

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE**

THAMIRES BORGES DE OLIVEIRA

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE
INIBIDORES DE CALCINEURINA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE PULMONAR**

Porto Alegre

Janeiro de 2021

THAMIRES BORGES DE OLIVEIRA

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE
INIBIDORES DE CALCINEURINA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE PULMONAR**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Especialista em Cuidado Integral ao Paciente Adulto-Cirúrgico Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS, sob orientação da Ms. Paola Hoff Alves.

Porto Alegre

Janeiro de 2021

CIP - Catalogação na Publicação

BORGES DE OLIVEIRA, THAMIRES
INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS AO USO DE
INIBIDORES DE CALCINEURINA EM PACIENTES SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE PULMONAR / THAMIRES BORGES DE OLIVEIRA. --
2021.
48 f.
Orientadora: PAOLA HOFF ALVES.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Multiprofissional
e em Área Profissional da Saúde no Programa de Atenção
Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. TRANSPLANTE PULMONAR. 2. INIBIDORES DE
CALCINEURINA. 3. REAÇÕES ADVERSAS. I. HOFF ALVES,
PAOLA, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

ATG: Timoglobulina

AUC: Área sob a curva

CICr: Clearance de Creatinina

Cmax: Concentração máxima

CSA: Ciclosporina

CYP: Citocromo hepático

C0: Concentração plasmática no tempo zero

C2: Concentração plasmática 2 horas após a administração do fármaco

DCV: Doença Cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina

FR: Função Renal

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

ICN: Inibidor de Calcineurina

IL2RAs: Antagonistas de Receptores de Interleucina 2

IR: Insuficiência Renal

IRA: Insuficiência Renal Aguda

ISHLT: Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão

mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos

NS: Nível Sérico

RAM: Reação Adversa a medicamentos

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

SUS: Sistema Único de Saúde

TAC: Tacrolimo

TFGe: Taxa de Filtração Glomerular

TX: Transplante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	07
1.2 QUESTÃO DE PESQUISA	08
2 REVISÃO DA LITERATURA	09
2.1 TRANSPLANTE PULMONAR	09
2.2 IMUNOSSUPRESSÃO	10
2.3 INIBIDORES DE CALCINEURINA	12
2.3.1 <i>Ciclosporina</i>	12
2.3.2 <i>Tacrolimo</i>	13
2.4 FUNÇÃO RENAL	14
2.5 PAPEL DO FARMACÊUTICO	15
3 OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4 MÉTODOS	18
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	18
4.2 POPULAÇÃO	18
4.3 DEFINIÇÕES	18
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	20
5 RESULTADOS - Artigo Científico	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
7 REFERÊNCIAS	42
ANEXO A - Normas da Revista	47
ANEXO B - Carta de aprovação	49

1 INTRODUÇÃO

A Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão (ISHLT) controla o registro de 64.803 transplantes de pulmão, em 258 centros de transplante, em diversos países ao redor do mundo (CHAMBERS et al., 2018). Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 1997 a setembro de 2019 foram realizados no Brasil 1.220 transplantes de pulmão, dos quais 72 foram realizados no primeiro semestre de 2019. Até setembro de 2019 ingressaram na lista de espera 134 pacientes, e do total de 199 pacientes ativos na lista 34 foram a óbito enquanto aguardavam pelo transplante pulmonar. O transplante de pulmão vinha crescendo desde 2016, porém em 2019 apresentou uma queda de 16,9% comparado ao ano de 2018, o que se deve a diminuição na taxa de doadores, agravada pelo menor aproveitamento dos órgãos. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2019).

O transplante pulmonar é a última opção de tratamento disponível para alguns pacientes com doença pulmonar avançada que preenchem os critérios de inclusão em lista, sendo as doenças de base mais frequentes DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), fibrose cística, fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar (MCCURRY; BUDEV, 2017). De acordo com a publicação do Registro da Sociedade Internacional de Coração e Pulmão em 2018, a sobrevida média para receptores adultos foi de 6.5 anos, variando conforme a doença de base e o tipo de transplante pulmonar, sendo que os receptores bilaterais continuaram apresentando uma taxa de sobrevida superior aos receptores unilaterais (CHAMBERS et al., 2018).

Para manutenção da saúde do enxerto e prevenção de complicações graves associadas ao transplante o uso de terapia imunossupressora e de outros medicamentos é de extrema importância, sendo a imunossupressão utilizada quase que de forma vitalícia (CYD et al, 2018). Os agentes imunossupressores inibem ou diminuem a resposta do sistema imunológico aos antígenos do enxerto, atuando em diferentes sítios da cascata das células T, podendo ser classificados em: corticosteróides, inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) inibidores da síntese de purinas e inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos – mTOR. Sabe-se que dentre as reações adversas mais frequentemente associadas ao uso de tacrolimo (TAC) destaca-se o diabetes mellitus. Sendo o uso de ciclosporina (CSA) mais associado ao desenvolvimento de dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica.

Os inibidores de calcineurina (ICN) são também bastante caracterizados por sua ação nefrotóxica que, na maioria das vezes, são dose-dependentes. (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016).

Conforme a proposta do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na área de concentração Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico, o presente trabalho tem como foco os pacientes cirúrgicos transplantados, amparados pelo SUS e assistidos por equipe multiprofissional.

1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Muitos pacientes transplantados além de imunossupressores acabam recebendo tratamento para outras doenças crônicas, o que além de má adesão, aumenta o risco de interações medicamentosas e consequentes reações adversas.

Tal fato é mais pronunciado no primeiro ano após o transplante, onde são utilizadas doses mais elevadas de imunossupressores. A elevada imunossupressão com ICN concomitante ao uso de outros medicamentos, a exemplo de antimicrobianos, podem resultar em alterações importantes da função renal por potencializar ação nefrotóxica dos mesmos.

O risco de complicações cardiovasculares aumenta simultaneamente ao aumento da pressão arterial. Além da hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM) e a dislipidemia são fatores de risco conhecidos e importantes para doença cardiovascular (DCV), sendo muitas vezes desenvolvidos de forma associadas em um mesmo paciente. O controle adequado desses fatores de risco previne ou retarda o aparecimento de DCV.

Com base no que foi descrito acima, um trabalho que caracterize as principais reações adversas associadas ao uso de inibidores de calcineurina na população de transplantados pulmonares, é de fundamental relevância para a escolha e acompanhamento da farmacoterapia mais adequada para cada paciente, com vista a controle precoce da doença.

1.2 QUESTÃO DE PESQUISA

Qual a incidência de reações adversas associadas ao uso de inibidores de calcineurina na população de transplantados pulmonares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE PULMONAR

O transplante pulmonar é uma alternativa terapêutica que vem sendo utilizada desde o início da década de 60, porém inicialmente com resultados negativos. Após o advento da ciclosporina na década de 80, o transplante de pulmão começou a se consolidar como uma alternativa real em alguns países. No Brasil, teve um início lento, restrito a poucos centros, no entanto nos últimos anos observa-se um aumento no número e na qualidade dos resultados dos transplantes realizados no país (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016).

O transplante pulmonar pode ser indicado para alguns pacientes selecionados que apresentam doença pulmonar avançada e em progressão, apesar de todas as terapias clínicas e cirúrgicas e uma expectativa de vida reduzida. Além do mais, os candidatos necessitam demonstrar conhecimento a respeito do procedimento a ser realizado, ter boa adesão ao tratamento médico prestado e uma adequada estrutura psicossocial bem como apoio familiar. Também é importante que o paciente tenha conhecimento de que o tratamento visa proporcionar melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida, mas não é curativo. No transplante pulmonar há uma troca de uma doença pulmonar grave por um estado de imunossupressão crônica e suas possíveis complicações ao longo da vida (JUNIOR et al., 2015).

Adultos com doença pulmonar em estágio terminal são geralmente candidatos a transplante de pulmão se atenderem aos seguintes critérios:

- Risco superior a 50% de morte por doença pulmonar dentro de 2 anos se um transplante de pulmão não for realizado.
- Uma probabilidade superior a 80% de sobreviver em pelo menos 90 dias após o procedimento de transplante de pulmão.
- Uma probabilidade de sobrevivência superior a 80% de um período de 5 anos pós-transplante se a função do enxerto for preservada.

Dentre as doenças de indicações mais frequentes para o transplante pulmonar destacam-se a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, fibrose pulmonar, e hipertensão pulmonar. Cerca de 85% dos transplantes de pulmão no mundo, tem como indicação estas doenças de base, sendo que os outros 15%

consistem de uma variedade de doenças pulmonares avançadas, tais como sarcoidose, bronquiectasias, silicose e outras (WEILL et al., 2015).

2.2 IMUNOSSUPRESSÃO

As abordagens terapêuticas para imunossupressão foram limitadas no momento do primeiro transplante de pulmão em 1963 (HARDY et al., 1963). Com o crescimento no desenvolvimento de medicamentos para outros transplantes de órgãos sólidos forneceu-se a base para abordagens de imunossupressão no transplante pulmonar.

A imunossupressão de manutenção combina o uso de medicamentos, com objetivo de prevenir rejeições agudas e crônicas, além de prevenir e minimizar a lesão imunomediada ao aloenxerto. Além disso, a associação de medicamentos imunossupressores tem o objetivo de diminuir os efeitos adversos associados aos mesmos, uma vez que possibilita o uso de menores doses comparados a monoterapia. (SCHEFFERT; RAZA, 2014). Embora os protocolos variem em cada centro, a terapia de manutenção convencional consiste em terapia medicamentosa tripla com um ICN (ciclosporina ou tacrolimo), um agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato) e um corticosteróide. Também há um quarto grupo de imunossupressores, os inibidores da proliferação celular, em particular, os inibidores do mTOR (Alvo da rapamicina em mamíferos) Sirolimus e Everolimus. Estes dois medicamentos são mais comumente utilizados em adição ou como substitutos dos ICN ou dos antimetabólitos (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016).

Os agentes antimetabólicos (azatioprina e micofenolato) são agentes bloqueadores de nucleotídeos, que atuam interferindo na síntese das purinas. A azatioprina foi a pioneira disponível no SUS, tendo como principal efeito adverso a mielossupressão. Desde 2008, a escolha pode ser adaptada às necessidades dos pacientes, a critério do centro transplantador. O micofenolato entra como substituto para a azatioprina, com menos efeitos adversos e maior potência (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016).

Os inibidores da mTOR (Sirolimus e Everolimus) bloqueiam a proliferação de células T e B, inibindo o sinal de proliferação de crescimento das células de linhagem hematopoiéticas e musculares lisas (KOVARIK et al., 2001). Por inibirem a

proliferação de fibroblastos, resultando em má cicatrização. Ambos os inibidores da mTOR tem efeitos adversos significativos (KING-BIGGS et al., 2003; SANTACRUZ; MEHTA, 2009), sendo normalmente reservados para os pacientes que não toleram ou apresentam rejeição do enxerto refratária aos agentes bloqueadores de nucleotídeos. Assim, os inibidores da mTOR são adicionados, quando necessário, no curso mais tardio após o transplante (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016). O Everolimus também é utilizado em sinergismo com os ICN, visto que agem em diferentes fases da ativação celular (KOVARIK et al., 2001).

Os corticosteróides (prednisona, prednisolona e metilprednisolona) diminuem a resposta inflamatória, pois atuam em diversos níveis da cascata, reduzindo a produção de citocinas. Esses medicamentos fazem parte tanto da terapia de indução como da terapia de manutenção. Hoje em dia a retirada total de esteróides deve ser evitada, devido ao risco significativo ao aloenxerto, no entanto as doses devem ser reduzidas rapidamente e com maior segurança possível, mantendo a menor dose viável, visando função pulmonar estável enquanto evita e minimiza reações adversas relacionadas ao uso do medicamento, incluindo hipertensão e diabetes mellitus (SCHEFFERT; RAZA, 2014).

A terapia de indução é administrada no perioperatório e tem a função de diminuir o risco de rejeição imediata, mas além disso é utilizada para retardar o início da terapia de manutenção, em especial os inibidores de calcineurina, devido à nefrotoxicidade dessa classe de imunossupressores (SCHEFFERT; RAZA, 2014). Aproximadamente 50% dos centros de transplante de pulmão também utilizam terapia de indução, com preparações policlonais de anticorpos [equinos ou coelhos imunoglobulina anti-linfócitos T (timoglobulina, ATG)], antagonistas de receptor de interleucina 2 (IL2RAs) (daclizumabe ou basiliximabe), ou alemtuzumabe (STEHLIK et al., 2012). Sendo que 76% dos centros utilizam basiliximabe como terapia de indução (LUND et al., 2017).

O basiliximabe é o anticorpo monoclonal inserido no SUS. Ele apresenta afinidade pelo receptor IL-2 (CD-25) do linfócito T ativado, que inibe a proliferação e ativação dos linfócitos T, sem sua destruição. Usualmente sua administração é realizada em duas doses, sendo 20 mg no D0 no pré-operatório, preferencialmente antes do implante pulmonar (SWARUP et al., 2011), e repetido no 4º dia pós-operatório (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016).

2.3 INIBIDORES DE CALCINEURINA (ICN)

Dentre os agentes inibidores da calcineurina estão a ciclosporina (CSA) e o tacrolimo (TAC). Esses medicamentos são essenciais na imunossupressão de manutenção, e os protocolos sem um desses agentes não são recomendados, devido à imunossupressão ser insuficiente. No Brasil o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão em Transplante Pulmonar recomenda a CSA como o ICN de primeira escolha no SUS, devido seu custo ser mais baixo em comparação ao tacrolimo, conforme o protocolo as razões para o uso do tacrolimo são terapia de resgate frente a rejeição aguda e crônica (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2016).

2.3.1 *Ciclosporina*

A CSA foi o primeiro inibidor de calcineurina disponível para uso, sendo aprovado pelo FDA em 1983. É um fármaco lipofílico que se liga à ciclofilina intracelular nos T linfócitos, formando um complexo que impede a transcrição de interleucina 2, diminuindo assim a ativação e proliferação de linfócitos T (MATSUDA; KOYASU, 2000). A CSA encontra-se disponível em duas formas, uma forma não modificada, e outra forma modificada. A forma não modificada (Sandimmune®) é uma emulsão a base de óleo, de absorção baixa e variável (10-89%) (TRULL et al., 1999). A preparação modificada (Neoral®) vem substituindo amplamente a não modificada, sendo que fornece uma biodisponibilidade e absorção mais previsível (GRIFFITH et al., 1994; WHITE et al., 2005) aproximadamente 50-150% aumentos na área sob a curva (AUC) e Cmax (TRULL et al., 1999). A CSA tem grande variabilidade de absorção relacionada ao próprio indivíduo e entre indivíduos, além de janela terapêutica estreita, o que torna o monitoramento de níveis séricos deste medicamento essencial (MONCHAUD; MARQUET, 2009).

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão em Transplante Pulmonar, a dose inicial de CSA deve ser administrada em uma infusão contínua de 24h, na dose de 2 a 3 mg/kg, iniciada no pós-operatório após a admissão do paciente na Unidade de Terapia Intensiva. Assim que o paciente for capaz de tomar medicamentos via oral, a dose é ajustada conforme o nível sérico de CSA. A dose oral de manutenção é de 3 a 5 mg/kg duas vezes por dia, por via oral, na forma de

comprimido ou suspensão. O nível sérico alvo de ciclosporina depende do tempo do transplante e dos protocolos específicos de cada centro, mas geralmente os níveis alvo de C0 variam de 100 a 450 ng/mL e C2 variam de 800 a 1.400 ng/mL (FLORETH; BHORADE, 2010; SCHEFFERT; RAZA, 2014)

As principais reações adversas da CSA incluem nefrotoxicidade (aguda e crônica), hipertensão, hipercolesterolemia, anormalidades eletrolíticas (hipercalcemia, hipomagnesemia), neurotoxicidade (síndrome da encefalopatia posterior reversível, convulsões, dor de cabeça, tremor), diabetes, hirsutismo e hiperplasia gengival (SCHEFFERT; RAZA, 2014). O metabolismo da ciclosporina ocorre por via hepática, no sistema enzimático citocromo P450 (CYP-3A). Há inúmeros outros medicamentos que quando usados em conjunto à imunossupressão, podem alterar os níveis séricos, por inibição ou indução enzimática (KAHAN et al., 1989).

2.3.2 Tacrolimo

O tacrolimo atualmente é o inibidor de calcineurina de primeira escolha sendo em 2016 utilizado em mais de 90% dos receptores de transplante de pulmão no primeiro ano de seguimento após o transplante (LUND et al., 2017). O TAC foi identificado pela primeira vez em uma amostra de solo em 1984, e 10 anos depois tornou-se disponível para o uso clínico, após demonstrar eficácia na imunossupressão no pós-transplante renal e no pós-transplante hepático, bem como medicamento de resgate na rejeição ao enxerto (FUNG, 2004). O TAC se liga a uma proteína intracelular chamada FKBP12, formando um complexo que liga-se competitivamente a calcineurina e atua através da mesma via da ciclosporina para inibir a ativação dos linfócitos T e sua proliferação (SCHREIBER; CRABTREE, 1992). O TAC é consideravelmente de 10-100 vezes mais potente que a ciclosporina e tem biodisponibilidade oral de aproximadamente 20-25% e janela terapêutica estreita (PLOSKER; FOSTER, 2000). Devido à variabilidade interindividual na farmacocinética do TAC, é necessária a individualização da posologia para a otimização da terapia através da dosagem do nível sérico do fármaco (FAN; XIAO; WENG, 2009; PENNINGA et al, 2013).

A dose usual de TAC é de 0,1 mg/kg a cada 12 horas, sendo ajustado conforme os níveis séricos. Para melhorar a absorção, os pacientes devem tomar a droga com o estômago vazio ou duas horas após uma refeição, uma vez que a presença de alimento no estômago diminui a absorção. O monitoramento cuidadoso dos níveis

séricos é essencial, o objetivo é manter os níveis séricos no intervalo entre 5 e 15 ng/ml. O nível sérico alvo varia em cada paciente, dependendo das circunstâncias clínicas e do tempo pós transplante. O nível-alvo pode ser mais elevado quando existe evidência de rejeição do enxerto, ou menor, quando existe toxicidade relacionada ao TAC. O tacrolimo é eliminado na bile após uma extensa metabolização no fígado, através do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP-3A) (Bula PROGRAF®, 2019). Ambos TAC e CSA sofrem metabolismo através das enzimas do citocromo hepático (CYP) P450 3A4 e 3A5, bombas de efluxo de glicoproteína-p presentes na mucosa do intestino, levando a interações medicamentosas significativas com indutores do CYP (por exemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) e inibidores (por exemplo, azóis, macrolídeos, bloqueadores do canal de cálcio) (SCHEFFERT; RAZA, 2014).

Dentre os efeitos adversos dos ICN, diabetes mellitus pós-transplante, neurotoxicidade e complicações gastrointestinais, mais frequentemente são encontrados em pacientes em uso de tacrolimo; enquanto hipertensão arterial sistêmica, hirsutismo e hiperplasia gengival são eventos adversos pouco observados em pacientes utilizando TAC. A nefrotoxicidade se mostrou semelhante entre os ICN, em dois estudos realizados comparando o uso de TAC e CSA em pacientes pós transplante pulmonar. (FAN; XIAO; WENG, 2009; PENNINGA et al, 2013). Ambos CSA e TAC alteram a hemodinâmica glomerular com redução da filtração, alterações histológicas caracterizadas pela presença de vacuolização tubular, fibrose intersticial e hialinose arteriolar, podendo levar a perda de função renal (SPENCER, 1997).

2.5 PAPEL DO FARMACÊUTICO

Os cuidados farmacêuticos devem ser iniciados o mais precocemente possível. Durante o período pré-transplante, realiza-se a educação e orientação sobre as terapias imunossupressoras, ressaltando a importância da administração adequada e da adesão medicamentosa para o sucesso do transplante (XU et al., 2018).

Na internação, o farmacêutico clínico atua auxiliando a equipe multidisciplinar na escolha e monitoramento da farmacoterapia. Resultados negativos associados ao tratamento a longo prazo podem ser resolvidos e/ou prevenidos no momento da alta hospitalar, com orientação sobre doses, horários e possíveis interações medicamentosas ao paciente e familiar disponibilizando materiais visuais e ferramentas que auxiliem na adesão (LIMA et al., 2016).

Uma revisão sistemática analisou alguns estudos onde pacientes que receberam orientação e educação de um farmacêutico clínico atuando em transplante de órgãos sólidos, apresentaram melhores desfechos clínicos com relação às comorbidades a citar: diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensão (SAM et al., 2018). Ainda sobre a atuação farmacêutica, um estudo demonstrou que no quarto semestre após o transplante a pressão arterial sistólica (PAS) média daqueles pacientes que foram acompanhados ativamente por um farmacêutico foi significativamente menor ($145,3 \pm 16,8$), em comparação ao grupo controle, que não houve nenhum acompanhamento farmacêutico ($175,8 \pm 33,9$) ($P < 0,05$), e o mesmo ocorreu com pressão arterial diastólica (PAD) média ($77,0 \pm 10,2$ vs $91,8 \pm 12,0$) ($P < 0,05$) (CHISHOLM. et al, 2002). Em um estudo de 2007 farmacêuticos clínicos realizaram revisão da terapia medicamentosa, identificando e resolvendo problemas relacionados a medicamentos além de orientações ao pacientes, obtendo resultados significativos com relação ao manejo da DM, resultando em valores de glicemia no jejum: $129,22 \pm 18,25$ mg / dL (pré) versus $112,22 \pm 17,43$ mg / dL (pós) ($p = 0,001$); manejo de dislipidemias, com valores de LDL: $305,48 \pm 66,20$ mg / dL (pré) versus $191,78 \pm 27,39$ mg / dL (pós) ($p < 0,001$) e colesterol total: $345,83 \pm 108,33$ mg / dL (pré) versus $239,91 \pm 47,24$ mg / dL (pós) ($p < 0,001$) (CHISHOLM; SPIVEY; MULLOY, 2007).