

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

## *INCIDENCE OF ADVERSE REACTIONS ASSOCIATED WITH THE USE OF CALCINEURIN INHIBITORS IN PATIENTS UNDERGOING LUNG TRANSPLANTATION*

Thamires Borges de Oliveira<sup>1</sup>, Vittoria Calvi Sampaio<sup>1</sup>, Marlova Luzzi Caramori<sup>2</sup>, Fábio Munhoz Svartman<sup>2</sup> , Paola Hoff Alves<sup>1</sup> 

### RESUMO

**Introdução:** O uso de terapia imunossupressora é de extrema importância no transplante pulmonar, entretanto existem diversas reações adversas (RAMs) associadas ao seu uso. Neste trabalho buscamos descrever a incidência de perda de função renal (FR), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipercolesterolemia associadas ao uso de ICN na população de transplantados pulmonares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre após 1 ano de transplante.

**Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos os pacientes transplantados de pulmão no período de 2016 a 2018.

**Resultados:** Após um ano do transplante 56,5% (13/23) tiveram uma perda de FR em comparação ao basal, mas com valores ainda dentro da normalidade e 30,4% (7/23) perderam FR. A diferença de FR antes e após o transplante foi estatisticamente significativa com  $p < 0,001$ , no entanto não foi observado diferença entre os ICN ( $p = 0,499$ ). Entre as variáveis: DM, HAS e Hipercolesterolemia, apenas o desenvolvimento de HAS foi estatisticamente significativo quando comparado ao período pré-transplante ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** Nossos dados demonstraram importante perda de FR após uso de imunossupressores ICN, corroborando com dados já publicados, no entanto, não foi possível identificar associação com ICN específico, sugerindo que benefícios na intercambialidade de terapias entre os ICN na tentativa de preservação da FR devem ser melhor estudados. Diante da possibilidade de desenvolvimento de RAMs associadas ao uso de imunossupressores, destacamos a importância da inserção do farmacêutico clínico nas equipes de transplante.

**Palavras-chave:** *Transplante pulmonar; Inibidores de calcineurina; Reações Adversas*

### ABSTRACT

**Introduction:** Immunosuppressive therapy is extremely important in lung transplantation, but there are several adverse drug reactions (ADRs) associated with its use.

**Objective:** To report the incidence of loss of renal function (RF), diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), and hypercholesterolemia associated with the use of calcineurin inhibitors (CNIs) in the population of lung transplant recipients at Hospital de Clínicas de Porto Alegre at 1 year after transplant. **Methods:** We conducted a retrospective cohort study of patients undergoing a lung transplant at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2016 to 2018.

**Results:** At 1 year after transplant, 56.5% (13/23) had loss of RF compared with baseline, but the values remained within the normal range, whereas 30.4% (7/23) had complete loss of RF. There was a statistically significant difference in RF before and after transplant ( $p < 0.001$ ), but not in CNIs ( $p = 0.499$ ). Among the variables

Clin Biomed Res. 2022;42(1):1-6

1 Seção de Farmácia Clínica, Grupo de Farmacêuticos Clínicos em Transplante de Órgãos Sólidos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Pneumologia e Transplante Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Autor correspondente:

Paola Hoff Alves  
phoffalves@hcpa.edu.br  
Seção de Farmácia Clínica, Grupo de Farmacêuticos Clínicos em Transplante de Órgãos Sólidos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

DM, SAH, and hypercholesterolemia, only the development of SAH was statistically significant compared with the pre-transplant period ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our data demonstrated an important loss of RF after the use of CNI immunosuppressants, which is consistent with published data. However, no association was identified with the type of CNI, suggesting that the benefits of the interchangeability of CNI therapies aimed at preserving RF should be further studied. Given the potential occurrence of ADRs associated with the use of immunosuppressants, we highlight the importance of the presence of a clinical pharmacist in the transplant team.

**Keywords:** *Lung transplantation; Calcineurin inhibitors; Adverse reactions*

## 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<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>.

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 doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística (FC), fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar<sup>3</sup>. 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<sup>1</sup>.

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<sup>4</sup>. 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, ICN (ciclosporina e tacrolimo) inibidores da síntese de purinas e inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos – mTOR. Sabe-se que dentre as RAMs mais frequentemente

associadas ao uso de tacrolimo (TAC) destaca-se a DM. Sendo o uso de ciclosporina (CSA) mais associado ao desenvolvimento de dislipidemias e HAS. Os inibidores de calcineurina (ICN) são também bastante caracterizados por sua ação nefrotóxica que, na maioria das vezes, comportam-se de forma dose-dependentes<sup>5</sup>.

Objetivo primário deste estudo foi descrever a incidência de perda de FR, DM, HAS e hipercolesterolemia associadas ao uso de ICN na população de transplantados pulmonares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre após 1 ano de transplante. Objetivos secundários buscaram estabelecer o tempo médio para aparecimento da perda de FR, na hipótese dela existir, e a presença ou não de uma associação dessa reação adversa com o tipo de ICN: TAC versus CSA.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, descritivo, que foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos todos os pacientes transplantados de pulmão entre 2016 e 2018 neste hospital. Adicionalmente, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: uso de TAC ou CSA (além de outros imunossupressores) e acompanhamento ambulatorial regular ao longo de 1 ano após o transplante. Foram excluídos do estudo transplantes de outros órgãos, pacientes com perda de seguimento ou óbito em menos de um ano após transplante pulmonar.

### Definições

Foram avaliadas as seguintes RAMs:

- Perda de FR: Foi considerada perda de FR aumento de creatinina maior que 50% do valor basal (valor antes do transplante) ou diminuição da TFGe maior que 25% do valor basal<sup>6</sup>.
- Diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertensão arterial: Foram consideradas quando definição clínica descrita em prontuário médico e/ou inclusão de medicamento para tratamento da comorbidade.

- Medicamentos nefrotóxicos: Foi considerado uso concomitante com medicamentos nefrotóxico quando utilização de ICN com um ou mais dos seguintes medicamentos: antifúngicos derivados de azólicos, polimixina B, vancomicina, aciclovir e aminoglicosídeos.

Os dados coletados foram analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS) versão 18.0. Para comparação das variáveis foram utilizados *test t de Fisher* e *test de McNemar*. A coleta de dados do prontuário foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Por se tratar de um estudo observacional e retrospectivo, sem intervenção na terapia medicamentosa, é dispensada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

No período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018, 23 pacientes foram submetidos ao transplante pulmonar no hospital em questão. Nenhum paciente preencheu critérios de exclusão e por isso todos os pacientes transplantados no período foram incluídos no estudo, totalizando 23 pacientes.

A média de idade dos pacientes foi 46,2 ( $\pm$  13,9) anos, sendo 52,2 % do sexo feminino e 47,8% do sexo masculino. Com relação ao motivo do transplante, a maioria dos pacientes 39,1% (9/23) transplantaram por DPOC, 21,7,4% (5/23) fibrose pulmonar, 17,4% (4/23) doença obliterante, 13,1% (3/23) FC e 8,7% (2/23) possuíam outras doenças de base.

O ICN mais utilizado foi o TAC em 65,2% (15/23) dos pacientes, em comparação com a CSA 34,8% (8/23). Dos pacientes que utilizaram TAC, na sua maioria o motivo do transplante foi DPOC 46,7%, seguido de FC 20%, doença obliterante 20% e fibrose pulmonar 13,3%. Em comparação, quem utilizou CSA na sua maioria possuía fibrose pulmonar 37,5%, seguida de DPOC 25%, outras doenças de base 25% e doença obliterante 12,5%.

No momento do transplante 100% (23/23) dos pacientes apresentavam FR dentro da normalidade, um paciente já era portador de DM 4,3% (1/23), seis pacientes possuíam HAS 26,1% (6/23) e nenhum tinha diagnóstico ou tratamento para hipercolesterolemia 0% (0/23).

Ao longo de 1 ano 82,6% (19/23) dos pacientes perderam FR, sendo a média de dias entre o transplante e a primeira TFGe alterada foi de 66 dias. Também foi observado que 35% (7/20) dos pacientes apresentaram nível sérico (NS) do ICN acima do alvo terapêutico na ocasião e 68,4% (13/19) utilizaram mais de um medicamento considerado nefrotóxico ao longo de 1 ano. Após um ano do transplante 13% (3/23) apresentavam FR igual ao momento do transplante, 56,5% (13/23) tiveram uma perda de FR em comparação ao basal, mas com valores ainda dentro da normalidade e 30,4% (7/23) perderam FR com creatinina maior que 50% do valor basal onde em 71% destes, o imunossupressor em uso era TAC. A diferença de FR antes e após o transplante, considerando uso de imunossupressor, foi estatisticamente significativa com  $p < 0,001$  (Figura 1), no entanto não foi observado diferença entre os ICN ( $p = 0,499$ ).



Figura 1: Análise da função renal pré e pós transplante pulmonar.

Um ano após o transplante a incidência de DM foi de 18% (4/22), sendo que 100% dos pacientes estavam em uso de TAC. HAS após 1 ano foi observada em 70,5% (12/17), sendo que 75% (9/12) dos pacientes usaram TAC e 25% (3/12) usaram CSA. Com relação a hipercolesterolemia, a incidência foi de 8,7% (2/23), dos quais 100% estavam em uso de TAC. Entre as variáveis: DM, HAS e Hipercolesterolemia, apenas o desenvolvimento de HAS foi estaticamente significativo quando comparado ao período pré-transplante ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

No total foram incluídos no nosso estudo 23 pacientes, sendo que a média de idade dos pacientes foi 46,2 ( $\pm 13,9$ ) anos, com uma pequena maioria do sexo feminino 52,2 %. Duarte, Linch e Caregnato, em um estudo realizado anteriormente no município de Porto Alegre, com 107 pacientes receptores de transplante pulmonar, entre os anos 2007 e 2012; identificou que a maioria dos pacientes submetidos ao transplante pulmonar eram do sexo masculino (60,63%), com idade média de 49,28 ( $\pm 15,29$ ) anos, idade média semelhante a encontrada no nosso estudo<sup>7</sup>.

Referente ao motivo do transplante, encontramos que a maioria dos pacientes 39,1% (9/23) transplantaram por DPOC, seguida de 21,7,4% (5/23) fibrose pulmonar. Segundo a publicação do Registro da Sociedade Internacional de Coração e Pulmão, as principais indicações de transplante pulmonar em todo mundo são DPOC 36%; seguida de fibrose pulmonar 14%, semelhantes ao perfil de pacientes do nosso estudo<sup>8</sup>.

TAC foi o ICN mais frequente utilizado. Atualmente é o ICN 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<sup>9</sup>. A escolha majoritariamente de TAC é justificada por sua atividade consideravelmente de 10-100 vezes mais potente que a CSA, fato fundamental na manutenção do enxerto uma vez que esses pacientes necessitam de uma alta imunossupressão<sup>10</sup>. O TAC apresenta maiores taxas de sobrevivência de pacientes e órgãos do que o inibidor de calcineurina CSA, além disso, o TAC leva a taxas de rejeição mais baixas<sup>11,12</sup>. Em nosso trabalho, por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível identificar os motivos específicos para escolha do imunossupressor, no entanto considera-se usualmente a escolha de CSA para pacientes com FC considerando o menor potencial de indução (menor potência) nessa população que possui uma predisposição diabética, característica da doença de base<sup>13,14</sup>.

Nosso estudo demonstrou um impacto significativo na FR da população analisada, após a introdução do imunossupressor. No período pré-transplante todos os pacientes apresentavam FR normal e em uma média de 66 dias após a introdução do ICN já foi possível observar aumento da creatinina maior ou igual a 50%. Alguns pontos devem ser considerados: os ICN possuem uma vasta variabilidade interindividual na sua farmacocinética, sendo prescindível uma individualização da posologia para a otimização da terapia e um acompanhamento através da dosagem do nível sérico do fármaco nos primeiros meses pós transplante. São nesses primeiros meses também, que há necessidade de uma imunossupressão mais agressiva, na tentativa de evitar uma rejeição precoce do enxerto. Considerando tais informações, a perda de FR observada poderia ser justificada por um cenário em que se evidencia alta variabilidade individual do paciente e baixa biodisponibilidade dos ICN, o que dificulta a obtenção de um target terapêutico adequado, e a necessidade de níveis mais altos de imunossupressão, gerando uso de doses mais altas e maior incidência de RAMs.

A Injúria renal aguda no pós-operatório está associada a maior duração da internação hospitalar, aumento a curto prazo da mortalidade em 1 ano e risco elevado de doença renal crônica<sup>9,15,16</sup>. Segundo a Sociedade Internacional de Coração e Pulmão a incidência de disfunção renal pós transplante pulmonar e cardíaco em 1 ano é de 19.6%, chegando a 42,6% em 5 anos<sup>8</sup>. Injúria renal aguda é muito comum em pacientes pós transplante pulmonar, ocorrendo em até dois terços dos pacientes, sendo que 5% a 8% precisam de diálise nos primeiros meses após o transplante<sup>15,16</sup>. A nefrotoxicidade se mostrou semelhante entre os ICN, em dois estudos realizados comparando o uso de TAC e CSA em pacientes pós transplante pulmonar<sup>17,18</sup>. Ao encontro dos dados já publicados, nosso estudo também não evidenciou diferença entre os ICN na FR.

Apesar do uso concomitante com outros medicamentos nefrotóxicos, e supostamente o uso de doses mais elevadas no primeiro ano de transplante, em 56% dos pacientes a FR foi recuperada, no entanto a diferença ainda foi estatisticamente significativa quando comparada ao período pré-transplante (30,4% de perda de FR em 1 ano  $p = 0,016$ ).

Analisando as demais RAMs propostas neste estudo, HAS além da FR, foi a única reação observada com diferença estatística em relação ao período pré-transplante (26,1% versus 70,5%  $p < 0,001$ ). Estudos demonstram que a prevalência em 5 anos de hipertensão em adultos após transplante de pulmão se aproxima de 62%<sup>19,20</sup>. Quanto a DM, o registro da ISHLT relata uma prevalência em 1 ano de 25%<sup>8</sup>. e alguns estudos estimam que a incidência de DM pós transplante pulmonar exceda 30%<sup>21,22</sup>. A incidência

de DM no nosso estudo não foi estatisticamente significativa e é inferior a encontrada em outros estudos, podendo ser justificado pelo baixo *n* amostral.

Hipercolesterolemia é prevalente e prevê declínio rápido na FR além de maior incidência de grandes eventos cardiovasculares e aumento da mortalidade em receptores de transplante de pulmão<sup>23,24</sup>. Nosso estudo encontrou uma incidência de 8,7%, não sendo estatisticamente significativo comparado ao baseline, mas é necessário considerar que para muitos casos, na tentativa de reduzir a polifarmácia e priorizar o tratamento da doença de base pulmonar, a decisão de tratamento de hipercolesterolemia acaba sendo postergada para o período pós transplante ou em período de maior estabilidade da doença.

Nosso trabalho possui algumas limitações. A primeira delas está relacionada ao tipo de estudo: os estudos de coorte estão sujeitos a perda do seguimento o que pode impactar no tamanho da amostra e consequente força estatística para associação com o desfecho, além de não conseguir controlar todos os fatores confundidores. Também consideramos fator limitante o estudo ter sido conduzido em um único centro. Reconhece-se também que o pequeno número da amostra pode

influenciar no poder de associação das variáveis ficando limitado também a validade externa dos dados encontrados, apesar de os mesmos estarem em consonância com achados do tema.

A troca do ICN é levada em consideração em alguns momentos, visando preservar a FR do paciente, porém não foi observado no nosso estudo um menor impacto na FR relacionada a um imunossupressor específico, entretanto deve-se levar em consideração as limitações do mesmo. Nosso trabalho corrobora com outros estudos que avaliaram as RAMs relacionadas ao uso de ICN, sendo fundamental um acompanhamento clínico multiprofissional desses pacientes mais de perto e de forma contínua, principalmente no primeiro ano pós transplante, onde são utilizadas doses mais elevadas de imunossupressores, uso concomitante com outros medicamentos, o que pode acarretar má adesão medicamentosa e aumento de RAMs.

Nossos dados vêm ao encontro de outros estudos que associam o uso de inibidores de calcineurina a eventos adversos, como perda de função renal e hipertensão. Entretanto, não foi possível determinar a influência nos efeitos adversos de maneira isolada de tacrolimo versus ciclosporina.

## REFERÊNCIAS

- Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1169-83.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. *Registro Brasileiro de Transplantes: dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho – 2019* [Internet]. São Paulo: ABTO; 2019 [citado em 12 out 2019]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/rbt2019-1sem-leitura.pdf>
- McCurry KR, Budev MM. Lung transplant: candidates for referral and the waiting list. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):54-8.
- Eaton CK, Gutierrez-Colina AM, Quast LF, Liverman R, Lee JL, Mee LL, et al. Multimethod assessment of medication nonadherence and barriers in adolescents and young adults with solid organ transplants. *J Pediatr Psychol*. 2018;43(7):789-99.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, imunossupressão no transplante pulmonar: relatório de recomendação* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016 [citado em 24 set 2019]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/ssaoTransplantePulmaoCP29\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/ssaoTransplantePulmaoCP29_2016.pdf)
- Wahrhaftig KM, Correia LC, Souza CA. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. *J Bras Nefrol*. 2012;34(4):369-77.
- Duarte RT, Linch GF, Caregnato RC. Pós-operatório imediato de transplante pulmonar: mapeamento de intervenções de enfermagem. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(5):778-84.
- Goldfarb SB, Levvey BJ, Edwards LB, Dipchand AI, Kucheryavaya AY, Lund LH, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth pediatric lung and heart-lung transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1196-205.
- Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1047-59.
- Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000;59(2):323-89.
- Griffith BP, Bando K, Hadesty RL, Armitage JM, Keenan RJ, Pham SM, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. *Transplantation*. 1994;57(6):849-51.
- Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyou C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(8):797-804.

13. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-31.
14. Morrell MR, Pilewski JM. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):127-38
15. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1469-76.
16. Fidalgo P, Ahmed M, Meyer SR, Lien D, Weinkauff J, Cardoso FS, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1702-9.
17. Fan Y, Xiao YB, Weng YG. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2009;41(5):1821-4.
18. Penninga L, Penninga EI, Moller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;31(5):CD008817.
19. Walker AH, Locke TJ, Braidley PC, Al-Mohammed A. The importance of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring after thoracic organ transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1770-3.
20. Vandergheynst A, Van de Borne P, Melot C, Preumont N, Knoop C, Leeman M. High prevalence of nocturnal arterial hypertension and non-dipping in lung transplant recipients. *Acta Cardiol*. 2010;65(4):395-400.
21. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(2):438-45.
22. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2919-25.
23. Stephany BR, Alao B, Budev M, Boumitri M, Poggio ED. Hyperlipidemia is associated with accelerated chronic kidney disease progression after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2553-60.
24. Wenger U, Cottini SR, Noll G, Arndt S, Stehberger PA, Klinzing S, et al. Pretransplant dyslipidaemia determines outcome in lung transplant recipients. *Lipids Health Dis*. 2013;12:53.

Recebido: 2 jun, 2021

Aceito: 29 out, 2021