

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

VITTORIA CALVI SAMPAIO

Orientadora: PAOLA HOFF ALVES
Co-orientador: ALEXANDRE DE ARAUJO

TEMPO ENTRE INÍCIO DO USO DE TACROLIMO E NÍVEL SÉRICO ALVO EM
PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO

Porto Alegre
Dezembro 2021

VITTORIA CALVI SAMPAIO

TEMPO ENTRE INÍCIO DO USO DE TACROLIMO E NÍVEL SÉRICO ALVO EM
PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO ADULTO

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 de Ms. Paola Hoff Alves e co-
orientação do Dr. Alexandre de Araújo.

Porto Alegre

Março 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Sampaio, Vittoria Calvi

Tempo entre início do uso de tacrolimo e nível sérico alvo em pacientes pós transplante hepático adulto / Vittoria Calvi Sampaio. -- 2022.

37 f.

Orientador: Paola Hoff Alves.

Coorientador: Alexandre de Araújo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Multiprofissional em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Tacrolimo. 2. Nível Sérico. 3. Transplante de fígado. I. Alves, Paola Hoff, orient. II. de Araújo, Alexandre, coorient. III. 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

CSA: Ciclosporina

DRC: Doença Renal Crônica

ICN: Inibidor de Calcineurina

IMC: Índice de Massa Corporal

mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos

NS: Nível Sérico

SUS: Sistema Único de Saúde

TAC: Tacrolimo

Tx: Transplante Hepático

SUMÁRIO

RESUMO	05
1 INTRODUÇÃO	06
2 REVISÃO DA LITERATURA	08
2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO	08
2.2 IMUNOSSUPRESSÃO	09
2.3 INIBIDORES DE CALCINEURINA	10
2.3.1 FARMACOCINÉTICA DO TACROLIMO	10
2.4 NÍVEL SÉRICO TACROLIMO	10
2.5 PAPEL DO FARMACÊUTICO	11
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	12
4 QUESTÃO PESQUISA	12
4.1 HIPÓTESES	12
5 OBJETIVOS	12
5.1 OBJETIVO GERAL	12
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
6 MÉTODOS	13
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	13
6.2 POPULAÇÃO	13
6.3 DEFINIÇÕES	13
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
6.5 ASPECTOS ÉTICOS	14
7 REFERÊNCIAS DO PROJETO	15
8 RESULTADOS - Artigo Científico	18
9 REFERÊNCIAS DO ARTIGO	27
ANEXO A - Normas da Revista	31

RESUMO

Introdução: O tacrolimo é um dos imunossuppressores mais utilizados em pacientes pós transplante hepático e com frequência se observa uma grande variação no seu nível sérico. Logo, avaliar o tempo médio para se alcançar o nível sérico alvo de tacrolimo pós-transplante hepático é fundamental, pois além de monitorar as reações adversas e minimizar os danos, níveis muito baixos aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade. **Objetivo:** Determinar o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós Transplante hepático. **Metodologia** Trata-se de um estudo de coorte observacional, retrospectivo, que será realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017. A população do estudo será composta por pacientes que atendam aos seguintes critérios de inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e em uso de tacrolimo via oral como imunossupressor. Serão excluídos do estudo pacientes transplantados de outros órgãos, pacientes em uso de tacrolimo sublingual e endovenoso e/ ou óbito na internação índice. Através da revisão de prontuário será construído um banco de dados contendo as informações referentes a dados demográficos (sexo, idade no momento do transplante e cor), doença de base (indicação de transplante), data do transplante, taxa de filtração glomerular, creatinina, valores de NS de TAC e comorbidades. **Resultados esperados:** Espera-se que na maioria dos pacientes o nível sérico alvo de tacrolimo seja atingido antes do mês 1 após o transplante hepático. Porque o tempo esperado é de no máximo **1 mês**? Não deveria ser um pouco menos (15 dias) considerando a cinética deste medicamento? Tem alguma referência na literatura na qual se basearam para considerar? Considerando 3 ajustes após o primeira dose se atingiria o NS de tacrolimo em 15 dias. Pensar nesta possibilidade.

Palavras-chave: Tacrolimo; Nível sérico; Transplante de Fígado.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 1997 a março de 2020 foram realizados no Brasil 27.670 transplantes de fígado, dos quais 604 foram realizados no primeiro trimestre de 2020. Indicado nos casos de cirrose - por razões autoimunes ou não, alguns distúrbios metabólicos, insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular, o transplante hepático é a última opção de tratamento disponível e requer empenho por parte de seus candidatos, visto que o número de órgãos ofertados para doação não atendem a demanda (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020; ADAM, HOTI, 2009; AZZAM, 2015).

No Brasil, de janeiro a março de 2020, ingressaram na lista de espera 796 candidatos, entretanto, 160 destes foram a óbito enquanto aguardavam pelo transplante hepático (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020). Adicionaria como última frase do parágrafo anterior.

Para a manutenção da saúde do enxerto e a prevenção de complicações graves associadas, o transplante de órgãos sólidos envolve o uso quase vitalício de terapia imunossupressora e outros medicamentos (CYD et al, 2018). Os medicamentos imunossupressores agem em diferentes sítios da cascata de células T e possuem o objetivo de reduzir ou inibir a resposta imune do receptor aos aloantígenos presentes no órgão transplantado do doador. São classificados em: Inibidores de Calcineurina (inibem a síntese de IL-2), Inibidores da Síntese de Purinas (inibem a síntese de ácidos nucléicos), Inibidores da enzima Mammalian Target of Rapamicyn – mTOR (inibem o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas e linhagens hematopoiéticas) e corticosteróides (atuam em vários níveis da cascata) (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA DO SUS, 2017). Sabe-se que as células T são responsáveis por desempenhar um papel central na resposta imune adaptativa ou adquirida, onde, após a sua ativação, é desencadeada a produção e a liberação de moléculas solúveis que tem como objetivo combater o antígeno, no caso, o órgão transplantado (explante) (CRUVINEL et al, 2010).

Nos pacientes pós transplante hepático, a coleta de exames de sangue, principalmente do nível sérico do imunossupressor tacrolimo (TAC) é rotina padrão e com frequência se observa uma variação desses níveis, algumas vezes bruscas. Níveis muito baixos de tacrolimo aumentam as

chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade, sendo um dos efeitos adversos mais importantes a nefrotoxicidade (CYNTHIA et al, 2010).

Em consonância com 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 hepáticos, amparados pelo SUS e assistidos por equipe multiprofissional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO

Em 1963, por Starzl et al, foi realizado o primeiro transplante de fígado no mundo em humanos, utilizando-se de terapias imunossupressoras utilizadas em transplantados renais, como azatioprina e corticóides, mas ainda com uma sobrevida muito baixa dos pacientes pós transplante. Em 1979, com a introdução da ciclosporina como medicamento imunossupressor, melhores resultados foram obtidos no manejo da imunossupressão em transplantados hepáticos (CALNE et al, 1979). Em 1990, um novo medicamento imunossupressor chamado tacrolimo foi introduzido como tratamento para transplantados hepáticos que apresentavam rejeição do enxerto mesmo com o uso da ciclosporina, o qual se tornaria o principal imunossupressor no transplante de fígado (FUNG et al, 1990; FUNG et al, 1991; TODO, 1990). Com a introdução de novos medicamentos imunossupressores, soluções de preservação, antibióticos, além dos progressos nas áreas de biologia, nutrição, dentre outras, revolucionou-se a área de transplantes hepáticos, tornando-se um procedimento cada vez mais realizado e com maior sobrevida de seus transplantados.

Para pacientes com doença hepática cujo tratamento medicamentoso não é mais eficiente, o tratamento definitivo passa a ser o transplante hepático e, para que esse seja de interesse, a sobrevivência após o transplante deve exceder aquela sem transplante (NEIL H, RACHEL W, 2017). A sobrevida dos receptores de transplante hepático é de 69% em 5 anos e, com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e da logística de captação e alocação dos órgãos ofertados e surgimento de novos imunossupressores esse número só tem aumentado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 2020). As principais indicações para o transplante hepático são: Carcinoma hepatocelular, cirrose hepática causada por vírus B, vírus C, álcool e doenças metabólicas, insuficiência hepática aguda grave e insuficiência hepática crônica (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

2.2 IMUNOSSUPRESSÃO

O tratamento com terapia imunossupressora é fundamental para o sucesso do transplante de órgãos sólidos. A adesão aos medicamentos imunossupressores é de extrema importância uma vez que diminuem os riscos de episódios de rejeição aguda e crônica além de estar associada a uma melhor qualidade de vida de seus adeptos (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA DO SUS, 2017; DRENT et al, 2008; MARTIN et al, 2013; MING-MING, BROWN, 2015).

Os agentes antimetabólicos (azatioprina e micofenolato) são agentes bloqueadores de nucleotídeos, que atuam interferindo na síntese das purinas. A azatioprina foi a primeira 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 um maior potência (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

Representados pela prednisona, prednisolona e metilprednisolona, os corticosteróides reduzem a produção de citocinas e, dessa forma, diminuem a resposta inflamatória, atuando em diversos níveis da cascata. Estes medicamentos são utilizados tanto na terapia de indução quanto na terapia de manutenção, porém possuem vários efeitos secundários indesejáveis, como, por exemplo, diabetes mellitus e hipertensão. Dessa forma, seu uso é limitado aos primeiros meses pós transplante (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

Os Inibidores mTOR bloqueiam a proliferação de linfócitos T e B inibindo o sinal de proliferação de crescimentos das células musculares lisas. Temos como exemplo o everolimo, utilizado geralmente em sinergia com o um Inibidor de Calcineurina (ICN) visto que agem em diferentes fases da ativação celular (KOVARIK et al, 2001). Esse imunossupressor possui como efeitos colaterais mais comuns a dislipidemia e o retardo na cicatrização (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

O basiliximabe é o anticorpo monoclonal muito utilizado na terapia de indução. Ele possui afinidade pelo receptor de interleucina 2 (IL-2) (CD-25) do linfócito T ativado, cuja função é a

proliferação e ativação dos linfócitos T, evitando assim uma rejeição. Usualmente sua administração é feita em duas etapas, sendo 20 mg no D0 no pré-operatório e no 4º dia pós-operatório (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS, 2017).

2.3 INIBIDORES DE CALCINEURINA

Representados pela Ciclosporina e pelo Tacrolimo, seu mecanismo de ação é inibir a síntese de IL-2, envolvida na ativação celular e formação de linfócito T citotóxico. Enquanto a ciclosporina foi o primeiro imunossupressor desenvolvido para o transplante de fígado, o tacrolimo surgiu 10 anos depois com uma eficácia via oral maior, tornando-se o principal medicamento imunossupressor utilizado no pós-transplante hepático (STARLZ et al, 1989; O`GRADY et al, 2002).

2.3.1 FARMACOCINÉTICA DO TACROLIMO

O tacrolimo se liga a uma proteína intracelular chamada FKBP12 e forma um complexo o qual 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 possui uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 20-25% e uma estreita janela terapêutica (PLOSKER; FOSTER, 2000). Devido à variabilidade interindividual e intraindividual (encaminharei referência) 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 uma melhor absorção, deve-se tomar o medicamento com o estômago vazio, uma vez que a presença de alimentos diminui sua absorção. É necessário, após o transplante, realizar periodicamente o monitoramento dos níveis sérico de TAC, mantendo um intervalo entre 5 e 15 ng/ml, dependendo do tempo de transplante, tanto para evitar rejeição quanto para evitar efeitos adversos, sendo os mais importantes a nefrotoxicidade e as complicações gastrointestinais (FAN; XIAO; WENG, 2009; PENNINGA et al, 2013).

2.4 NÍVEL SÉRICO TACROLIMO

O monitoramento do nível sérico de TAC é amplamente utilizado para a prevenção da rejeição do enxerto pós transplante. No período pós transplante, deve-se ter um ajuste da dose de TAC conforme seus níveis sanguíneos. Durante os 3 primeiros meses pós transplante, tem-se como concentração mínima alvo de tacrolimus de 8–12 ng / mL, entre 3 e 6 meses de 7–10 ng / mL e após 6

meses de 5–7 ng / mL (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA DO SUS, 2017).

2.5 PAPEL DO FARMACÊUTICO

A administração adequada e a adesão medicamentosa é de extrema importância para o sucesso pós transplante. Por isso, os cuidados farmacêuticos devem ser iniciados o mais precocemente possível, já no período pré-transplante, onde se realiza a educação e orientação sobre as terapias imunossupressoras (XU et al., 2018).

Durante o período da internação, juntamente com a equipe multidisciplinar, o farmacêutico clínico atua auxiliando na escolha e no monitoramento da farmacoterapia. Já no momento da alta hospitalar, é sob responsabilidade do farmacêutico orientar o paciente sobre os medicamentos que vão ser utilizados, as doses de cada medicamento, os horários da tomada e as possíveis interações com outros medicamentos ou com alimentos, disponibilizando materiais que ajudam na adesão ao tratamento (LIMA et al., 2016).

Pacientes que receberam educação e orientação de um farmacêutico clínico, possuíram melhores níveis terapêuticos de tacrolimo pós transplante hepático. O papel do farmacêutico no acompanhamento dos pacientes pós transplante é de extrema importância, monitorando os eventos adversos relacionados ao uso de TAC para detectá-los de forma precoce e minimizar o dano, uma vez que níveis baixos aumentam o risco de rejeição ao enxerto e níveis altos estão associados a toxicidade (SCHUH; MASSOGLIA, 2018).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os imunossupressores possuem um papel fundamental para o sucesso do transplante e sua adesão ao tratamento é peça chave na prevenção de episódios de rejeição ao enxerto. O tacrolimo é um dos imunossupressores mais utilizados em pacientes pós transplante hepático e com frequência se observa uma grande variação no seu nível sérico. Logo, um estudo que avalie o tempo médio para se alcançar o nível sérico alvo de tacrolimo pós transplante é fundamental, pois além de monitorar as reações adversas e minimizar o dano, níveis muito baixos aumentam as chances de rejeição ao enxerto e níveis muito altos estão associados a toxicidade. Assim, com esse monitoramento, conseguimos trazer uma maior segurança ao paciente, evitando mudanças desnecessárias na posologia e melhorando a qualidade de vida dos mesmos.

4 QUESTÃO DE PESQUISA

Qual o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático imediato?

4.1 HIPÓTESES

H0: O nível sérico alvo de tacrolimo não é atingido antes do mês 1 após o transplante hepático.

H1: O nível sérico alvo de tacrolimo é atingido antes do mês 1 após o transplante hepático.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o tempo médio para atingir o nível sérico alvo de Tacrolimo em pacientes pós-transplante hepático.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Descrever as características demográficas da população em estudo;
- B. Caracterizar a amostra quanto às características da doença de base;

C. Descrever o tempo médio para atingir o nível sérico alvo nos pacientes com rejeição aguda e seu padrão de variação pós alta.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte observacional, retrospectivo, que foi realizado através da análise de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com pacientes adultos transplantados hepáticos entre dezembro de 2012 e dezembro de 2017.

6.2 POPULAÇÃO

A população do estudo foi composta por pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, transplantados hepáticos e em uso de tacrolimo via oral como imunossupressor.

Foram excluídos do estudo pacientes transplantados de outros órgãos, pacientes em uso de tacrolimo sublingual e endovenoso e/ ou óbito na internação índice.

Através da revisão de prontuário foi construído um banco de dados contendo as informações referentes a dados demográficos (sexo, idade no momento do transplante e cor), doença de base (indicação de transplante), data do transplante, taxa de filtração glomerular, creatinina, valores de NS de TAC e comorbidades.

6.3 DEFINIÇÕES

Nível sérico alvo de tacrolimo: Foram considerados pacientes que atingiram NS entre 6 ng/mL a 8 ng/mL durante o mês 1 pós transplante.

O tempo médio para nível sérico alvo de tacrolimus foi avaliado durante a internação índice do transplante (período ao qual o paciente ficará internado após o procedimento cirúrgico do transplante), sendo delta de variação calculado a partir da data do início do medicamento até a data da primeira concentração mínima de TAC em sangue total no valor alvo pré determinado.

Para análise dos resultados, a população foi dividida em 3 grupos: *NS de Tacrolimo acima do alvo*, *NS de Tacrolimo no alvo* e *NS de Tacrolimo abaixo do alvo*.

Rejeição Aguda: Foram considerados todos os pacientes que apresentaram rejeição confirmada por biópsia em até um ano após o transplante.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A variável contínua “Tempo médio para NS alvo de tacrolimo” foi descrita em média \pm desvio padrão e/ou mediana (25% - 75%), conforme distribuição.

Variáveis Categóricas como: Doença de base foram descritas em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados eletrônicos (Excel) e analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0.

6.5 ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados do prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes do estudo são mínimos e estão relacionados com a perda de privacidade. Portanto, os dados obtidos serão utilizados exclusivamente para a execução da pesquisa e os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes do estudo. Os participantes envolvidos no estudo não estarão submetidos a nenhum desconforto visto que será realizada somente consulta aos prontuários dos pacientes.

Os possíveis benefícios estão relacionados à contribuição para aprimorar o conhecimento sobre o assunto do estudo, podendo beneficiar futuros pacientes.

Os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes do estudo cujos dados serão coletados em prontuário, assim como informações institucionais. Concordam igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto e que os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, R; HOTI, E. Liver transplantation: the current situation. **Seminars in Liver Disease**, v 29, n 1, p. 3-18, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. Registro brasileiro de transplantes. Disponível em: www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf Acesso em: 05 out. 2020.

AZZAM, A.Z. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Hepatology**, v 10, n 7, p. 1347-1354, 2015.

CALNE, R.Y. et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet**, v 8151, n 2, p. 1033-6, 1979.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO SUS. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, imunossupressão no transplante hepático em adultos. **Relatório de Recomendação**, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/PCDT_Imunossupressao-pos-transplante-hepatico.pdf Acesso em: 07 out. 2020.

CRUVINEL, W.M. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v 50, n 4, p.434-447, 2010.

CYD K. E. et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. **Journal of Pediatric Psychology**, v 43, n 7, p. 789–799, 2018.

CYNTHIA L. R. et al. Medication adherence in older renal transplant recipients. **Clinical Nursing Research**, v. 19, n .2, p. 95-112, 2010.

DRENT, G. et al. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults: Possible relationship with medication noncompliance? **Clinical Transplantation**, v 22, n 6, p. 700-9, 2008.

FAN, Y.; XIAO, Y.; WENG, Y. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: A Meta-Analysis. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], v. 41, n. 5, p.1821-1824, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.11.016>.

FUNG, J.J. et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporinerelated complications. **Transplant Proceedings**, v 22, n 1, p. 6-12, 1990.

FUNG, J.J. et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. **Transplant Proceedings**, v 23, n 3, p. 1902-5, 1991.

KOVARIK, John M. et al. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: Pharmacokinetics, exposure- response relationships, and influence on cyclosporine. **Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.48-56, 5 jan. 2001.

LIMA, Lívia Falcão et al. Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. **Einstein** (São Paulo), [s.l.], v. 14, n. 3, p.359-365, set. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082016ao3481>.

MARTIN P. et al. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. **Hepatology**, v 59, n 3, p. 1144-65, 2014.

MING-MING, X.; BROWN, R.S. JR. Liver Transplantation for the Referring Physician. **Clinics in Liver Disease**, v 19, n 1, p. 135-53, 2015.

NEIL, H; RACHEL HW. Liver transplantation: need, indications, patient selection and pre-transplant care. **British Journal of Hospital Medicine**, v 78, n 5, p. 3-5, 2017.

O'GRADY, J.G. et al. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. **Lancet**, v 9340, n 360, p. 1119-1125, 2002.

PLOSKER, Greg L.; FOSTER, Rachel H. Tacrolimus. **Drugs**, [s.l.], v. 59, n. 2, p.323- 389, fev. 2000. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200059020-00021>.

PENNINGA et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2013 May 31;5:CD008817. doi: 10.1002/14651858.CD008817.pub2. Review. PubMed PMID: 23728681.

SCHREIBER, Stuart L; CRABTREE, Gerald R. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. **Immunology Today**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.136-142, jan. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(92\)90111-j](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(92)90111-j).

SCHUH, Michael J.; MASSOGLIA, Gabriella. Pharmacist Impact on Tacrolimus Serum Concentrations in Liver Transplant Patients. **The Consultant Pharmacist**, [s.l.], v. 33, n. 5, p.268-272, 1 maio 2018. American Society of Consultant Pharmacists. <http://dx.doi.org/10.4140/tcp.n.2018.268>

STARZL TE et al. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. **Lancet**, v 8670, n 2, p.

1000-1004, 1989.

TODO, S. et al. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. **Transplant Proceedings**, v 22, n 1, p. 13-6, 1990.

XU, X.f. et al. Pharmaceutical Care in Kidney Transplant Recipients: Behavioral and Physiologic Outcomes at 12 Months. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], v. 50, n. 8, p.2451-2456, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.04.049>.

