisão das evidências e os envolvidos nas recomendações finais, com exceção dos revisores externos da diretriz (AGREE II, 2009). O Juíz 7 atribuiu nota 1 a esee item, comentando que o mesmo foi elaborado com base na experiência da pesquisadora e em evidências científicas Como foi relatado no corpo do protocolo, o mesmo foi elaborado pela pesquisadora, enquanto enfermeira de uma unidade especializada em transplante renal, baseado na sua experiência e nos principais questionamentos que surgiam durante sua prática assistencial, fundamentado em evidências científicas.

Estudo de revisão realizado por Catunda *et al.* (2017) objetivou identificar o percurso metodológico utilizado por pesquisadores brasileiros, na área de enfermagem, para construção e validação de protocolos. Observou que os métodos para realização dos protocolos são variados, no entanto possuem etapas em comum, dentre as quais a revisão de literatura científica e a vivência/experiência do pesquisador, sendo fundamental para a elaboração de protocolos, a busca por melhores evidências científicas. Ressalta-se que estes dois critérios foram considerados na elaboração do protocolo alvo do presente estudo,.

Ainda quanto ao item 4, o juiz 3 pontuou com a nota 5, no entanto comentou que a diretriz foi elaborada por profissional de enfermagem, utilizando-se de extensa base científica.

Os juízes 4 e 5 atribuíram nota 6 ao item, sem adicionar comentários.

O item 5 procura identificar se as informações sobre as experiências da população-alvo e as expectativas acerca dos cuidados de saúde fundamentaram o desenvolvimento do protocolo (AGREE II, 2009).

Os juízes 3 e 7 atribuíram nota 1 a este item, o primeiro comentou que o protocolo é baseado em evidências científicas e não na opinião do usuário. É válido relatar que ambas as partes são importantes para a elaboração de uma diretriz clínica, no entanto, para este protocolo, não foi possível investigar a opinião do usuário. Já o segundo juiz sugeriu que fosse relatado os anseios da pesquisadora, quanto a manipulação das medicações, enquanto enfermeira assistencial junto ao paciente transplantado renal. A sugestão foi aceita e incluída no protocolo. O juiz 4 conferiu nota 4 a este item, no entanto não comentou a sua resposta.

O item 6 refere que os usuários devem estar claramente expressos na diretriz, de modo que o leitor possa determinar imediatamente se a diretriz é relevante para eles (AGREE II, 2009). Neste quesito todos os juízes atribuíram a nota máxima.

Segundo a tabela 2, o domínio 2 atingiu um percentual de qualidade de 78,5 %, de acordo com cálculo apresentado a seguir:

Pontuação máxima no Domínio 2: 7 x 3 x 7 = 147

Pontuação mínima no Domínio 2: 1 x 3 x 7 = 21

$$\frac{\text{Pontuação obtida-Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima-Pontuação mínima}} = \frac{120 - 21}{147 - 21} \times 100 = 78.57\%$$

O domínio 2 obteve o menor percentual de qualidade em relação aos demais domínios. Entretanto, alcançou um pontuação acima de 75%, o que pode ser considerado de boa qualidade, de acordo com alguns autores (SOUSA et al., 2018, CATUNDA, 2016).

Estudo de revisão realizado na China com o objetivo de avaliar a qualidade das diretrizes clínicas de enfermagem publicadas no país, evidenciou um baixo percentual de qualidade. No domínio referente ao envolvimento das partes interessadas, encontrou-se valor inferior a 50%, o que deve-se ao fato de que nem todos os desenvolvedores de diretrizes consultarem as visões e prefêrências dos principais grupos afetados (WANG, 2020).

Reforça-se que após a etapa de implementação em uma unidade de transplante renal, o protocolo poderá ser ajustado, conforme as necessidades que forem surgindo a partir do uso pelo público-alvo.

A tabela 3 demonstra a pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o Domínio 3 – Rigor do desenvolvimento.

Tabela 3 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 3 – Rigor do desenvolvimento

Itens	**Juiz 1**	**Juiz 2**	**Juiz 3**	**Juiz 4**	**Juiz 5**	**Juiz 6**	**Juiz 7**	**Total Juízes**
7) Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.	6	7	7	7	7	7	7	48
8) Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.	6	7	7	7	5	7	6	45
9) Os pontos fortes e as limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.	5	6	7	6	4	7	1	36
10) Os pontos fortes para a formulação das recomendações estão claramente descritos.	6	7	7	6	6	7	4	43
11) Os benefícios, os efeitos colaterais e o risco à saúde foram considerados na formulação das recomendações.	7	7	7	7	7	7	3	45
12) Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte.	6	7	7	7	7	7	7	48
13) Antes de sua publicação, a diretriz foi revista externamente por experts.	7	7	7	7	6	5	7	46
14) Está disponível um procedimento para atualização da diretriz.	6	7	7	7	6	5	7	45
Total Itens	**49**	**55**	**56**	**54**	**48**	**52**	**42**	**356**

Fonte: Elaborada pela autora.

No item 7 deve conter informações acerca dos detalhes da estratégia de busca adotada para reunir as evidências, incluindo os termos de pesquisa utilizados, as fontes consultadas e o período abrangido pela revisão. Esta busca deve ser o mais abrangente possível (AGREE II, 2009). Apenas o Juíz 1 atribuiu nota 6 a esse item e não teceu comentários ou sugestões a respeito, os demais juízes atribuíram a pontuação máxima.

O item 8 refere que também devem estar claros, na busca de evidências, os critérios de inclusão e exclusão (AGREE II, 2009). O juiz 5 deu nota 5, porém não comentou sobre a

nota. Os juízes 1 e 6 deram nota 6, o primeiro, não realizou comentários, enquanto o segundo sugeriu que fosse realizado uma breve abordagem sobre a classificação de Melnyk e Fineout-Overhol (2011), a fim de que ficasse mais claro os critérios utilizados para a seleção das evidências utilizadas no protocolo. A sugestão foi acatada e inserido no protocolo um quadro resumo com a classificação da força de evidências, conforme de Melnyk e Fineout-Overhol (2011). Os demais juízes deram a pontuação máxima para este quesito.

O item 9 apresenta que o protocolo deve fornecer declarações explícitas que ressaltem os pontos fortes e as limitações das evidências (AGREE II, 2009). O juiz 7 atribuiu nota 1, relatando que não houve menção aos pontos fortes do estudo, assim como a existência de poucos estudos na área não seria um fator limitante, mas um impulsionador para o desenvolvimento da pesquisa. A sugestão foi acatada, sendo incluído no protocolo os pontos fortes assim como as limitações para a busca de evidências. O juíz 5 atribuiu nota 4 e o juíz 1, nota 5, no entanto nenhum deles realizou comentários sobre as pontuações.

O item 10 descreve que os métodos utilizados para formular as recomendações devem estar bem claros, assim como a maneira como se chegou as decisões finais (AGREE II, 2009). O juíz 7 conferiu nota 4 a este item relatando que haviam poucos fatores descritos para a formulação das recomendações, afirmando novamente que deve se inserir um relato acerca do anseio da pesquisadora em buscar as boas práticas na administração dos imunossupressores. A sugestão foi acatada e o ajuste realizado. Os demais juízes atribuíram notas 6 ou 7, no entanto não fizeram nenhum comentário com sugestões de ajustes.

No item 11, o AGREE II (2009) relata que ao formular as recomendações, a diretriz deve considerar os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde. O juiz 7 atribuiu nota 3 a este item, referindo que não ficou claro, e não houve aprofundamento a esse respeito. Essa pontuação destoou dos demais especialistas que concordaram totalmente acerca das recomendações relacionadas aos benefícios, efeitos colaterais e o risco à saúde contidas na diretriz. O juíz 6 comentou ainda que o protocolo evidenciou cada item com clareza. Dessa forma, não foram realizadas modificações referentes a este item.

O item 12 refere que deve haver uma relação explícita entre as recomendações e a evidência em que se baseiam, devendo esta ser incluída na diretriz (AGREE II, 2009). Para atender a este item foi adicionado ao protocolo, após cada recomendação, um breve resumo do estudo, acompanhado do seu nível de evidência. Esse item obteve apenas uma pontuação 6, enquanto os demais juízes atribuíram nota máxima ao item.

O item 13 explica que a diretriz deve ser submetida à revisão externa antes de sua publicação e que estes não devem estar envolvidos no grupo de desenvolvimento do protocolo, devendo incluir experts da área clínica, bem como alguns da área metodológica (AGREE II, 2009). As atribuições de pontuação de todos os juízes ao item foram 6 ou 7. Exceto o juiz 6 que atribuiu nota 5, comentando que o protocolo poderia ser avaliado após ser colocado em prática. Ressalta-se que após implementação, poderão ser realizados ajustes e atualizações conforme necessidade, entretanto, para este momento, o protocolo atendeu ao item 13, ao passar pela avaliação de juízes experts da área clínica. Não foram incluídos juízes da área metodológica, como foi relatado anteriormente, visto que este não foi um critério pré-determinado inicialmente para a seleção dos especialistas.

O item 14 versa que deve estar claro como será o procedimento para a atualização do protocolo (AGREE II). As notas atribuídas ao item variaram de 5 a 7, no entanto não foi realizado nenhum comentário acerca de melhorias que pudessem ser incluídas no protocolo, no tocante a este item. Vale salientar que o protocolo será revisado e atualizado a cada dois anos, podendo também ser alterado de forma imediata, desde que surjam, informações relevantes.

De acordo com a tabela 3, o domínio 3 atingiu um percentual de qualidade de 89,29%, conforme cálculo apresentado a seguir:

Pontuação máxima no Domínio 3: 7 x 8 x 7 = 392

Pontuação mínima no Domínio 3: 1 x 8 x 7 = 56

$$\frac{\text{Pontuação obtida-Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima-Pontuação mínima}} = \frac{356 - 56}{392 - 56} \times 100 = 89{,}29\%$$

O percentual de qualidade encontrado neste domínio é de grande importância para se considerar a diretriz clínica de boa qualidade. Estudo realizado por Hoffmann-Eßer (2018), que teve como objetivo investigar se os pesquisadores que fazem uso do intrumento AGREE II para avaliar qualidade de diretrizes clínicas aplicavam um ponto de corte para considerar um protocolo como de alta ou baixa qualidade, apresentou que o domínio 3 tinha uma maior relevância, em detrimento dos demais. O autor explicou que uma alta pontuação neste domínio indicaria um maior rigor metodológico no desenvolvimento das diretrizes baseada em evidências, enquanto que o contrário poderia demonstrar uma busca sistemática inadequada.

O **Domínio 4** diz respeito à linguagem, estrutura e o formato da diretriz (itens 15-17). (AGREE II, 2009). A tabela 4, indica a pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o Domínio 4 –Clareza da apresentação.

Tabela 4 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 4 – Clareza da apresentação

Itens	**Juiz 1**	**Juiz 2**	**Juiz 3**	**Juiz 4**	**Juiz 5**	**Juiz 6**	**Juiz 7**	**Total Juízes**
15) As recomendações são específicas e sem ambiguidades.	6	7	7	7	6	7	7	47
16) As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão apresentadas com clareza.	5	7	6	7	6	7	7	45
17) As recomendações-chaves são facilmente identificadas.	6	6	7	7	6	7	7	46
Total Itens	**17**	**20**	**20**	**21**	**18**	**21**	**21**	**138**

Fonte: Elaborada pela autora.

O item 15 afirma que uma recomendação deve descrever de forma concreta e precisa que as informações contidas na diretriz são apropriadas à população-alvo. A evidência deve estar claramente definida de modo que não haja incerteza quanto à melhor opção de cuidado. Nesse caso, a incerteza deve estar claramente expressa na diretriz (AGREE II, 2009). As pontuações de todos os juízes ao item foram 6 ou 7. Não houve comentários a respeito deste item.

O item 16 estabelece que uma diretriz deve considerar as diversas opções para o rastreamento, prevenção, diagnóstico ou tratamento da condição clínica de uma determinada condição de saúde (AGREE, 2009). As pontuações para este item variaram de 5 a 7, porém não houve comentários acerca do julgamento ou sugestões para melhorias referentes a este item.

No item 17 salienta-se que os usuários devem ser capazes de encontrar facilmente as recomendações mais relevantes. Podem estar resumidas em um quadro, digitadas em negrito sublinhadas ou apresentadas como fluxogramas (AGREE II, 2009). No protocolo elaborado, para cada medicamento abordado, foi desenvolvido um quadro com as principais recomendações, marcadas em negrito, e por fim construído um fluxograma. Os juízes atribuíram notas 6 ou 7 a este item. O juiz 6 expressou que a estrutura do protocolo está de fácil entendimento.

Conforme a tabela 4, o domínio 4 atingiu um percentual de qualidade de 92,86%, de acordo com cálculo apresentado a seguir:

Pontuação máxima no Domínio 4: 7 x 3 x 7 = 147

Pontuação mínima no Domínio 4: 1 x 3 x 7 = 21

$$\frac{\text{Pontuação obtida-Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima-Pontuação mínima}} = \frac{138 - 21}{147 - 21} \times 100 = 92{,}86\%$$

A avaliação da qualidade de um protocolo clínico para o atendimento à infertilidade na atenção básica, encontrou percentual de qualidade no Domínio 4 de 92,9%, resultado próximo ao encontrado pelo presente estudo (DIAS, 2015).

Este domínio trata da clareza da apresentação do protocolo, que segundo o resultado obtido, pode ser considerado de boa qualidade. De acordo com O'donoghue, et al. (2018), diretrizes clínicas fáceis de entender são mais bem acessadas pelos profissioanis de saúde, assim como são mais propensas a serem implementadas.

O **Domínio 5** trata de prováveis fatores facilitadores e barreiras para a implementação, estratégias para melhorar a aplicação, bem como o envolvimento de recursos relacionados à utilização do protocolo (itens 18-21) (AGREE II, 2009). A tabela 5 demonstra a pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o Domínio 5 – Aplicabilidade.

Tabela 5 – Pontuação da avaliação do protocolo clínico segundo o domínio 5 – Aplicabilidade

Itens	**Juiz 1**	**Juiz 2**	**Juiz 3**	**Juiz 4**	**Juiz 5**	**Juiz 6**	**Juiz 7**	**Total Juízes**
18) A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para sua aplicação.	6	6	7	7	5	6	6	43
19) A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.	7	5	7	6	5	7	7	44
20) Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.	6	6	6	7	6	7	7	45
21) A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e /ou auditoria.	7	7	7	3	5	7	7	43
Total Itens	**26**	**24**	**27**	**23**	**21**	**27**	**27**	**175**

Fonte: Elaborada pela autora.

O item 18 considera a existência de fatores facilitadores e barreiras que possam impactar a aplicação das recomendações contidas na diretriz e caso existam estes devem estar explícitos (AGREE II, 2009). A resposta a este item variou de 5 a 7. Apenas o juiz 7 considerou que seria interessante abordar uma boa assistência de enfermagem como fator facilitador para uma aderência mais efetiva dos pacientes ao uso dos medicamentos imunossupressores. Estabelecer esta relação certamente agregaria ainda mais valor ao uso do protocolo como promotor da segurança do paciente associado a melhor adesão ao tratamento.

O item 19 enfatiza que para uma diretriz ser efetiva ela precisa ser disseminada e implementada com materiais adicionais que podem incluir um documento resumido ou um guia de referência rápida, e que estes materiais adicionais devem ser disponibilizados com a diretriz (AGREE, 2009). Para atender a este item, foi inserido ao protocolo um fluxograma para cada medicamento, a fim de facilitar a tomada de decisões pelos profissionais de enfermagem. Os juízes 2 e 5 atribuíram nota 5, o juiz 5 atribuiu nota 6 e os demais juízes atribuíram nota 7 a este item. O juiz 3 comentou que os fluxogramas estão bem didáticos. Não foram sugeridas mudanças.

No item 20 são avaliados os recursos necessários para que as recomendações sejam aplicadas, podendo haver necessidade de novos equipamentos ou de uma equipe especializada o que pode ocasionar em adição de custos para o sistema de saúde (AGREE, 2009). A este item, 4 juízes atribuíram nota 6 e 3 juízes atribuíram nota 7, porém não forneceram comentários. Este item foi abordado no protocolo. Foi esclarecido que não haveria custos adicionais, assim como apontado uma sugestão para treinamento dos profissionais quanto ao uso do protocolo nas instituições de saúde.

De acordo com o item 21, a mensuração da aplicação das recomendações de uma diretriz pode facilitar a continuidade do uso da mesma (AGREE II, 2009). O juiz 4 atribuiu nota 3 ao item, o juiz 5 atribuiu nota 5, entretanto nenhum dos dois comentou a respeito da pontuação. Foi explicitado no protocolo que espera-se que, com a implementação, possam ser levantados indicadores para avaliação das ações propostas. Os demais juízes atribuíram nota 7 ao item.

Em concordância com a tabela 5, o domínio 5 atingiu um percentual de qualidade de 87,5%, segundo cálculo apresentado a seguir:

Pontuação máxima no Domínio 5: 7 x 4 x 7 = 196

Pontuação mínima no Domínio 5: 1 x 4 x 7 = 28

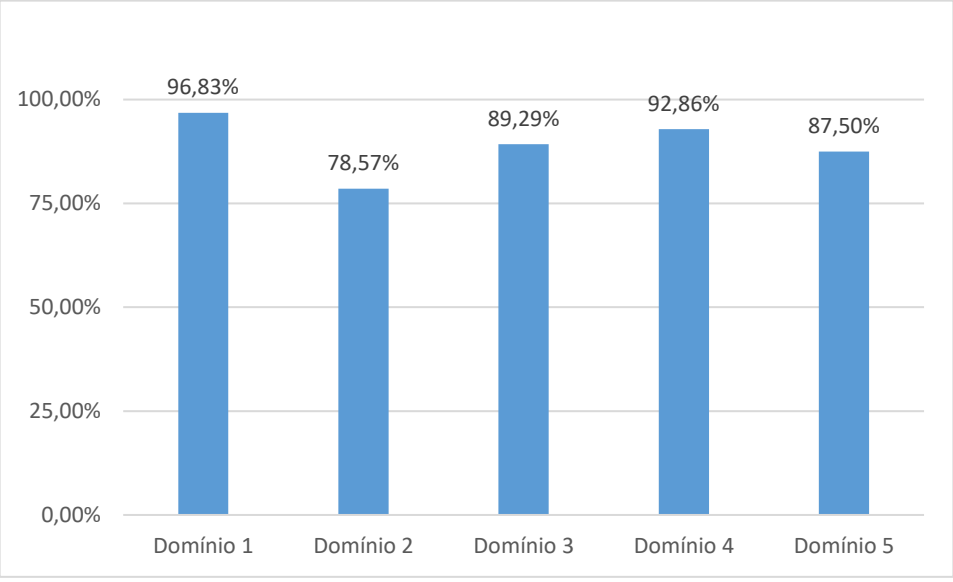
$$\frac{\text{Pontuação obtida-Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima-Pontuação mínima}} = \frac{175 - 28}{196 - 28} \text{ x } 100 = 87{,}50\%$$

Estudo que utilizou o AGREE II para avaliar sistematicamente a qualidade de um algoritmo para a avaliação clínica de hipotonia em crianças obteve percentual de qualidade de 86% neste domínio. Resultado próximo ao encontrado no presente estudo (GOVENDER, 2018).

O percentual obtido neste domínio revela que o mesmo possui uma boa qualidade, o que indica que o protocolo pode ser implementado sem maiores custos às rotinas dos serviços de saúde. Para O'donoghue et al. (2018), as diretrizes clínicas úteis são aquelas que podem ser facilmente adaptadas à prática clínica, não exigindo uma grande quantidade de recursos para sua implementação. Refere ainda que os protocolos que não são clinicamente aplicáveis podem desperdiçar tempo e recursos.

A seguir, pode ser observado no gráfico 1, uma análise comparativa entre os percentuais de avaliação da qualidade obtidos nos cinco domínios indicados pelo AGREE II (2009).

Gráfico 1 – Distribuição dos percentuais da avaliação da qualidade do protocolo, segundo os cinco domínios discutidos



Fonte: Elaborada pela autora.

Ao analisar o gráfico, verifica-se que o Domínio 1 correspondente ao escopo e finalidade e obteve um maior percentual na avaliação de qualidade, perfazendo um total de 96,83%, seguido do Domínio 4, que diz respeito a clareza da apresentação com 92,86%. O Domínio 3 (rigor do desenvolvimento) apresentou um percentual de qualidade de 89,29%, seguido do Domínio 5 (aplicabilidade) com percentual de 87,5%. O Domínio 2 referente ao desenvolvimento das partes interessadas obteve o menor percentual de qualidade, atingindo 78,57%, resultado atribuído principalmente ao item 5, o qual considera se a pesquisadora buscou conhecer as opiniões e preferências da população-alvo.

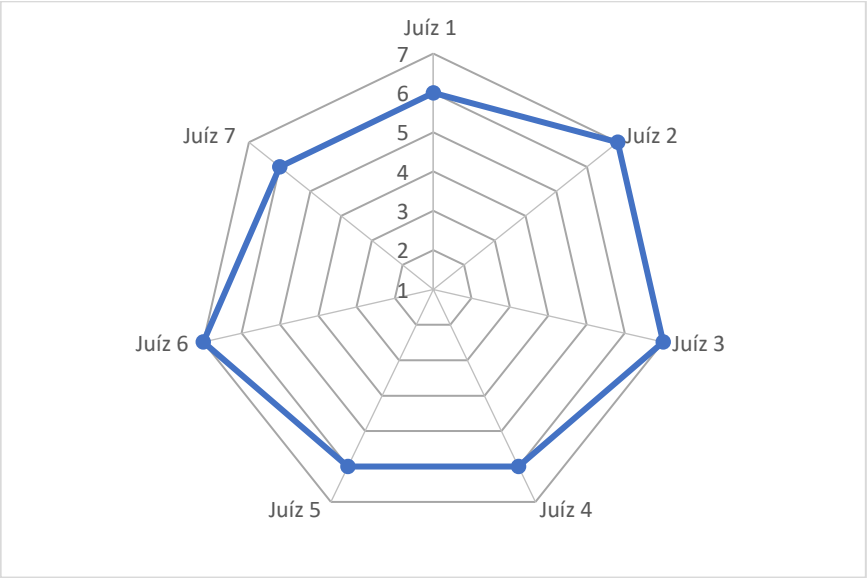
Apesar de o AGREE II (2009) considerar a pontuação dos domínios útil na comparação entre diretrizes e fornecer subsídios para que estas sejam recomendadas ou não, o instrumento não definiu pontuações que possam determinar que as diretrizes avaliadas são de baixa ou alta qualidade, orientando que estas decisões devem ser tomadas pelo usuário.

No entanto, um estudo realizado na Espanha com o objetivo de avaliar, por meio do instrumento AGREE II, a qualidade das diretrizes sobre a doença de Alzheimer e outras demências, na prática clínica espanhola, sugeriu a seguinte classificação para determinar um protocolo clínico de qualidade: pontuação inferior a 25% é considerada muito baixa; entre 25% e 50% classificada como uma pontuação baixa; entre 50% e 75% julgada como uma pontuação alta e mais de 75% apontada como uma pontuação muito alta (PARRA-ANGUITA, GRANERO-MOYA; PANCORBO-HIDALGO, 2016). Considerando o referido estudo, o protocolo avaliado obteve um valor de adequabilidade maior que 75% em todos os seus domínios, sendo, portanto, considerado de boa qualidade.

Após completar a apreciação dos 21 itens contidos nos cinco domínios, foram realizadas duas avaliações gerais do protocolo. A primeira se referiu a **avaliação global**, a qual requer que o avaliador faça um julgamento sobre a qualidade do protocolo, levando em conta os critérios considerados no processo de avaliação. Essa pontuação variou de 1 a 7, na qual 1 corresponde a qualidade mais baixa possível e 7 equivale a qualidade mais alta possível. Em seguida, o avaliador informou se recomendaria ou não o uso do protocolo na prática (AGREE II, 2009).

O gráfico 2 apresenta a pontuação atribuída à avaliação global do protocolo pelos sete juízes que participaram do estudo.

Gráfico 2 – Distribuição das notas de avaliação global do protocolo, segundo os juízes especialistas



Fonte: Elaborada pela autora

Como pode ser observado no gráfico acima, três juízes atribuíram nota máxima (7) na avaliação global do protocolo, enquanto quatro juízes conferiram nota 6.

Ao final da avaliação global, os juízes emitiram seu parecer, recomendando ou não a utilização do protocolo na prática clínica. Do total de juízes, cinco (05) recomendaram o uso do protocolo, enquanto dois (02) recomendaram o seu uso, no entanto sugeriram modificações.

Quanto às sugestões de modificações, o juiz 4 recomendou a substituição dos nomes de medicamentos comerciais pelos correspondentes na Denominação Comum Brasileira (DCB). Essa consideração foi acatada e os nomes comerciais foram substituídos. O mesmo juiz apontou como sugestão para o monitoramento, o desenvolvimento de um check-list próprio para avaliar a conformidade das recomendações, o surgimento de reações adversas e/ou complicações pós transplante decorrentes do uso de imunossupressores. Comentou ainda que o protocolo apresentou bastante clareza e aplicabilidade no cenário prático. No que se refere à confecção e utilização de um check-list para monitoramento, a sugestão será analisada posteriormente, após a implementação do protocolo, a fim de abordar o que for mais pertinente para a prática clínica.

O juiz 2 considerou a proposta do protocolo bastante válida, relatando que se faz necessário um protocolo para oferecer uma maior padronização na administração dos imunossupressores. O juiz 6 corroborou, afirmando que o protocolo tem grande importância

para a equipe de enfermagem em virtude de os imunossupressores serem medicamentos de alto custo e fundamentais para o tratamento do transplantado e a sobrevida do enxerto. Examinou ainda que a equipe de enfermagem com ou sem experiência na área deve ter conhecimento acerca dos imunossupressores, seu mecanismo de ação, os cuidados na sua administração e os efeitos adversos, para que não comprometa a saúde do paciente e por fim, enfatizou que este é um protocolo seguro, o qual qualquer membro da equipe de enfermagem é capaz de compreender e executar com clareza, complementando que em hospital escola os estudantes podem já adquirir conhecimentos acerca dos medicamentos antes de adentrarem ao campo de prática.

Por fim, o juiz 7 comentou que o estudo é bem relevante para se obter uma maior coesão dos profissionais de saúde, em especial a enfermagem. Observou ainda que quanto maior o conhecimento em relação aos medicamentos e sua administração, maior a possibilidade de oferecer um tratamento de excelência, possibilitando um maior esclarecimento aos pacientes e como consequência uma maior adesão ao tratamento. Considera também que a aderência ao tratamento é a pedra angular para o sucesso do transplante renal.

Baseado na avaliação dos juízes e suas considerações, assim como os ajustes que foram realizados no protocolo, considera-se o protocolo válido para utilização em unidades que acompanham pacientes transplantados renais.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do protocolo para a administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais foi bem sucedido, resultando em um protocolo elaborado e validado quanto a sua qualidade, por um grupo de juízes especialistas na área.

As pontuações alcançadas em cada domínio do AGREE II foram as seguintes: Domínio 1 (Escopo e Finalidade): 96,83%; Domínio 2 (Desenvolvimento das partes interessadas): 78,57%; Domínio 3 (Rigor do desenvolvimento): 89,29%; Domínio 4 (Clareza da apresentação): 92,86%; Domínio 5 (Aplicabilidade): 87,50%. No que se refere à avaliação global, três juizes atribuíram nota máxima (7) ao protocolo, significando uma alta qualidade, e 4 juizes atribuiram nota 6. Todos os juizes recomendaram o uso do protocolo e apenas dois recomendaram modificações, que foram acatadas e acrescentadas ao protocolo.

Sugere-se a realização de estudos posteriores, voltados para a implementação e monitoramento, assim como para avaliar o impacto do uso do protocolo na sobrevida do enxerto e na segurança do paciente submetido ao transplante renal.

Finalmente, considera-se que o produto desta dissertação poderá contribuir com a atuação da equipe de enfermagem junto ao paciente transplantado renal, promovendo a segurança do paciente, por meio de uma assitência de qualidade. Além disso, o estudo pode ser considerado inovador, visto que não foi identificado nenhum protocolo com o mesmo objetivo, disponível nas bases de dados *on-line*.

REFERÊNCIAS

AGREE NEXT STEPS CONSORTIUM. **The AGREE II Instrument.** 2009. Disponível em: http://www.agreetrust.org. Acesso em: 5 jul. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa – RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União,** Brasília, 26 jul. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Assistência segura:** uma reflexão teórica aplicada a prática. Brasília: ANVISA, 2017.

ASHLEY, C. Drugs commonly used for kidney transplantation. **Journal of Renal Nursing**, v.1, n. 2, p. 86-92, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS. **Assistência de Enfermagem ao paciente submetido ao transplante renal.** Protocolo de cuidados de enfermagem em transplante de órgãos. São Paulo: ABTO, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS. Dimensionamento de transplantes no Brasil em cada estado: 2012-2019. **Registro Brasileiro de Transplante,** ano 25, n.4, 2019.

ASTON, R. *et al.* Considerations for a Primary Care Physician Assistant in Treating Kidney Transplant Recipients. **Quality in Primary Care,** v. 23, n.1, p. 39-45, 2015.

BAKER, R.J. *et al.* Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, 2017.

BARRAL, N.M. *et al.* Analise dos registros de enfermagem em prontuários de pacientes em um hospital de ensino. **Rev. Min. Enferm.,** v.16, n.2, p.188-193, 2012.

BORGES, *et al.* Cuidado de enfermagem: percepçãodos enfermeiros assistenciais. **Rev Gaúcha Enferm.,** Porto Alegre, v.33, n.1, p. 42-8, mar.2012

BORSATTO, L.; ESCUDEIRO, C.L. Os saberes e práticas dos enfermeiros no momento da alta hospitalar ao paciente transplantado renal. **Enfermagem Brasil,** v.16, n.3, p. 139- 146, 2017.

BRASIL. Decreto nº 94.406/87 de 08 de junho de 1987. Regulamenta a Lei nº 7.498 de 25 de junho de 1986, que dispõe sobre o exercício da Enfermagem e dá outras providências. **Diário Oficial da União,** Brasília, 09 jun. 1987.

BRASIL. Ministério da saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da imunossupressão no transplante renal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 jul 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529 de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 abr 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. 46p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 37p.

BRASIL, R. F. G.; SILVA, M.J.; MOURA, E.R.F. Avaliação da qualidade de protocolo clínico para atendimento em planejamento familiar de pessoas vivendo com HIV/aids. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, 2018.

CAMERINI, F.G.; SILVA, L.D.; MIRA, A.J.M. Ações de enfermagem para administração segura de medicamentos: uma revisão integrativa. **J. res.: fundam. Care**, v.6, n.4, p. 1655-1665, 2014.

CAMPOS, S.L.S. **Retorno à hemodiálise:** a experiência da perda do enxerto renal por pessoas com insuficiência renal crônica. 2012. 131f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

CASTRO, M.C.R. *et al.* Guia prático para usar Thymoglobuline ^{R} (globulina antitimócito) em transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.37, n.2, p.228-240, 2015.

CATUNDA, H. L. O. **Construção e validação de protocolo para utilização de pessário vaginal.** 2016. 134 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

CATUNDA, H.L.O. *et al.* Percurso metodológico em pesquisas de enfermagem para construção e validação de protocolos. **Texto Contexto Enferm**., v. 26, n.2, 2017.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução COFEN nº 564/2017, de 06 de novembro de 2017.** Aprova o novo código de ética dos profissionais de enfermagem. Disponível em:http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-5642017_59145.html. Acesso em: 09 dez. 2018.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 466/12**.** Trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a resolução 196. **Diário Oficial da União,** Brasília, 12 dez. 2012

COLANERI, J. An overview of transplant immunosuppression – History, principles, and current practices in kidney transplantation. **Nephrology Nursing Journal**, v.41, n.6, p. 549-560, 2014.

COSTA, J.W.S. *et al.* Tecnologias envolvidas na promoção da segurança do paciente no processo de medicação: uma revisão integrativa. **Cogitare Enferm.,** v.22, n. 2, 2017.

DEEKS, E.D.; KEATING, G.M. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®: a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection.). **Drugs**, v. 69, n. 11, p. 1483-1512, 2009.

DIAS, A. A. **Desenvolvimento de protocolo clínico para atendimento à infertilidade na Atenção Básica à Saúde.** 2015. 105 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

DONALDSON, L.J. Patient safety: global momentum bulds. **Qual Daf Health Care**, v. 13, n. 2, p. 13-86, 2004.

DONALDSON, L.J.; FLECHER, M.J. The WHO worls LLInce for patient safety: towards the of living less dangerously. **Med. J. Aust**., v. 184, p.69-72, 2006.

EISENBERGER, U. *et al.* Medication Adherence Assessment: High Accuracy of the New Ingestible Sensor System in Kidney Transplants. **Transplantation**, v. 96, n.3, 2013.

ELLIOTT, M.; LIU, Y. The nine rights of medication administration: an overview. **British Journal of Nursing**, v. 19, n. 5, 2010.

FERREIRA, M.M.M.; ALVES, F.S.; JACOBINA, F.M.B. O profissional de enfermagem e a administração segura de medicamentos. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v.3, n.1, p. 61-69, 2014.

FRY, K. *et al.* Development of Evidence-Based Guidelines for the Nutritional Management of Adult Kidney Transplant Recipients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 19, n.1, p:101–104, January, 2009.

GARCIA, V.D. *et al.* Situação dos transplantes no Brasil. In: GARCIA, C.D. **Manual de doação e transplante.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p.39-52.

GIMENES, F.R.E. *et al.* Segurança do paciente na terapêutica medicamentosa e a influência da prescrição médica nos erros de dose. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 18, n.6, 2010.

GOMES, A.T.L. *et al.* Erros na administração de medicamentos: evidências e implicações na segurança do paciente. **Cogitare Enferm**.,v.21, n.3, p. 1-11, 2016.

GOMES, A.T.L. *et al.* Tencologias aplicadas à segurança do paciente: uma revisão bibliométrica. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro,** v.7, 2017.

GOMES, A.D.; GALATO, D.; SILVA, E. Erros de prescrição de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital terciário. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v.8, n.3, p.42-47, 2017.

GONGALVES, P.R.C. *et al.* A Adesão à Terapêutica Imunossupressora na Pessoa Transplantada Renal: Revisão Integrativa da Literatura**. Revista de Enfermagem Referência, s**érie 4, n. 8, 2016.

GOVENDER, Pragashnie. AGREE-II Appraisal of a clinical algorithm for hypotonia assessment. **African health sciences**, v. 18, n. 3, p. 790-798, 2018.

HAROON, N.; SINGH, A.; BHAT, Z.Y. Tacrolimus toxicity with minimal clinical manifestations: A case report and literature review. **American journal of therapeutics**, v. 23, n. 2, p. e631-e634, 2016.

HIRAMOTO, L.L. *et al.* Tolerability of mycophenolate sodium in renal transplant recipients. **International journal of clinical pharmacy**, v. 40, n. 6, p. 1548-1558, 2018.

HOFFMANN-EßER, W., *et al.* Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. **PLoS One**, v. 12, n. 3, 2017.

HOFFMANN-EßER, W., et al. Systematic review of current guideline appraisals performed with the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II instrument—a third of AGREE II users apply a cut-off for guideline quality. **Journal of clinical epidemiology**, v. 95, p. 120-127, 2018.

HOOPER, D.K. *et al.* Reliable Individualized Monitoring Improves Cholesterol Control in Kidney Transplant Recipients. **Pediatrics,** v. 131, n. 4, 2013.

INSTITUTO PARA AS PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. Prevenção de erros envolvendo a administração de medicamentos de uso oral por via parenteral. **Boletim ISMP Brasil**, v.5, n.4, nov. 2016. Disponível em: http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2016/11/IS_0012_16_Boletim_Novembro_ISMP_V5_n41.pdf. Acesso em: 5 jul. 2020.

JASIAK, N. M.; & PARK, J. M. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation. **Critical Care Nursing Quartely**, v.39, n.3, p. 227-240, 2016.

JASPER, M.A. Expert: a discussion of the concept as used in nursing. **J Adv Nurs**., v.20, n.4, p. 769-76, 1994.

JUNG, H. *et al.* The efficacy and stability of an information and communication technology-based centralized monitoring system of adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant recipients: Study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 18, n. 1, 2017.

KOHN, L.T.; CORRIGAN, J.M.; DONALDSON, M.S. (Ed.). **To err is human:** building a safer health system. 3. ed. Washington: National Academy of Institute of Sciences, 2000. p.287.

LARPPARISUTH, N. *et al.* A Study of the Pharmacokinetic Comparison between the Generic and Original Form of Mycophenolate Mofetil Among Thai Renal Transplant Patients. **Transplantation proceedings**, v. 1, p. 2629-2632, 2019.

LIU, Jin-yu *et al.* Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A Meta-Analysis and economics evaluation. **American journal of therapeutics**, v. 23, n. 3, p. e810-e824, 2016.

LOBIONDO-WOOD, G.; HABER, J. **Pesquisa em enfermagem:** métodos, avaliação crítica e utilização. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MACHADO, A.F. *et al.* Administração de medicamentos: conhecimento de enfermeiros do setor de urgência e emergência. **Enferm. Glob.**, Murcia, v.11. n.26, abr., 2012.

MAGALHÃES, A.M.M. *et al.* Processo de medicação, carga de trabalho e a segurança do paciente em unidades de internação. **Rev Esc Enferm USP**, v.49, n. esp, p. 43-50, 2015.

MARTINS, B.C.C. **Acompanhamento famacoterapêutico de pacientes transplantados renais:** da descrição dos processos aos desfechos clínicos. 2015. 92f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmacologia, Odontologia e Enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.

MEANEY, C.J. *et al.* Validity and reliability of a novel immunosuppressive adverse effects scoring system in renal transplant recipients. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 88, 2014.

MEDEIROS, R.A. *et al.* MHealth: definição, interesses, desafios e futuro. In: LEITE, C.R.M.; FLEURY, S.S.R. **Novas tecnologias aplicadas à saúde**: integração de áreas transformando a Saúde. Mossoró, RN: EDUERN, 2017. 284p.

MELNYK, B.M., FINEOUT-OVERHOLT, E. Defender a prática baseada em evidências e cultivar um espírito de investigação. In: MELNYK, B.M. **Prática baseada em evidências em enfermagem e saúde:** Um guia para as melhores práticas. Filadélfia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p.3-24.

MENDES, Karina Dal Sasso *et al.* Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, n. 4, p. 945-953, 2012.

MENDONÇA, A.E.O. *et al.* Mudanças na qualidade de vida após transplante renal e fatores relacionados. **Acta Paul Enferm**., v. 27, n. 3, p. 287-92, 2014.

MIGLIOZZI, D.R. *et al.* Achieving blood pressure control among renal transplant recipients by integrating electronic health technology and clinical pharmacy services. **Am J Health-Syst Pharm.,** v. 72, p. 1987-92, 2015.

MOTA, M.L.S. *et al.* Erros de dose relacionados a procedimentos de enfermagem na infusão endovenosa de antimicrobianos. **Cogitare Enferm**., v.14, n.4, p. 653-9, 2009.

MOURAD, G. *et al.* The role of T hymoglobulin induction in kidney transplantation: an update. **Clinical transplantation**, v. 26, n. 5, p. E450-E464, 2012.

MOYEN, E.; CAMIRÉ, E.; STELFOX, H.T. Clinical review: medication errors in critical care. **Critical Care**, v.12, 2008.

O'DONOGHUE, K.J.M., et al. Critical appraisal of international clinical practice guidelines in kidney transplantation using the appraisal of guidelines for research and education II tool: a systematic review. **Transplantation**, v. 102, n. 9, p. 1419-1439, 2018.

OLIVEIRA, R.B.; MELO, E.C.P. O sistema de medicação em um hospital especializado no município do Rio de Janeiro. **Esc. Anna Nery**, v.15, n.3, 2011.

OLIVEIRA, S.R. *et al.* Minimizando erros na administração de medicamentos. **Revista Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v.2, p. 328-330, 2010.

ORTEGA, F.; DÍAS-CORTE, C.; VALDÉS, C. Adherence to immunosuppressor medication in renal transplanted patients. **World J Clin Urol.,** v.4, n.1, p.27-37, 2015.

PAES, G.O. **Gerenciando o cuidado de enfermagem com protocolos assistenciais:** a práxis em enfermagem e sua interface com a tecnologia em saúde. 2011. 226f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Programa de pós-graduação em enfermagem, Escola de Enfermagem Anna Nery, Rio de Janeiro, 2011.

PAIM, R.S.P. *et al.* Erros de medicação e segurança do paciente: uma revisão integrativa da literatura. **Rev. Gest. Saúde**, v. 07, n. 3, p.1256-70, 2016.

PARAMESH, A.S.; FACS, M.D. What's New in the Transplant OR? **AORN Journal,** v. 97, n.4, p.435-447, 2013.

PARRA-ANGUITA L., GRANERO-MOYA N., PANCORBO-HIDALGO P.L. Quality of the Spanish Clinical Guidelines about Alzheimer's Disease and others Dementias. **Rev Esp Salud Publica,** v. 11, n. 90, p. 1-7, 2016

PASE, C. *et al.* Using Social Media for the Promotion of Education and Consultation in Adolescents Who Have Undergone Kidney transplnant protocol for a Randomized Control Trial. In: PASE, C. H**érida Guia para construção de protocolos assistenciais de enfermagem**. São Paulo: COREN, 2015.

PIRES, Maria Raquel Gomes Maia. Politicidade do cuidado e processo de trabalho em saúde: conhecer para cuidar melhor, cuidar para confrontar, cuidar para emancipar**. Ciência & Saúde Coletiva,** v. 10, p. 1025-1035, 2005.

POLIT, D.F.; BECK, C.T. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem:** avaliação de evidências para a prática da enfermagem. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PORTER, A. K. *et al.* Impact of a Pill Box Clinic to Improve Systolic Blood Pressure in Veterans with Uncontrolled Hypertension Taking 3 or More Antihypertensive Medications. **J Manag Care Spec Pharm**, v.20, n.9, p. 905-911, 2014.

RAZAVI, B.M.; HOSSEINZADEH, H. A Review of the Effects of Citrus paradisi (Grapefruit) and Its Flavonoids, Naringin, and Naringenin in Metabolic Syndrome. In: **Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes**. [S.l.]: Academic Press, 2019. p. 515-543

REINKE, P. *et al.* Reduction of gastrointestinal complications in renal graft recipients after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. **Transplantation proceedings,** v. 43, n. 5, p. 1641-1646, 2011.

ROBINSON, B.M. *et al.* Factors affecting outcomes in patients reaching endstage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. **Lancet**., v.388, n.10041, p.294-306, 2016.

ROCHA, D.F. *et al.* Avaliação da adesão à terapia imunossupressora por autorrelato de pacientes submetidos ao transplante renal. **Sci Med.,** v. 27, n. 4, 2017.

RONSONI, R.M. *et al.* Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 31, n.6, p. 1157-1162, Jun. 2015.

SABINO, L.M.M. **Cartilha educativa para promoção da autoeficácia materna na prevenção da diarreia infantil:** elaboração e validação. 2016. 169f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Faculdade de farmácia Odontologia e Enfermagem, Departamento de Enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

SALOMÃO FILHO, A. *et al.* Transplante renal. In: PEREIRA, W.A. **Manual de transplante de órgãos e tecidos**. Belo Horizonte: Coopmed, 2012. p. 285-311.

SANCHEZ-FRUCTUOSO, A. I. *et al.* Inadequate mycophenolic acid exposure and acute rejection in kidney transplantation. **Transplantation proceedings**, v. 41, n. 6, 2104-2105, 2009.

SANGUINE V, CHAVES S, BALACIANO G. Informe de evaluación de tecnología sanitaria y metaanálisis: comparación entre las formas farmacéuticas de tacrolimus. **Rev. Argent Salud Pública**, v.8, n. 33, p. 35-40, 2017.

SANTOS, F. H. E.; PORTO, I. S. De Florence Nightingale às perspectivas atuais sobre o cuidado de enfermagem: A evolução de um saber/fazer. **Escola Anna Nery RevEnferm.,** v. 10, n. 3, p. 539 – 46, 2006

SANTOS, C.M. *et al.* Percepções de enfermeiros e clientes sobre cuidados de enfermagem no transplante de rim**. Acta Paul Enferm.**, v.28, n.4, p. 337-43, 2015.

SAPIR-PICHHADZE, R. *et al.* Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. **Kidney international**, v. 85, n. 6, p. 1404-1411, 2014.

SCHOELLER, Soraia Dornelles; LEOPARDI, Maria Tereza; RAMOS, Flávia Souza. Cuidado: eixo da vida, desafio da enfermagem. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 1, n. 1, p. 88-96, 2011.

SHAHROKHI, A.; EBRAHIMPOUR, F.; GHODOUSI, A. Factors effective on medication errors: A nursing view. **J Res Pharm Pract**, v. 2, n. 1, 2013, p. 18-23.

SHUKER, N.; VAN GELDER, T.; HESSELINK, D.A. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. **Transplantation Reviews**, v. 29, n. 2, p. 78-84, 2015.

SILVA, L. *et al.* Usability of Mobile Technology to Screen for Drug-Drug Interactions in Kidney Transplant Patients. **Am J Nephrol**, v.40, p. 97–104, 2014.

SILVA, J.S.D. *et al.* Erros de prescrição e administração envolvendo um medicamento potencialmente perigoso. **Rev enferm UFPE online**, Recife, v.11, n,10, o. 3707-17, 2017.

SILVA, L.D. *et al.* Aprazamento de medicamentos por enfermeiros em prescrições de hospital sentinela. **Texto & Contexto Enferm**, Florianopólis, v. 22, n. 3, p.722-30, 2013.

SILVA, M.V.R.S. *et al.* Administração de medicamentos: erros cometidos por profissionais de enfermagem e condutas adotadas. **Rev Enferm UFSM**, v.8, n.1, p. 102- 115, 2018.

SILVA, R.M. *et al.* Immunosuppressives and enteral feeding tubes: an integrative review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 1, 2019.

SILVA, H.A.R.S. O paciente transplantado e a imunossupressão. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica) – Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2015.

SILVA, S.B. *et al.* Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. **Cad. Saúde Pública,** v. 32, n.6, p. 13-515, jun. 2016.

SILVEIRA, L.C., *et al.* Cuidado clínico em enfermagem: desenvolvimento de um conceito na perspectiva de reconstrução da prática profissional. **Escola Anna Nery**, v. 17, n. 3, p. 548-554, 2013.

SIMAN, A.G.; BRITO, M.J.M. Mudanças na prática de enfermagem para melhorar a segurança do paciente. **Rev Gaúcha Enferm**., v.37, n. esp. 2016.

SOUSA, D.M.N., *et al.* Desenvolvimento de protocolo clínico para detecção de lesões precursoras do câncer de colo uterino. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 26, 2018.

SOUTA, M.M. *et al.* Sistema de medicação: análise das ações dos profissionais em unidades de internação psiquiátrica. **Texto Contexto Enferm**, v.25, n. 4, 2016.

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

THIYAGARAJAN, U.M.; PONNUSWAMY, A.; BAGUL, A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. **American journal of nephrology**, v. 37, n. 6, p. 586-601, 2013.

URSTAD, K.H. *et al.* Implementation of a new patient education programme for renal transplant recipients. **Journal of Renal Care**, v. 44, n.2, p. 106–114, 2018.

VAN GELDER, T.; HESSELINK, D. A. Mycophenolate revisited. **Transplant International**, v. 28, n. 5, p. 508-515, 2015.

WANG. W. *et al.* Renal transplant patient acceptance of a self-management support system. **BMC Medical Informatics and Decision Making, v.** 17, n. 58, p. 2-11, 2017.

WERNWCK, M.A.F.; FARIA, H.P.; CAMPOS, K.F.E. **Protocolo de cuidados a saúde e de organização do serviço**. Belo Horizonte: UFMG, Coopmer, 2009. 90p.

WHITTEMORE, R. *et al.* Methods for knowledge synthesis: An overview. **Heart and lung,** v. 43, n. 5, p. 453-461, 2014.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medication Errors:** Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: WHO, 2016.

WILLIAMS, A. *et al.* Trials and tribulations with electronic medication adherence monitoring in kidney transplantation. **Research in Social and Administrative Pharmacy,** v. 12, p. 794-800, 2016.

ZHAY, X. *et al.* Marked change in blood tacrolimus concentration levels due to grapefruit in a renal transplant patient. **Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics**, v.44, n.5, p. 819-822, 2019.

APÊNDICE A - PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE IMUNOSSUPRESSORES A PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de doença renal em estágio terminal é crescente em todo o mundo. Dentre as opções de tratamento, a terapia de escolha é o transplante de renal, no entanto essa alternativa traz consigo a obrigatoriedade do uso de uma terapia imunossupressora ao longo da vida pós transplante (JOUVE *et al.*, 2018).

A imunossupressão nos pacientes que realizam transplante de órgãos sólidos tem como objetivo evitar a rejeição do enxerto e minimizar os efeitos colaterais indesejados como infecção, malignidade e toxicidade de drogas. Para alcançar esse propósito, é utilizado uma combinação de medicamentos imunossupressores, com diferentes mecanismos de ação. Assim, a terapia imunossupressora pode ser categorizada em três estágios: indução, manutenção e tratamento de rejeição (JASIAK; PARK, 2016).

A terapia de indução ou terapia inicial é mais potente que a terapia de manutenção, uma vez que a resposta imune é aumentada no pós operatório devido ao processo inflamatório do procedimento cirúrgico, insulto à isquemia-reperfusão e exposição inicial ao antígeno. Tem como objetivo diminuir significativamente a resposta das células T ao aloenxerto (COLANERI, 2014), propiciando assim, melhores resultados, com menores taxas de rejeição (BRASIL, 2014).

Embora a escolha do agente de indução seja específica do centro transplantador, em geral, os pacientes de “alto risco” recebem agentes depletores de linfócitos T (imunoglobulina antitimócitos ou alemtuzumabi) (JASIAK; PARK, 2016).

No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que trata da imunossupressão no transplante renal, a imunoglobulina antitimócitos é a terapia de indução de escolha, por estar associado a melhores respostas terapêuticas (BRASIL, 2014). Dessa forma, o presente protocolo irá abordar as especifidades nos cuidados com a administração da imunoglobulina de coelho antitimócitos humano ou timoglobulina.

No que concerne à terapia de manutenção, atualmente o regime imunossupressor utilizado é o “regime de drogas triplas” que incluem um inibidor da calcineurina, um agente antiproliferativo e corticoesteróides. Dentre os inibidores da calcineurina os medicamentos que podem ser utilizados são a ciclosporina e o tacrolimo; os agentes antiproliferativos incluem a

azatioprina e os precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio); os corticosteroides empregados são a prednisona e a metilprednisolona. Existem ainda os inibidores da mTor que podem ser utilizados de forma alternativa e compreende as drogas sirolimus e everolimus (JASIAK; PARK, 2016).

Nos Estados Unidos, o regime imunossupressor de manutenção mais frequente é composto pelo micofenolato de mofetila em combinação com o tacrolimo, com ou sem glicocorticóides (COLANERI, 2014).

No Brasil, o PCDT que trata da imunossupressão no transplante renal também recomenda o esquema de imunossupressão tríplice para a terapia de manutenção. Esse esquema inclui a prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Sugere ainda que, alternativamente, o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado (BRASIL, 2014).

Para efeito desse protocolo, serão abordados os aspectos relevantes dos seguintes imunossupressores, utilizados na terapia de manutenção: tacrolimo, micofenolato de sódio e micofenolato de mofetila, visto que este é o esquema empregado na prática de centro transplantador localizado em Fortaleza-CE, o qual a pesquisadora faz parte. Uma vez que foi observado, durante a revisão de literatura, uma proposta de protocolo de enfermagem na assistência da administração de pulsoterapia, realizada por Soares (2016), que inclui os cuidados durante o uso da prednisona, este medicamento não será incluído neste protocolo.

Ressalta-se que as recomendações a seguir foram elaboradas com base nos aspectos considerados mais relevantes pela autora, apoiados nas principais questões que surgiam durante a processo de preparo e adminsitração desses medicamentos ao longo da sua prática enquanto enfermeira assistencial em unidade de transplante renal e fundamentados em evidências científicas. Estas recomendações incluirão elementos como dose e vias de administração do medicamento, cuidados com o preparo, monitoramento da droga, interações medicamentosas e alimentares e efeitos adversos dos referidos imunossupressores. Tais orientações foram selecionadas com o objetivo de guiar a conduta dos profissionais de enfermagem, favorecendo uma assistência mais segura e qualificada e prevenindo a ocorrência de possíveis erros que possam causar danos ao paciente e ao órgão transplantado.

2. OBJETIVO

Esse protocolo tem como objetivo oferecer recomendações com base em literatura

científica, aos profissionais de saúde, em especial a equipe de enfermagem que atua na assistência direta a pacientes transplantados renais, para a administração de imunossupressores a esta população, nos períodos pré, trans e pós-operatório**.**

3. GRUPO DE DESENVOLVIMENTO

O protocolo foi desenvolvido pela pesquisadora, com base em sua experiência no processo de administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais, fundamentado em evidências científicas. A ideia surgiu a partir de anseios da mesma acerca da manipulação destes medicamentos durante sua assistência ao paciente transplantado. Além disso, o protocolo foi submetido à avaliação da qualidade, por um grupo de juízes especialistas.

4. EVIDÊNCIAS

A busca de evidências para elaboração do protocolo foi realizada por meio de revisão integrzativa de literatura, através de pesquisa nas bases de dados Medline/PUBMED, Cinahl e LILACS, e ocorreu no período de dezembro de 2019 a fevereiro de 2020.

Para identificação dos cuidados de enfermagem necessários para a administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais, foi inicialmente elaborado uma pergunta problema, de acordo com a estratégia PICO, na qual:

(P) População: paciente transplantado renal

(I) Interesse: administração de terapia medicamentosa - imunossupressores

(Co) Contexto: cuidado de enfermagem seguro

Que se deu da seguinte forma: Quais os cuidados de enfermagem necessários para realizar uma administração segura de imunossupressores aos pacientes transplantados renais?

A partir de então foi dado seguimento as buscas nas bases de dados, utilizando os seguintes termos e combinações: “*kidney transplantation*” AND “*immunosuppressive drugs*” AND “*nursing*”; “*immunosuppressive drugs*” AND “*nursing care*”; “transplante renal” AND “imunossupressores” AND “enfermagem” e “imunossupressores” AND “cuidados de enfermagem”.

Os nomes dos imunossupressores de interesse também foram incluídos como descritores a fim de identificar na literatura os principais cuidados a serem realizados na administração de cada um destes medicamentos. Assim, foram utilizados os seguintes termos e

combinações nas buscas seguintes: "*Kidney transplantation*" AND "*Immunosuppressive drugs*" AND "*Thymoglobulin*"; "*Kidney transplantation*" AND "*Immunosuppressive drugs*" AND "*mycophenolate*"; "*Kidney transplantation*" AND "*Immunosuppressive drugs*" AND "*Tacrolimus*".

Foram incluídos os estudos publicados entre os anos de 2009 a 2019, em português, inglês e espanhol. Sendo excluídos editoriais, carta ao editor, teses, dissertações.

Ademais foram utilizados, na busca de evidências adicionais, livros, bulas dos medicamentos selecionados e o PCDT do Ministério da Saúde, para administração de medicamentos imunossupressores (BRASIL, 2014). Para avaliar o nível de evidência científica utilizou-se como parâmetro a classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), conforme apresentada no quadro 1, onde o nível I equivale a evidência mais forte e o nível VII corresponde a evidência mais fraca.

Quadro 1: Classificação da força de evidência para questões clínicas de intervenção/tratamento ou diagnóstico/teste diagnóstico, segundo Melnyk e Fineout-Overholt (2011)

Questão Clínica	Força da evidência	Nível
Intervenção/tratamento ou diagnóstico/tese diagnóstico	Evidências de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos controlados randomizados ou relevantes	**I**
	Evidências obtidas em ensaios clínicos controlados randomizados e bem delineados	**II**
	Evidências obtidas de ensaios clínicos controlados bem delineados sem randomização	**III**
	Evidências obtidas de caso-controle e de coorte bem delineados	**IV**
	Evidências de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos	**V**
	Evidências de um único estudo descritivo ou qualitativo	**VI**
	Evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitê de especialistas.	**VII**

Fonte: Melnyk; Fineuout-Overholt (2011).

Com base na revisão de literatura realizada, evidenciou-se poucos estudos que relacionavam os cuidados de enfermagem e a administração de imunossupressores no transplante de órgãos, sendo esta uma das limitações do estudo. Por outro lado, foram encontrados uma grande quantidade de estudos que tiveram como foco os imunossupressores, evidenciando seu mecanismo de ação, suas interações medicamentosas dentre outros aspectos

relevantes para serem incluídos neste protocolo.

A definição das recomendações que foram incluídas no protocolo, deu-se a partir da experiência da autora junto ao paciente transplantado renal, com base em seus principais questionamentos e frente as necessidades mais constantes em sua prática diária.

5. PLANO DE IMPLEMENTAÇÃO DO PROTOCOLO

Sugere-se como plano de implementação, um treinamento de toda a equipe de enfermagem de centros transplantadores. Esta capacitação deve ser iniciada primeiramente nos serviços de transplante renal, podendo ser expandida para os demais setores dos centros que realizam o atendimento ao paciente transplantado renal, tais como clínicas cirúrgicas, clínica médica, centro cirúrgico, sala de recuperação pós anestésica e unidades de terapia intensiva.

Ressalta-se que em hospitais-escola esse processo de treinamento pode ser facilitado, principalmente naqueles que valorizam a adesão de recursos que visam a qualidade da assistência e segurança do paciente. Como barreira à implementação pode-se citar a não adesão ao uso do protocolo por alguns profissionais resistentes a mudanças.

O treinamento dos profissionais poderá ser realizado a partir da apresentação do protocolo a ser implementado. O mesmo é representado por um guia resumido, composto pelas recomendações, seguidas das evidências que lhe dão suporte, acompanhado de um fluxograma. Para cada medicamento imunossupressor, são apresentados um quadro e um fluxograma, com o objetivo de favorecer o seguimento das condutas sugeridas. Estes podem ser, posteriormente, disponibilizados para os setores do hospital e publicados nos canais de comunicação interna, tais como a *Intranet*.

Ressalta-se que a aplicação das recomendações não implicaria em recursos extras ou custos adicionais para os serviços de saúde. Poderá ser solicitado apenas que o serviço realize a liberação dos profissionais, de forma alternada, por pelo menos uma hora do seu turno de trabalho, para participar do treinamento.

6. REVISÃO DO PROTOCOLO

O protocolo será revisado e atualizado a cada dois anos a partir da sua implantação, podendo também ser alterado de forma imediata desde que surjam informações relevantes.

7. INDICADOR DE RESULTADOS

Até o momento não foi identificado um indicador de resultado específico que possa ser aplicado para detectar a eficácia do uso do protocolo, espera-se que com a implementação, possam ser levantados indicadores para avaliação das ações propostas.

8. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Não existe nenhum tipo de conflito de interesse por parte da autora.

9. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS

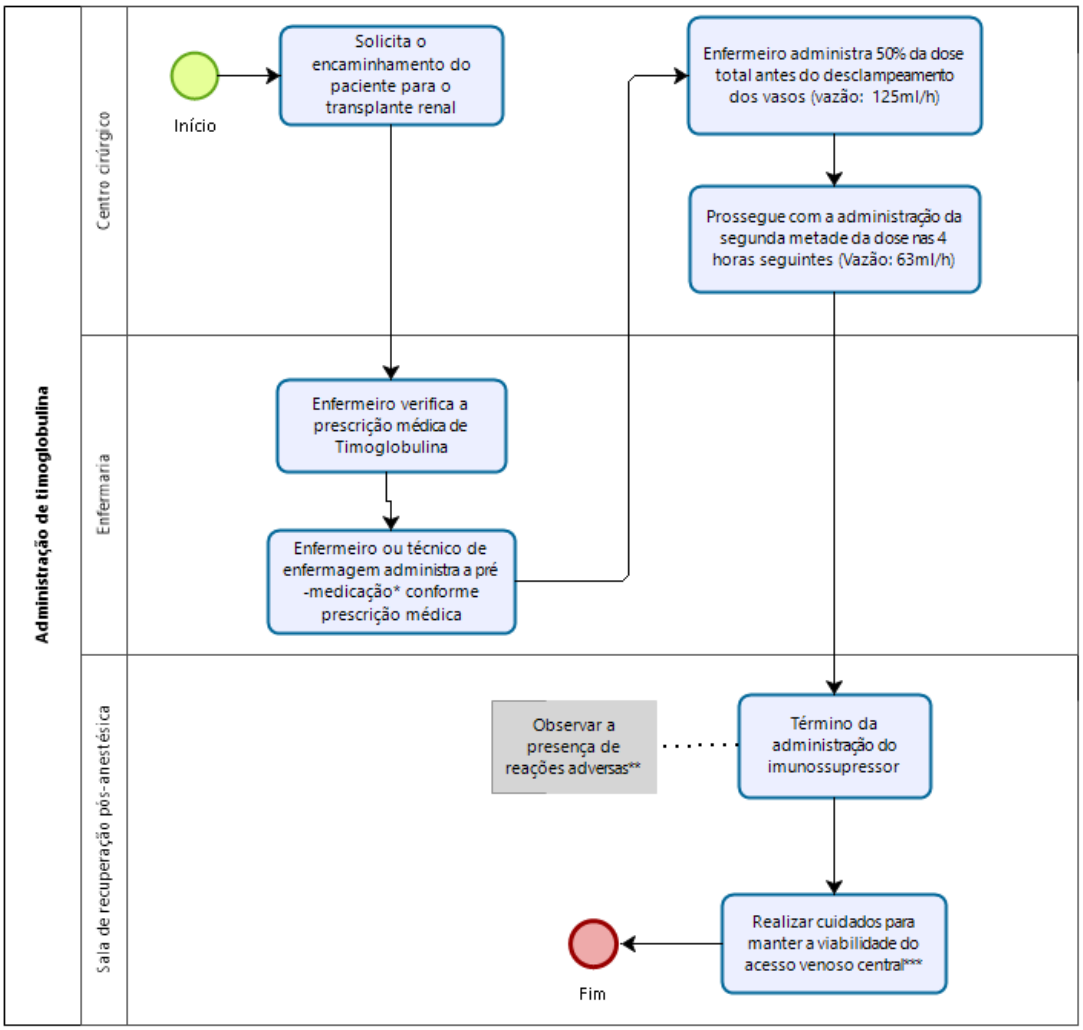
8.1 Recomendações e evidências para o uso de Imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos ou Timoglobulina como terapia de indução no transplante renal.

Imunossupressor: Imunoglobulina de coelho antitimócitos humanos ou Timoglobulina	
Apresentação: Pó liófilo injetável. Frasco-ampola com 25 mg de imunoglobulina antitimócito.	
Recomendação	**Evidência**
Primeira dose: A primeira dose de timoglobulina deve ser administrada antes da reperfusão do enxerto; Em centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, convencionou-se que 50% da dose de timoglobulina deve ser administrada antes da reperfusão do enxerto (HUWC, 2017).	Revisão sistemática (1) realizada com o objetivo de avaliar os estudos que utilizaram a Timoglobulina na indução e tratamento de rejeição em pacientes submetidos ao transplante renal, para oferecer recomendações para o seu uso, efetuou uma busca nos bancos de dados EMBASE, Lilacs e Medline, utilizando as palavras "Thymoglobuline", "randomizado" e "renal, e encontrou que, a primeira dose da Timoglobulina deve ser administrada antes da reperfusão do enxerto (CASTRO, *et al.*, 2015). **Nível de evidência**: I
Via de infusão: A timoglobulina deve ser infundida por via intravenosa de alto fluxo, preferencialmente uma veia central ou fístula arteriovenosa.	Revisão sistemática (1) encontrou cinco estudos que evidenciaram a via de infusão do fármaco, dos quais apenas um estudo, utilizou a via periférica, enquanto os demais utilizaram o cateter venoso central ou fístula arteriovenosa (CASTRO, *et al.*, 2015). **Nível de evidência:** I
Pré-medicação: Deve ser realizada profilaxia com metilprednisolona e anti-histamínico antes da administração das duas primeiras doses de timoglobulina, podendo ser acrescentado também um antipirético. Em centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, segundo protocolo interno	Estudo de revisão sistemática (2), realizada nas bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e Cochrane, utilizando os termos "kidney transplantation", "immunosuppression"", "immunosuppressive treatment", em 2012, originou um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de Imunossupressão no transplante renal, o qual identificou, entre outros aspectos gerais de imunossupressão, que devido as principais complicações que podem ser apresentadas pelo paciente, relacionadas ao

(HUWC, 2017) o uso dos seguintes medicamentos como pré-medicação que devem ser administrados por via oral 1 hora antes da infusão: paracetamol (500 – 750mg); Prometazina 25-50mg; e 250mg de Metilprednisolona por via endovenosa antes da primeira dose e 125mg antes da segunda e terceira doses, com 20mg de prednisona, administrada por via oral, antes da quarta dose.	uso da Timoglobulina, recomenda-se que seja realizado uma profilaxia com metilprednisolona e anti-hitamínico antes das duas primeiras doses do fármaco (BRASIL, 2014). **Nível de evidência:** I
Diluição: A Timoglobulina deve ser reconstituída em 5 ml de água para injeção e a seguir, ser diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% ou 5% de glicose.	Guia elaborado pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (3), com base em ampla consulta à literatura e bulas dos medicamentos, que tem como objetivo orientar os processos de prescrição, dispensação e administração de medicamentos injetáveis, recomenda que a timoglobulina seja reconstituída em 5ml de água para injetáveis e diluída em uma solução de infusão (solução de cloreto de sódio 0,9% ou 5% de glicose), para se obter um volume total de 500 ml, tendo o produto, validade de 24h em temperatura ambiente (EBSERH, 2019). **Nível de Evidência:** VI
Tempo de infusão: A Timoglobulina deve ser administrada por um período mínimo de quatro horas.	Estudo de revisão (4) acerca do uso da Globulina Antitimócita de Coelho (Timoglobulina) na prevenção e tratamento da rejeição aguda em aloenxertos renais, realizada a partir de busca em literatura médica usando MEDLINE e EMBASE, complementada por AdisBase (um banco de dados proprietário da Wolters Kluwer Health | Adis), assim como por informações bibliográficas incluindo dados não publicados, utilizando os termos "globulina antitimocítica", "timoglobulina" ou "ATG" e "rejeição de transplante renal", "prevenção de rejeição de transplante renal" ou "transplante renal", evidenciou que a timoglobulina deve ser administrada por um período mínimo de seis horas na primeira infusão e por pelo menos quatro horas nas doses subsequentes com o objetivo de reduzir o risco de reações adversas agudas associadas à infusão (DEEK; KEATING, 2009). **Nível de Evidência:** VI
Reações adversas: Devem ser observadas possíveis reações adversas durante o uso do medicamento.	Estudo de revisão sistemática (2), identificou, que as principais complicações relacionadas ao uso de timoglobulina são febre e sibilância respiratória durante a administração inicial. Aponta também que hipotensão arterial e reações anafiláticas podem ocorrer (BRASIL, 2014). **Nível de evidência:** I Estudo de revisão (5), realizado nas bases de dados MEDLINE, Cochrane, EMBASE, banco de dados de Resumos de Revisões de Efeitos (DARE), banco de dados

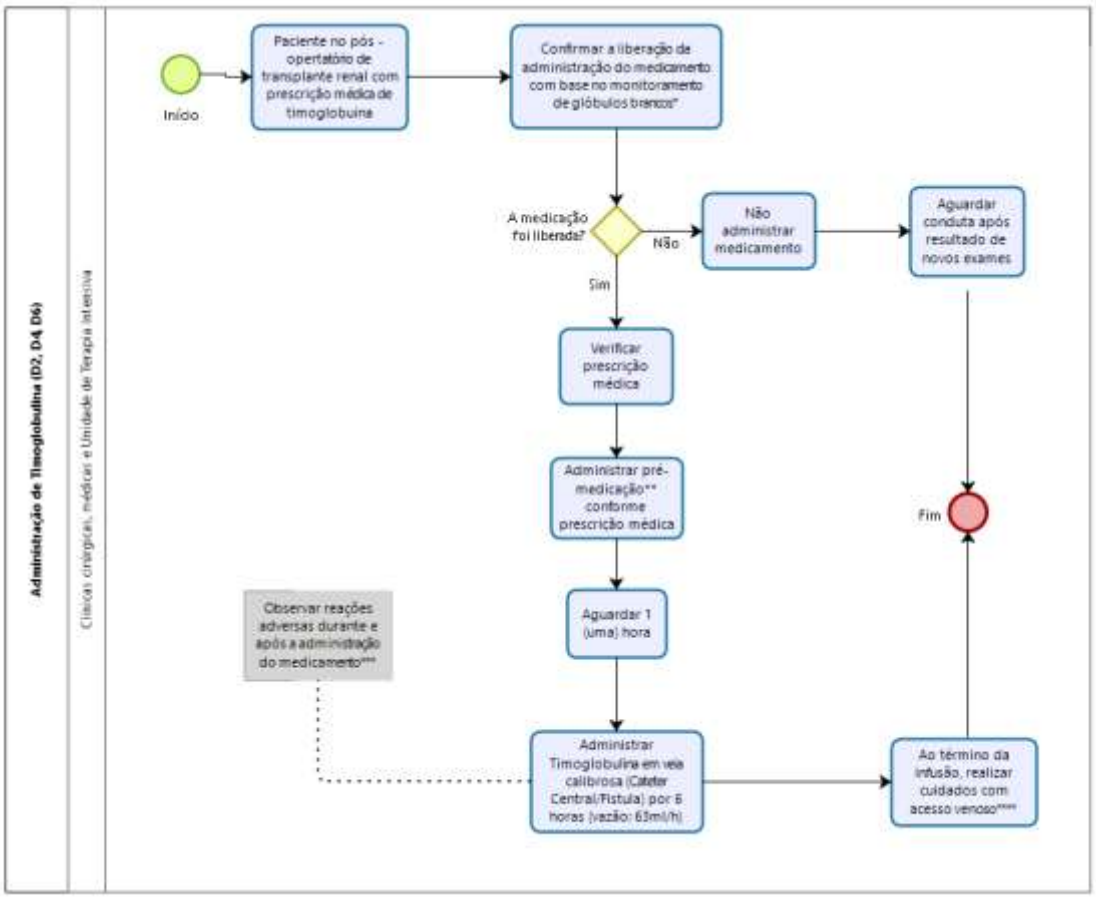
	Health Technology Assessment (HTA), que teve como objetivo construir um documento de revisão descritiva com base em evidências sobre o uso da timoglobulina no transplante renal, encontrou que a timoglobulina pode causar reações agudas e retardadas. A reação aguda pode se apresentar como síndrome de liberação das citocinas, caracterizada por anafilaxia, febre, calafrios, dispneia, náuseas, vômitos, diarreia, hipotensão ou hipertensão, mal-estar, erupção cutânea, e/ou dor de cabeça que geralmente podem ser gerenciadas interrompendo a infusão. A reação grave inclui disfunção cardiorrespiratória, hipotensão, edema pulmonar, infarto do miocárdio, taquicardia e raramente morte. As reações tardias geralmente se apresentam como doenças e infecções séricas. O estudo acrescenta que apesar dos efeitos adversos, a timoglobulina demonstrou ser segura em receptores de transplante renal quando administradas de forma planejada e monitorada (THIYAGARAJAN; PONNUSWAMY; BAGUL, 2013). **Nível de evidência**: I
Duração e frequência da administração: A timoglobulina deve ser administrada por um período de 4 a 6 dias de forma intermitente. Em centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, convencionou-se um regime intermitente de administração do medicamento, em dias alternados, comumente nos dias 0 e 2,4 e 6 após o transplante renal, conforme o monitoramento dos glóbulos brancos.	Revisão sistemática (1) evidenciou estudos randomizados que compararam diferentes números de dias de uso e diferentes tempos de infusão da droga. Entretanto recomendou o uso de 1 mg a 1,5mg de Thymoglobulina de 4 a 6 dias (CASTRO, *et al.*, 2015) **Nível de evidência:** I
Monitoramento, controle e ajuste de dose: A dose de Timoglobulina só poderá ser administrada após a realização do monitoramento dos glóbulos brancos, o qual é realizado por meio dos resultados de exames laboratoriais, que por sua vez devem ser coletados diariamente ou três vezes na semana, conforme rotina da instituição.	Revisão sistemática (1) recomenda que seja realizado a monitorização dos linfócitos, considerando a redução ou suspensão da droga quando a contagem for inferior a 100 céls/mm^3 (CASTRO, *et al.*, 2015). **Nível de evidência:** I Estudo de revisão (4), recomenda o monitoramento da contagem total de glóbulos brancos e plaquetas, afirmando que a dose de timoglobulina deve ser reduzida em pacientes que apresentarem uma contagem de glóbulos brancos de 2000 a 3000 células/mm^3 ou uma contagem de plaquetas de 50.000 a 75.000 células/mm^3. Refere ainda que deve ser considerado a interrupção da timoglobulina quando a contagem de glóbulos brancos for menor que 2000 células/mm^3 ou a contagem de plaquetas for menor que 50.000 células/mm^3 (DEEKS; KEATING, 2009). **Nível de Evidência: VI**

Figura 1 – Fluxograma para administração endovenosa da primeira dose de Timoglobulina (D0)



* De acordo com protocolo interno de centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, os seguintes medicamentos deverão ser utilizados como pré-medicação: paracetamol (500-750mg) e prometazina (25-50mg) administrados por via oral 1 hora antes da infusão; Metilprednisolona 250mg administrado por via endovenosa antes da primeira dose e 125mg antes da segunda e terceira doses, com 20mg de prednisona, administrada por via oral, antes da quarta dose (HUWC, 2017).
** Principais reações adversas: febre e sibilância respiratória durante a administração inicial, erupção cutânea, leucopenia e trombocitopenia, podendo ocorrer também hipotensão arterial e reações anafiláticas (BRASIL, 2014).
*** Cuidados para manutenção do cateter venoso central: desinfecção das conexões, conectores, valvulados e ports de adição de medicamentos com solução antisséptica a base de álcool, com movimentos aplicados, de 5 a 15 segundos, avaliação do sítio de inserção dos cateteres pelo menos uma vez ao dia, por meio de inspeção visual e palpação sobre o curativo intacto. A troca do curativo deve ser realizada com gaze e fita adesiva a cada 48h ou a cada sete dias caso seja utilizado cobertura estéril transparente, devendo ainda ser trocado a qualquer momento caso esteja suja, solta ou úmida (BRASIL, 2017).

Figura 2 – Fluxograma para administração endovenosa das demais doses de Timoglobulina (D2,4,6)



*Os ajustes da dose de timoglobulina serão necessários caso seja detectada uma depleção excessiva de leucócitos. A dose deve ser reduzida pela metade se a contagem de glóbulos brancos cair para 2000-3000 / mm^3, com possível descontinuação da timoglobulina se a contagem cair abaixo de 2000 / mm^3 (DEEKS; KEATING, 2009).

** De acordo com protocolo interno de centro transplantador, localizado em Fortaleza-CE, os seguintes medicamentos deverão ser utilizados como pré-medicação: paracetamol (500-750mg) e Prometazina (25-50mg) administrados por via oral 1 hora antes da infusão; Metilprednisolona 250mg administrado por via endovenosa antes da primeira dose e 125mg antes da segunda e terceira doses, com 20mg de prednisona antes da quarta dose (HUWC, 2017).

*** Principais reações adversas: febre e sibilância respiratória durante a administração inicial, erupção cutânea, leucopenia e trombocitopenia, podendo ocorrer também hipotensão arterial e reações anafiláticas (BRASIL, 2014).

**** Cuidados para manutenção do cateter venoso central: desinfecção das conexões, conectores, valvulados e ports de adição de medicamentos com solução antisséptica a base de álcool, com movimentos aplicados, de 5 a 15 segundos, avaliação do sítio de inserção dos cateteres pelo menos uma vez ao dia, por meio de inspeção visual e palpação sobre o curativo intacto. A troca do curativo deve ser realizada com gaze e fita adesiva a cada 48h ou a cada sete dias caso seja utilizado cobertura estéril transparente, devendo ainda ser trocado a qualquer momento caso esteja suja, solta ou úmida (BRASIL, 2017).

8.2 Recomendações e evidências para o uso de tacrolimo como terapia de manutenção no transplante renal.

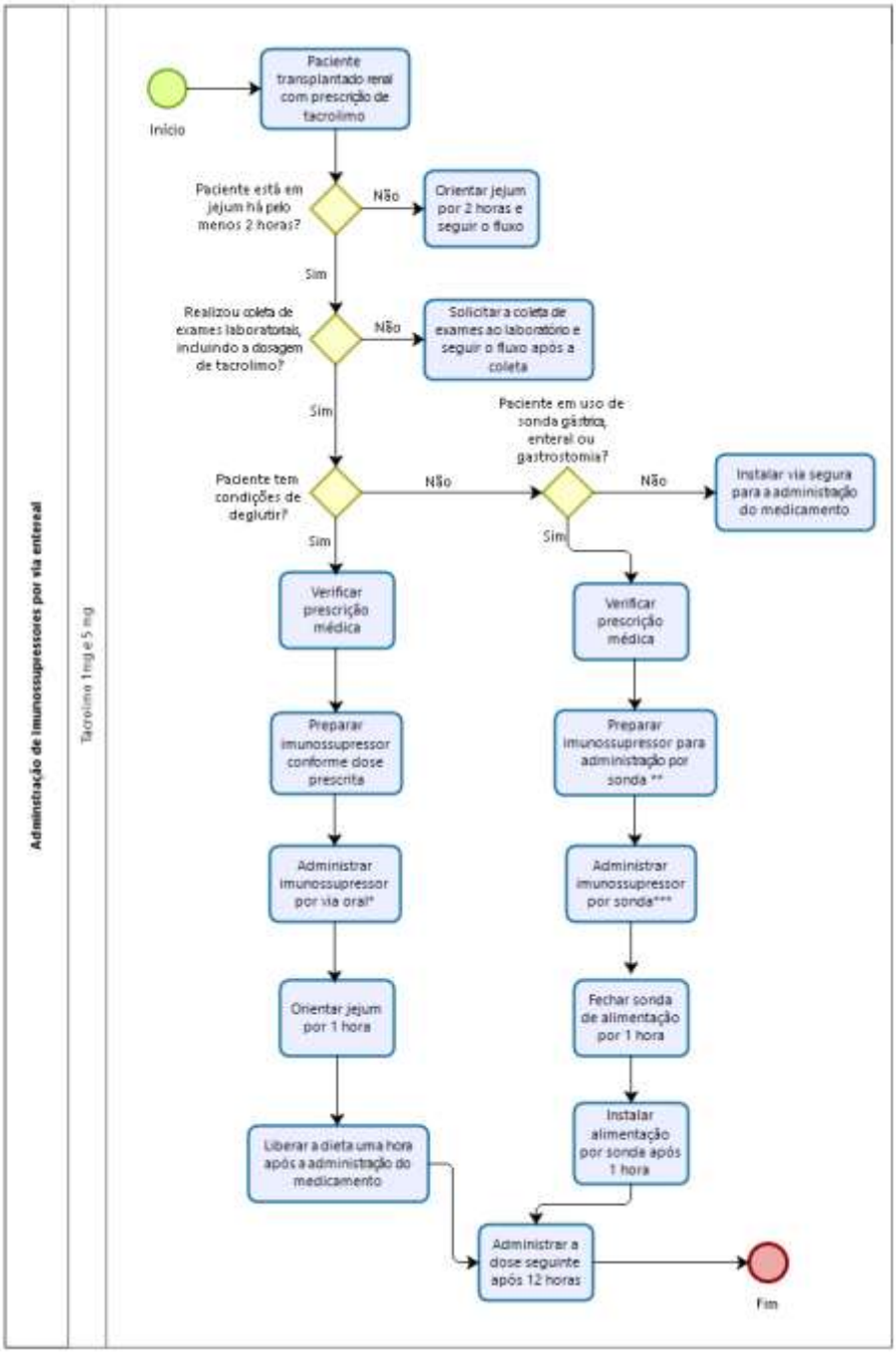
Imunossupressor: Tacrolimo ou Prograf ou FK506	
Apresentação: cápsulas de 1mg e 5mg	
Recomendação	**Evidência**
Dose diária: O tacrolimo deve ser administrado em duas doses, diariamente,	Estudo de revisão (6) realizado com o objetivo de fornecer aos enfermeiros uma visão detalhada acerca

com intervalo de 12 horas.	da farmacologia, efeitos colaterais, interações medicamentosas e parâmetros de monitoramento dos medicamentos imunossupressores mais utilizados no pós-transplante, aponta que o tacrolimo deve ser administrado duas vezes ao dia, com um intervalo de 12 horas entre as doses e não apenas duas vezes ao dia (JASIAK; PARK, 2016.) **Nível de evidência: VI**
Interação com alimentos: O tacrolimo deve ser administrado longe das refeições. Para conseguir uma máxima absorção do medicamento, as cápsulas de tacrolimo devem ser oferecidas com líquido (de preferência água), devendo o paciente estar com o estômago vazio, ou, pelo menos, uma hora antes das refeições ou de duas a três horas após as refeições (TACROLIMO, 2015).	Estudo que apresenta uma visão geral acerca dos medicamentos mais comumente prescritos pela equipe de transplante renal (7)**,** refere que a ingestão de alimentos pode reduzir a extensão e a taxa de absorção do tacrolimo (ASHLEY, 2009). **Nível de evidência: VI** Estudo de revisão (8) que aborda a variabilidade intra-paciente na farmacocinética do tacrolimo**,** afirma que a absorção oral de tacrolimo depende do teor de gordura dos alimentos consumidos e do tempo de ingestão. Apresenta ainda que a ingestão de alimentos juntamente com o tacrolimo reduz de forma significativa a sua biodisponibilidade, reduzindo a absorção em comparação ao estado de jejum (SHUKER; VAN GELDER; HESSELINK, 2015). **Nível de evidência: VI**
Interação com toranja (grapefruit): Não deve ser ingerido toranja ou beber o suco dessa fruta em combinação com tacrolimo.	Relato de caso (9) de uma paciente chinesa com alteração dos níveis séricos de tacrolimo em determinado dia do tratamento, evidenciou relação entre o aumento do nível do medicamento com a ingestão de toranja. Descreve que o mecanismo provável para a interação droga-alimento é que a toranja inibe a atividade da enzima CYP3A4 (responsável por metabolizar o tacrolimo), resultando em metabolismo diminuído e maior biodisponibilidade do tacrolimo, aumentando assim a sua concentração sanguínea (ZHAY, *et al*. 2019). **Nível de Evidência: VI** Estudo de revisão (8)**,** relata que o suco de toranja inibe a atividade do CYP3A e ABCB1, assim como também regula a expressão da proteína CYP3A4 na parede intestinal, causando um aumento da exposição ao tacrolimo (SHUKER; VAN GELDER; HESSELINK, 2015). **Nível de evidência: VI**
Administração por sonda nasoenteral: O tacrolimo pode ser administrado por sonda nasoenteral.	Revisão integrativa (10) realizada por meio de busca nos bancos de dados PubMed, LILACS, SciELO, Cochrane e Google Scholar, com o objetivo de

Nos casos em que o paciente não tiver condições de deglutir o medicamento, pode ser realizada a administração do conteúdo da cápsula em suspensão em água, por sonda nasogástrica, conforme procedimento detalhado a seguir (WHITE, 2015): 1.Suspenda a dieta enteral; 2.Lave a sonda nasoenteral com o volume recomendado de água (sugere-se observar POP da instituição); 3.Aguarde duas horas; 4.Abra as cápsulas e esvazie o seu conteúdo em um recipiente adequado (seringa dosadora) e o misture com água. 5.Administre o conteúdo da seringa dosadora imediatamente pela sonda nasoenteral; 6.Lave a sonda nasoenteral com o volume recomendado de água (sugere-se observar POP da instituição); 7.Aguarde uma hora antes de reiniciar a dieta enteral.	investigar as evidências disponíveis sobre o uso de medicamentos imunossupressores por meio de sonda enteral, com foco na técnica de administração, eficácia e segurança do tratamento, aponta que no Brasil, o tacrolimo está disponível como cápsula e solução injetável, sendo a primeira apresentação a mais utilizada no país. Relata que quando é necessária a administração desse medicamento por meio de um tubo de alimentação enteral, o fabricante e a literatura recomendam a dispersão do conteúdo em água e administração imediata. Recomenda ainda que o preparo deste medicamento deve ser realizando utilizando equipamentos de proteção individual (EPI's) devido ao risco de exposição do profissional. Indica que o conteúdo da cápsula deve ser disperso em 15ml de água potável e a alimentação enteral seja interrompida uma hora antes e após a administração do medicamento, a fim de evitar interação com a alimentação enteral (E SILVA, *et al.* 2019). **Nível de evidência: VI**
Incompatibilidade com cloreto de polivinil (PVC): O tacrolimo não é compatível com PVC. Tubos, seringas e outros equipamentos usados para preparar ou administrar a suspensão do conteúdo das cápsulas de tacrolimo não deve conter PVC em sua composição.	Revisão integrativa (10), aponta que deve ser evitado o uso de materiais com cloreto de polivinil (PVC) durante a composição ou administração do tacrolimo, visto que o PVC adsorve o tacrolimo, causando uma diminuição na biodisponibilidade do mesmo (E SILVA, *et al.* 2019). **Nível de evidência: VI**
Monitoramento, controle e ajuste da dose: Os níveis sanguíneos de tacrolimo devem ser monitorados de forma frequente devido a seu estreito índice terapêutico.	Estudo de revisão (6), aponta que os níveis de tacrolimus no sangue, devem ser verificados 12 horas após a tomada da dose noturna, por meio de exames laboratoriais, devendo o paciente ingerir o medicamento somente após a coleta do sangue (JASIAK; PARK, 2016.) **Nível de evidência: VI** Estudo (7) que apresenta uma visão geral acerca dos medicamentos mais comumente prescritos pela equipe de transplante renal, acrescenta que seja solicitado aos pacientes que não façam a ingestão da dose matinal do tacrolimo antes de realizarem a coleta de sangue nas consultas clínicas (ASHLEY, 2009). **Nível de evidência: VI** Estudo de revisão sistemática (2), refere que a dose do tacrolimo deve ser ajustada para manter o nível sérico

	em torno de 10ng/ml nos primeiros seis meses pós transplante e entre 3 a 8 ng/ml após este período. Recomenda ainda que o nível sérico deve ser dosado com intervalo semanal nos primeiros três meses, mensal no primeiro ano e após a cada dois a três meses nas datas das revisões clínicas, reforçando que a coleta de sangue precisa ser realizada 12 horas após a última administração do medicamento, em jejum (BRASIL, 2014). **Nível de evidência:** I
Interações medicamentosas: Recomenda-se atenção para a interação medicamentosa entre o tacrolimo e as drogas que são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450).	Estudo (7) apresenta que o tacrolimo é metabolizado pelo grupo de isoenzimas do citocromo P450 3A4 fonte importante de interações medicamentosas adversas uma vez que alterações na atividade da enzima podem afetar o metabolismo e a liberação de vários medicamentos. Medicamentos como eritromicina, fluconazol ou diltiazem inibem o metabolismo mediado pelo citocromo elevando os níveis sanguíneos de tacrolimo, ocasionando toxicidade, sendo necessário uma redução da dose do imunossupressor. Por outro lado, medicamentos como fenitoína ou rifampicina são indutores do citocromo, favorecendo uma metabolização mais rápida do imunossupressor que o habitual, levando a baixos níveis sanguíneos e ao risco de rejeição. Nesses casos, a dose de tacrolimus precisará ser aumentada para compensar os efeitos do indutor de enzimas. Assim, se os indutores ou inibidores enzimáticos não puderem ser evitados, o nível do imunossupressor deverá ser monitorado e ajustado adequadamente (ASHLEY, 2009). **Nível de evidência: VI** Relato de caso de um paciente em uso de antirretroviral e tacrolimo (13), que apresentou nível muito alto do imunossupressor, relatou as principais interações medicamentosas que podem elevar ou reduzir o nível de tacrolimo. Dentre os medicamentos que podem aumentar o nível de tacrolimo destacam-se: diltiazem, verapamil, antifúngicos (a maioria dos derivados de azóis), antibióticos macrolídeos (claritromicina e eritromicina), medicamentos para o HIV (inibidores da protease). Por outro lado, os medicamentos que podem diminuir o nível de tacrolimo são: rifampicina, rifabutina, fenitoína, barbiturato, naficilina, ciprofloxacina, imipenem (HAROON; SINGH, BHAT, 2016). **Nível de evidência: VI**

Figura 3 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Tacrolimo 1mg e 5mg)



*Ver POP da instituição para administração de medicamentos por via oral

**Nos casos em que o paciente não tiver condições de deglutir o tacrolimo, pode ser realizada a administração do conteúdo da cápsula em suspensão em água, por intubação nasogástrica, conforme procedimento detalhado a seguir (WHITE, 2015):

1.Suspenda a dieta enteral;

2.Lave a sonda nasoenteral com o volume recomendado de água (Ver POP para administração de medicamentos por sonda enteral);

3.Aguarde duas horas;

4.Abra as cápsulas e esvazie o seu conteúdo em um recipiente adequado (seringa dosadora) e o misture com

água.
5.Administre o conteúdo da seringa dosadora imediatamente pela sonda nasoenteral;
6.Lave a sonda nasoenteral com o volume recomendado de água (Ver POP para administração de medicamentos por sonda enteral);
7.Aguarde uma hora antes de reiniciar a dieta enteral.
*** Ver POP da instituição para administração de medicamentos por sonda enteral

8.3 Recomendações e evidências para o uso de Micofenolato de Mofetila e Micofenolato de Sódio como terapia de manutenção no transplante renal.

Imunossupressor: Micofenolato de Mofetila e Micofenolato de Sódio	
Apresentação: Micofenolato de mofetila: comprimido revestido de 500mg; Micofenolato de sódio: comprimidos resistentes de liberação prolongada de 180mg e 360mg.	
Recomendações	**Evidências**
***Dose diária**:* O micofenolato de mofetila ou o micofenolato de sódio devem ser administrados a cada 12 horas ou duas vezes ao dia, conforme prescrição médica.	Estudo de revisão (14) que realiza a análise de medicamentos imunossupressores, suas ações e efeitos colaterais significativos, discute questões de gestão clínica da imunossupressão e descreve direções futuras para o desenvolvimento de medicamentos imunossupressores, retrata que a meia-vida de eliminação do micofenolato de mofetila e de sódio é de aproximadamente 12 horas e os dois medicamentos geralmente são tomados duas vezes ao dia (COLANERI, 2014). Nível de evidência: VI Estudo de revisão sistemática (2), recomenda as seguintes doses diárias: -**Micofenolato de mofetila**: 1000 mg, duas vezes ao dia. -**Micofenolato de sódio**: 720 mg, duas vezes ao dia (BRASIL, 2014) **Nível de Evidência: I**
Equivalência entre micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio: O micofenolato de mofetila 1000 mg é terapeuticamente equivalente ao micofenolato de sódio 720 mg (JASIAK; PARK, 2016). Asism, poderá haver a substituição de um medicamento por outro, caso seja necessário.	Estudo de revisão (15) que realizou a análise da história do micofenolato de mofetila comparou com a azatioprina e com o micofenolato de sódio, abordou acerca da dose ideal do medicamento, a necessidade do monitoramento e os riscos e benefícios da substituição por um medicamento genérico, com foco na prevenção de rejeição após o transplante renal. Aponta que o micofenolato de mofetila e o micofenolato de sódio são terapeuticamente equivalentes, com base em dois ensaios clínicos que demonstrou que o micofenolato de sódio em uma dose de 720 mg duas vezes ao dia e o micofenolato de mofetila 1000 mg duas vezes ao dia apresentou perfis similares de eficácia e segurança. Aborda ainda que a principal diferença entre as duas formulações está no seu perfil farmacocinético, onde o micofenolato de sódio é absorvido mais lentamente que o micofenolato de

	mofetila, devido ao seu revestimento entérico e o tempo até atingir a concentração máxima e mais variável (GELDER; HESSELINK, 2015). **Nível de Evidência: VI**
Monitoramento, controle e ajuste da dose: o monitoramento em nível de medicamento não é obrigatório. (JASIAK; PARK, 2016). No entanto, recomenda-se realizar hemograma em intervalos definidos a critério médico para eventuais ajustes da dose (BRASIL, 2014).	Estudo de revisão (15), evidenciou que o monitoramento terapêutico da droga é um tópico bastante debatido e que alguns centos transplantadores realizam regularmente enquanto outros nunca executaram essa medição. Apresenta ainda que se a dose de micofenolato não for guiada pelas concentrações do medicamento, poderá ser ajustada com base nos efeitos colaterais ou com base em um protocolo de redução gradual (GELDER; HESSELINK, 2015). **Nível de Evidência: VI** Estudo de coorte prospectivo (16), que realizou uma comparação entre os perfis farmacocinéticos da forma genérica e original do micofenolato de mofetila em pacientes transplantados renais tailandeses referiu que o monitoramento do nível terapêutico do micofenolato de mofetila não é recomendado para todos os pacientes, visto que este medicamento possui ampla janela terapêutica, mas quando necessário, sugere-se avaliar a àrea sob a curva (AUC) de 0 a 12 horas (AUC0-12) de ácido micofenólico (MPA), a qual foi comprovada estar associada ao resultado do aloenxerto. Entretanto, a avaliação da MPA AUC0-12 em contextos clínicos é sofisticada e o uso de modelos abreviados para prever a MPA AUC0-12 é mais viável (LARPPARISUTH, *et al.*, 2019). **Nível de Evidência: IV** Estudo retrospectivo (17) realizado com o objetivo de avaliar o impacto de níveis adequados de MPA na incidência de episódios agudos de rejeição em uma coorte de receptores de transplante renal, refere que a eficácia do micofenolato pode melhorar ao ajustar a dose com base nas suas concentrações plasmáticas, sendo adotada uma janela de destino para exposição ao MPA (área sob os valores da curva [AUC]) entre 30 e 60 mg / L / h). No entanto, a medição rotineira da AUC é impraticável na prática clínica e teria um custo proibitivo (SÁNCHEZ-FRUCTUOSO, *et al.* 2009). **Nível de Evidência: IV**
Reações Adversas: Devem ser observadas possíveis reações adversas durante o uso do	Estudo de revisão (6), aponta que os efeitos adversos visíveis de ambos os derivados do MPA são a

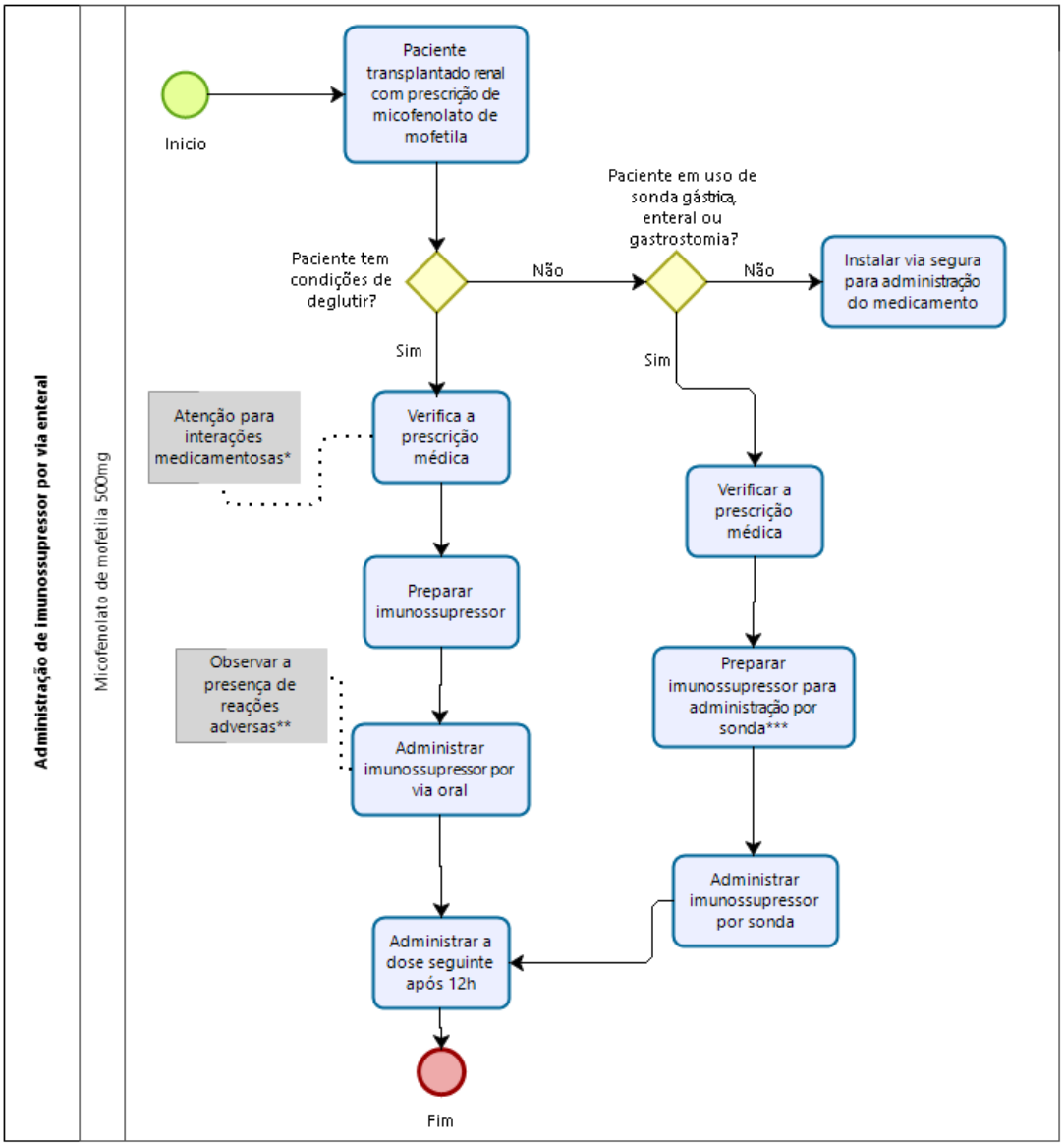
medicamento, atentando para as reduções das doses, alteração para o medicamento equivalente ou descontinuação, conforme prescrição médica.	angústia gastrointestinal, como diarreia e pancitopenia, baixa contagem de células sanguíneas, náuseas, vômitos e diarréia (JASIAK; PARK, 2016). **Nível de evidência: VI** Estudo de coorte retrospectivo (18) realizado no Brasil, com o objetivo de avaliar a tolerabilidade do micofenolato em receptores de transplante renal que recebem tacrolimo e prednisona, encontrou que os eventos adversos com maior incidência foram diarréia, infecção por citomegalovírus (CMV) e leucopenia. Sendo o sistema gastrointestinal, infecção e o sistema hematológico responsáveis pela maioria das alterações de dose do medicamento (HIRAMOTO, *et al.*, 2018). **Nível de Evidência: IV** Estudo de revisão (19) que aborda a interação entre agentes imunossupressores e distúrbios gastrointestinais aponta que os pacientes em uso de micofenolato de mofetila freqüentemente experimentam náusea, vômito, azia, dispepsia, anorexia e especialmente diarréia. Os sintomas geralmente desaparecem após uma redução da dose, uma interrupção temporária ou uma descontinuação completa do imunossupressor. Considera como alternativa útil para alguns pacientes que sofrem de sintomas gastrointestinais relacionados ao micofenolato de mofetila é utilizar a formulação entérica de MPA, o micofenolato de sódio, o qual foi desenvolvido com a perspectiva de reduzir a incidência de eventos adversos gastrointestinais (TIELEMANS, *et al.*, 2019). **Nível de Evidência: VI** Estudo de revisão (15), abordou acerca da dose ideal do medicamento, a necessidade do monitoramento e os riscos e benefícios da substituição por um medicamento genérico, com foco na prevenção de rejeição após o transplante renal e demonstrou que os efeitos colaterais gastrointestinais e hematológicos costumam responder bem as reduções de dose e são totalmente reversíveis (GELDER; HESSELINK, 2015). **Nível de Evidência: VI** Estudo prospectivo, multicêntrico, não randomizado (20), em pacientes transplantados renais adultos, desenvolvido para investigar a gravidade dos sintomas gastrointestinais após a conversão do

	micofenolato de mofetila para o micofenolato de sódio estabelece que esta conversão reduz as complicações gastrointestinais, o desconforto físico e mantem a qualidade de vida em receptores de enxerto renal (REINKE, et. al, 2011). Nível de Evidência: III
***Interações medicamentosas*:** Não administrar os derivados de ácido micofenólico juntamente com antiácidos.	Estudo de revisão (6), ressalta que os derivados de MPA não devem ser administrados ao mesmo tempo que antiácidos contendo alumínio ou magnésio, devendo ter um intervalo de 2 horas para a administração, devido à diminuição dos níveis séricos de MPA (JASIAK; PARK, 2016). **Nível de evidência: VI**
Administração por sonda nasoenteral: O micofenolato de mofetila pode ser administrado em suspensão por meio de uma sonda de alimentação enquanto o micofenolato de sódio não deve ser macerado, e, portanto, não deve ser administrado via sonda.	Estudo de revisão (19) destaca que o micofenolato de mofetila pode ser administrado em uma formulação em suspensão através de um tubo de alimentação, enquanto os comprimidos de micofenolato de sódio não devem ser triturados antes da ingestão para manter a integridade do revestimento entérico, logo não são adequados para administração por sondas (TIELEMANS, *et al.*, 2019). **Nível de Evidência: VI** Revisão integrativa (10) revela que a substituição do micofenolato de sódio por micofenolato de mofetila pode ser considerada quando for necessário administrar a medicação por meio de sonda enteral, tendo em vista que após macerar o comprimido com revestimento entérico, este não se dispersaria bem, possivelmente gerando uma obstrução na sonda, ocasionando uma redução da biodisponibilidade do medicamento ativo e consequentemente levando a uma imunossupressão ineficaz (E SILVA, *et al.* 2019). **Nível de evidência: VI**
Risco ocupacional: Equipamentos de proteção individual (EPI's), devem ser utilizados durante a manipulação deste medicamento devido ao risco de exposição do profissional.	Revisão integrativa (10) aborda que a exposição a esses medicamentos aumenta o risco de neoplasias e problemas reprodutivos, principalmente em mulheres grávidas ou em idade fértil, dessa forma, é desejável realizar uma técnica de administração que minimize a exposição e o risco ocupacional. Sugere como alternativa para a dissolução / dispersão de comprimidos, o uso de uma seringa para uso oral, pois fornece um sistema fechado que evita o contato direto do medicamento com o profissional e a disseminação de partículas do medicamento no ar (E SILVA, *et al.* 2019).

	Nível de evidência: VI

Obs.: De acordo com a bula do micofenolato de sódio, este deve ser administrado com estômago vazio, uma hora antes ou duas horas após a ingestão do alimento, no entanto não foi encontrado nesta revisão, estudo que amparasse esta recomendação (MICOFENOLATO DE SÓDIO, 2019)

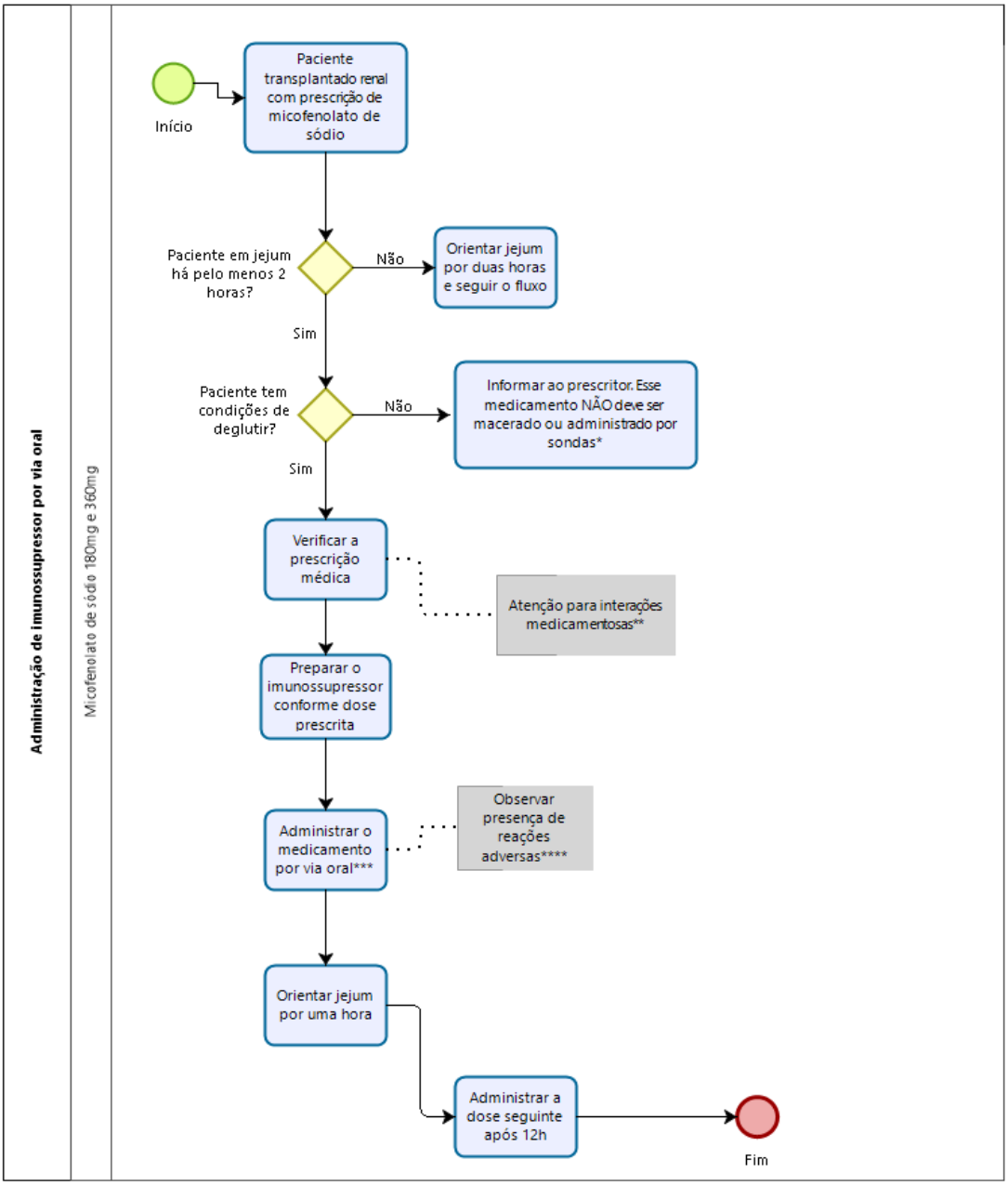
Figura 4 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Micofenolato de mofetila 500mg).



*Os derivados do ácido micofenólico (MPA) não devem ser administrados ao mesmo tempo que antiácidos contendo alumínio ou magnésio devendo ter um intervalo de 2 horas para a administração, devido à diminuição dos níveis séricos de MPA.
**Os pacientes em uso de micofenolato de mofetila freqüentemente experimentam náusea, vômito, azia, dispepsia, anorexia e especialmente diarréia.
*** Ver POP da instituição para administração de medicamentos por sonda enteral. Atenção para o cuidado

durante a manipulação devido aos riscos ocupacionais.

Figura 5 – Fluxograma para administração de imunossupressores por via enteral (Micofenolato de sódio 180mg e 360mg).



*Os comprimidos de micofenolato de sódio não devem ser triturados antes da ingestão para manter a integridade do revestimento entérico, logo não são adequados para administração por sondas.
**Os derivados do ácido micofenólico (MPA) não devem ser administrados ao mesmo tempo que antiácidos contendo alumínio ou magnésio devendo ter um intervalo de 2 horas para a administração, devido à diminuição dos níveis séricos de MPA
***Ver POP da instituição para administração de medicamentos por via oral
****As reações adversos dos derivados do MPA são a angústia gastrointestinal, como diarreia e pancitopenia, baixa contagem de células sanguíneas, náuseas, vômitos e diarréia.

REFERÊNCIAS:

ASHLEY, C. Drugs commonly used for kidney transplantation. **Journal of Renal Nursing**, v.1, n. 2, p. 86-92, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da imunossupressão no transplante renal. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 ago. 2014. p. 26.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Brasília: Anvisa, 2017.

CASTRO, M.C.R. *et al.* Guia prático para usar Thymoglobuline ^{R} (globulina antitimócito) em transplante renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.37, n.2, p.228-240, 2015.

COLANERI, J. An overview of transplant immunosuppression – History, principles, and current practices in kidney transplantation. **Nephrology Nursing Journal**, v.41, n.6, p. 549-560, 2014.

DEEKS, E.D.; KEATING, G.M. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®: a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection.). **Drugs**, v. 69, n. 11, p. 1483-1512, 2009.

E SILVA, R.M. *et al.* Immunosuppressives and enteral feeding tubes: an integrative review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, 2019.

EMBRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSERH). **Guia para o preparo de medicamentos injetáveis. Setor Farmácia Hospitalar.** Florianópolis: Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, 2019.41 p.

HAROON, N.; SINGH, A.; BHAT, Z.Y. Tacrolimus toxicity with minimal clinical manifestations: A case report and literature review. **American journal of therapeutics**, v. 23, n. 2, p. e631-e634, 2016.

HIRAMOTO, L.L. *et al.* Tolerability of mycophenolate sodium in renal transplant recipients. **International journal of clinical pharmacy**, v. 40, n. 6, p. 1548-1558, 2018.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC). **Protocolo imunossupressor do Tx Renal** – HUWC. Fortaleza, 2017.111p.

JASIAK, N. M.; & PARK, J. M. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation. **Critical Care Nursing Quartely**, v.39, n.3, p. 227-240, 2016.

JOUVE, T. *et al.* Tailoring tacrolimus therapy in kidney transplantation. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 11, n. 6, p. 581-588, 2018.

LARPPARISUTH, N. *et al.* A Study of the Pharmacokinetic Comparison between the Generic and Original Form of Mycophenolate Mofetil Among Thai Renal Transplant

Patients. **Transplantation proceedings**. Elsevier, p. 2629-2632, 2019.

MELNYK, B.M., FINEOUT-OVERHOLT, E. Defender a prática baseada em evidências e cultivar um espírito de investigação. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt. **Prática baseada em evidências em enfermagem e saúde. Um guia para as melhores práticas.** Filadélfia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; p.3-24, 2011.

REINKE, P. *et al.* Reduction of gastrointestinal complications in renal graft recipients after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. **Transplantation proceedings**. Elsevier, p. 1641-1646, 2011.

SANCHEZ-FRUCTUOSO, A. I. *et al.* Inadequate mycophenolic acid exposure and acute rejection in kidney transplantation. **Transplantation proceedings**. Elsevier, p. 2104-2105, 2009.

SHUKER, N.; VAN GELDER, T.; HESSELINK, D.A. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. **Transplantation Reviews**, v. 29, n. 2, p. 78-84, 2015.

SOARES, F.S. **Proposta de protocolo de enfermagem: assistência na administração da pulsoterapia.** 2014. 98f. Trabalho de conclusão de curso - Especialização. Belém, 2014.

TACROLIMO: cápsula. Farmacêutico responsável: M.G.P.L. Silva. São Paulo: EMS, 2015. Bula de Remédio.

MICOFENOLATO DE SÓDIO: Comprimidos revestidos de liberação retardada (gastrorresistentes). Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim. São Paulo: Accord Farmacêutica Ltda., 2019. Bula de Remédio.

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

THIYAGARAJAN, U.M.; PONNUSWAMY, A.; BAGUL, A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. **American journal of nephrology**, v. 37, n. 6, p. 586-601, 2013.

VAN GELDER, T.; HESSELINK, D. A. Mycophenolate revisited. **Transplant International**, v. 28, n. 5, p. 508-515, 2015.

WHITE, R.; BRADNAM, V. **Handbook of drug administration via enteral feeding tubes.** 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2015

ZHAY, X. *et al.* Marked change in blood tacrolimus concentration levels due to grapefruit in a renal transplant patient. **Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics**, v.44, n.5, p. 819-822, 2019.

APÊNDICE B - CARTA-CONVITE AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CUIDADOS CLÍNICOS EM ENFERMAGEM E SAÚDE (PPCCLIS) – MESTRADO

CARTA CONVITE AOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Eu, Samla Sena da Silva Souza, Enfermeira, aluna do Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde (Mestrado), da Universidade Estadual do Ceará, venho convidá-lo a participar como avaliador de um protocolo que estou desenvolvendo em dissertação de mestrado, sob orientação da Prof.ª. Drª. Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho. Trata-se de um protocolo para administração segura de imunossupressores em pacientes transplantados renais com destino a equipe de enfermagem, que tem como objetivo uniformizar o processo de administração desse tipo de medicamento promovendo uma maior segura do paciente.

Certa de contar com sua valorosa contribuição, desde já gradeço.

Atenciosamente,

Samla Sena da Silva Souza

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO – JUÍZES ESPECIALISTAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDEO (TCLE)

Caro (a) Senhor (a):

Eu, SAMLA SENA DA SILVA SOUZA, enfermeira, sou aluna do Programa de Pós-graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde – Mestrado, da Universidade Estadual do Ceará (UECE). Estou convidando-o a participar de um estudo que será desenvolvido sob minha responsabilidade e de minha orientadora Prof.ª. Drª. RHANNA EMANUELA FONTENELE LIMA DE CARVALHO. Nesse estudo pretendo elaborar e validar um protocolo direcionado a enfermeiros e técnicos de enfermagem para administração de imunossupressores em pacientes transplantados renais, com o objetivo de uniformizar o processo de administração desse tipo de medicamento promovendo uma maior segurança do paciente.

Os participantes serão profissionais com experiência na temática desenvolvida no protocolo. Caso concorde em participar do estudo, solicito que faça a leitura do protocolo e preencha o instrumento de avaliação, os quais deverão posteriormente, ser encaminhados a pesquisadora via internet ou pessoalmente, segundo melhor lhe convier.

Sua participação ocorrerá mediante sua livre aceitação após leitura, compreensão e aceitação deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados da pesquisa a qual você está sendo convidado a participar, serão coletados do seguinte modo: O(A) senhor(a) receberá por e-mail ou pessoalmente um kit contendo, o protocolo a ser validado e um instrumento para ser preenchido, a partir da análise do protocolo. Com isso precisamos que o senhor(a) realize a leitura do protocolo e em seguida responda às perguntas contidas no instrumento, com base em sua avaliação. A primeira parte do instrumento contém instruções para o preenchimento do mesmo, assim como a pesquisadora estará disponível por telefone ou e-mail, para realizar o esclarecimento de quaisquer dúvidas que venham a existir. Lembramos que sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a resposta aos questionários, sem nenhum prejuízo para você.

O procedimento utilizado para coleta de dados através de resposta aos instrumentos de pesquisa, poderá trazer riscos de natureza psicológica, relacionados à insatisfação com o conteúdo e quantidade dos questionários de pesquisa. Para evitar que isso ocorra, a

pesquisadora estará à disposição para esclarecimentos de dúvidas, ofertar apoio e respeitar a sua decisão quanto à participação no estudo. Se o (a) senhor(a) sentir desconforto emocional, dificuldade ou desinteresse poderá interromper a participação, não sendo obrigado a devolver os questionários, nem a prestar justificativas da sua decisão aos pesquisadores.

Não há benefício direto para o(a) participante, os benefícios esperados com o estudo é a padronização de ações no processo de administração de medicamentos imunossupressores, com vistas a promoção de uma maior segurança para o paciente transplantado.

Todas as informações fornecidas, serão utilizadas somente para esta pesquisa, assim como não será divulgado a identificação de nenhum participante.

Não há despesas pessoais para o participante, em qualquer fase do estudo, assim como também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Caso exista alguma despesa adicional, esta será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A pesquisadora responsável pelo estudo é a Enfª. Samla Sena da Silva Souza, que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Silas Munguba, 1700. Fortaleza, CE; telefone para contato: (85) 98721.9341; E-mail: samlasenasz@gmail.com.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Fortaleza, _____ de _____ de _____.

_____ _____

Assinatura do pesquisador responsável Assinatura do participante

Fortaleza, _____ de _____ de _____.

_____ _____

Assinatura do pesquisador responsável Assinatura do participante

APÊNDICE D - AGREE II (ADAPTADO) – INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO POR JUÍZES ESPECIALISTAS

Orientações acerca do instrumento AGREE II

O Instrumento AGREE II (*Appraissal of Guidelines for Research & Evaluation*) (2009) foi desenvolvido para abordar a variabilidade na qualidade de diretrizes ou protocolos e destina-se ao uso, principalmente, de profissionais de saúde que desejem realizar sua própria avaliação de uma diretriz antes de adotar as recomendações em sua prática.

O AGREE II é composto por 23 itens-chave organizados em 6 domínios seguido por dois itens de classificação global ("avaliação global"). Cada domínio capta uma única dimensão de qualidade da diretriz. A avaliação global inclui a classificação da qualidade geral do protocolo e se o mesmo pode ser recomendado para o uso na prática. O instrumento a seguir foi adaptado para melhor responder aos objetivos do presente estudo. Cada pergunta é seguida de um quadro onde deve ser assinalado apenas uma resposta. Comentários são muitos importantes e bem-vindos para o aperfeiçoamento deste protocolo.

PARTE 1 – Identificação dos juízes especialistas
1.Dados de Identificação
1.1Nome Completo: _____ 1.2 Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino 1.3 Idade: _____ 1.4 Profissão: _____ 1.5 Cidade de atuação: _____ 1.6 Tempo de formação profissional:_____ 1.7 Titulação: ( ) Especialização ( ) Mestrado ( ) Doutorado Área da Especialização: _____ Tema da Monografia de Especialização: _____ Área do Mestrado: _____ Tema da Dissertação de Mestrado: _____ Área do Doutorado: _____ Tema da Tese de Doutorado: _____

2. Atuação Profissional

2.1 Tem experiência profissional assistencial junto a pacientes transplantados renais?
( ) Sim ( ) Não Se sim, por quanto tempo? _____

2.2 Tem experiência docente na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal?
( ) Sim ( ) Não Se sim, por quanto tempo?

2.3 Participou como palestrante convidado em evento científico nacional ou internacional na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal?
( ) Sim ( ) Não Se sim, qual o evento? _____

2.4 Participou em mesa(s) redonda(s) de eventos científicos na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal? ( ) Sim ( ) Não Se sim, qual o evento?
_____

2.5 Realizou orientação de trabalhos acadêmicos na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal? ( ) Sim ( ) Não
Se sim, em qual nível? ( ) Graduação ( ) Especialização ( ) Mestrado ( ) Doutorado

2.6 Possui experiência no desenvolvimento de pesquisa(s) científica(s) na área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal? ( ) Sim ( ) Não

2.7 Possui autoria em artigo(s) ou resumo(s) científico(s) com temática relativa a área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal, em periódicos classificados pelaCAPES ou em anais de eventos? ( ) Sim ( ) Não Se sim, especifique:
_____

2.8 Participou de banca(s) avaliadora(s) de trabalho acadêmico de graduação ou pós-graduação, Stricto sensu (mestrado ou doutorado) com temática relativa à a área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal?
( ) Sim ( ) Não Se sim, especifique: _____

2.9 Possui trabalho(s) premiado(s) em evento(s) científico(s) nacional ou internacional, cujo conteúdo seja referente a área de transplante de órgãos e tecidos/transplante renal?
( ) Sim ( ) Não Se sim, especifique: _____

PARTE 2 – Instrumento para avaliação do protocolo

Instruções para o preeenchimento:

- Por gentileza, leia minuciosamente o protocolo. Em seguida, analise o protocolo, marcando um "X" em um dos números que estão abaixo de domínio. Dê sua opinião de acordo com a abreviação que melhor represente seu grau de concordância em cada critério.
- Cada um dos itens do AGREE II e os dois itens de avaliação global são classificados em uma escala de 7 pontos (de 1 - discordo totalmente a 7 - concordo totalmente). O **ESCORE 1** deve ser dado quando não há qualquer informação que seja relevante para o item do AGREE II ou se o conceito é muito pobremente relatado. O **ESCORE 7** deve ser dado quando a qualidade da informação é excelente e quando todos os critérios e considerações articulados estão atendidos. Um **ESCORE entre 2 e 6** deve ser atribuído quando a informação referente ao item do AGREE II não atende todos os critérios ou considerações. A pontuação deve ser atribuída em função da completude e qualidade do relato. A pontuação deve aumentar à medida que mais critérios são contemplados e as considerações abordadas. Nos domínios a serem avaliados, serão incluídos detalhes sobre os critérios e considerações para avaliação específica de cada item.

DOMÍNIO 1: ESCOPO E FINALIDADE:

1.O(s) objetivo(s) global(is) do protocolo encontra(m)-se especificamente descrito(s).

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

3. A população (pacientes, público, etc.) a quem o protocolo se destina encontra-se especificamente descrita.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

DOMÍNIO 2: ENVOLVIMENTO DAS PARTES INTERESSADAS

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.)

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

DOMÍNIO 3: RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

9. Os pontos fortes e as limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

10. Os pontos fortes para a formulação das recomendações estão claramente descritos.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

11. Os benefícios, os efeitos colaterais e o risco à saúde foram considerados na formulação das recomendações.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

13. Antes de sua publicação, a diretriz foi revista externamente por experts.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

14. Está disponível um procedimento para atualização da diretriz.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

DOMÍNIO 4: CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

15.As recomendações são específicas e sem ambiguidades.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão apresentadas com clareza.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

17. As recomendações-chaves são facilmente identificadas.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

DOMÍNIO 5: APLICABILIDADE

18.A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para sua aplicação.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e /ou auditoria.

1 Discordo totalmente ( )	**2 ( )**	**3 ( )**	**4 ( )**	**5 ( )**	**6 ( )**	**7 Concordo totalmente ( )**

Comentários:

_____
_____
_____

AVALIAÇÃO GLOBAL DA DIRETRIZ CLÍNICA

Para cada pergunta, por favor, escolha uma resposta que melhor caracteriza a avaliação da diretriz.

1.Classifique a qualidade global deste protocolo.

1 **Discordo totalmente** **( )**	**2** **( )**	**3** **( )**	**4** **( )**	**5** **( )**	**6** **( )**	**7** **Concordo totalmente** **( )**

2.Eu recomentaria o uso deste protocolo.

( ) Sim
( ) Sim, com modificações
( ) Não

Comentários:

_____
_____
_____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - UECE

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Construção e validação de protocolo para administração segura de imunossupressores a pacientes transplantados renais.

Pesquisador: SAMLA SENA DA SILVA SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14471719.7.0000.5534

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.454.537

Apresentação do Projeto:

O referido projeto intitulado "Construção e validação de um protocolo para administração segura de imunossupressores a pacientes transplantados renais" tem por propósito o desenvolvimento de uma pesquisa metodológica sobre o desenvolvimento e validação de um protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais, objetivando, assim, realizar a avaliação de ferramentas e métodos de pesquisa atinentes à elaboração de tal instrumento válido e confiável que possa ser utilizado por outros pesquisadores, bem como na prática de enfermagem. Trata-se de um estudo metodológico que acontecerá em duas fases, construção do protocolo e validação de aparência e conteúdo com público alvo e juízes especialistas.

Objetivo da Pesquisa:

Por objetivo geral propõe-se a "construir e validar, quanto à aparência e conteúdo, uma tecnologia do tipo protocolo para a administração segura de imunossupressores a pacientes transplantados renais, dirigidos para enfermeiros". Com relação aos objetivos secundários, a pesquisa propõe-se a: 1) "elaborar um protocolo para administração de imunossupressores a pacientes transplantados renais"; 2) "realizar validação aparente com público alvo", e 3) "realizar validação de conteúdo por meio da análise de um comitê juízes".

Endereço: Av. Silas Munguba, 1700
Bairro: Itaperi **CEP:** 60.714-903
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-9890 **Fax:** (85)3101-9906 **E-mail:** cep@uece.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a proponente, os riscos consistem em "[...] riscos de natureza psicológica, relacionados à insatisfação com o conteúdo e quantidade dos questionários de pesquisa aos participantes do estudo (juízes e público alvo). Para evitar que isso ocorra, a pesquisadora estará à disposição para esclarecimentos de dúvidas, ofertar apoio e respeitar a decisão do mesmo (a) quanto à participação no estudo". Com relação aos benefícios, afirma a pesquisadora que "o protocolo será disponibilizado para uso no serviço de transplante renal do Hospital Universitário Walter Cantídio, localizado em Fortaleza-CE, podendo ser distribuído para outros setores onde eventualmente sejam admitidos pacientes com este perfil. Espera-se que o protocolo possa contribuir para a segurança no processo de administração desses medicamentos, promovendo uma redução no risco de rejeição do órgão e consequentemente uma melhor", contribuindo assim para "com o desenvolvimento das atividades da equipe de enfermagem junto ao paciente transplantado renal, no tocante a administração de medicamentos imunossupressores e assim colaborar para uma maior segurança do paciente e qualidade de vida ao paciente transplantado renal".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa sobre validação de um protocolo para administração segura de imunossupressores a pacientes transplantados renais adotará avaliação de juízes especialistas e cálculo de pontuação de qualidade para cada um dos cinco domínios da pesquisa, envolvendo 17 participantes totais, sendo 5 juízes técnicos especialistas e 12 enfermeiras.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos encontram-se corretamente elaborados, e com todas as informações requeridas. A pesquisadora preparou todos os termos necessários (TCLE para os juízes técnicos e para o público alvo, bem como a Carta de Anuência assinada e carimbada pelo gerente de ensino e pesquisa do Hospital Universitário da UFC).

Recomendações:

Enviar relatório final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - UECE

Continuação do Parecer: 3.454.537

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1311259.pdf	27/05/2019 08:13:15		Aceito
Outros	carta_anuencia_huwc.pdf	27/05/2019 07:58:22	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_construcao_e_validacao_de_um_protocolo_para_administracao_de_imunossupressores.docx	22/05/2019 19:01:15	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_JUIZES.pdf	26/04/2019 18:35:06	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PUBLICO_ALVO.pdf	26/04/2019 18:34:55	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	26/04/2019 18:33:40	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	26/04/2019 18:32:01	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	25/04/2019 15:55:53	SAMLA SENA DA SILVA SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

FORTALEZA, 15 de Julho de 2019

Assinado por:
ISAAC NETO GOES DA SILVA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Silas Munguba, 1700
Bairro: Itaperi **CEP:** 60.714-903
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-9890 **Fax:** (85)3101-9906 **E-mail:** cep@uece.br