

Atuação da ciclosporina no pós operatório de transplantes de coração no nordeste, noroeste e região metropolitana do espírito santo

Performance of cyclosporin in the post operation of heart transplantation in the northeast, northwest and metropolitan region of espírito santo

DOI:10.34119/bjhrv5n6-132

Recebimento dos originais: 28/10/2022

Aceitação para publicação: 30/11/2022

Nayara Levi Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Martinelli, Colatina - ES

CEP: 29703-858

E-mail: nayarasilvalevi@hotmail.com

Isabella Gouvea Simoes

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Martinelli, Colatina - ES

CEP: 29703-858

E-mail: isabellagsimoes@hotmail.com

Lara Formigoni Binda

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Martinelli, Colatina - ES

CEP: 29703-858

E-mail: lara-binda@hotmail.com

Thayla Del Piero Boina

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Martinelli, Colatina - ES

CEP: 29703-858

E-mail: thayladpb@hotmail.com

Leandro de Oliveira Reckel

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Martinelli, Colatina - ES

CEP: 29703-858

E-mail: leandrooliveirareckel@gmail.com

Kelly Cristina Mota Braga Chiepe

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Avenida Fioravante Rossi, 2930, Martinelli, Colatina - ES

CEP: 29703-858

E-mail: kellychiepe@gmail.com

RESUMO

Este artigo tematiza a atuação da ciclosporina no pós-operatório de transplantes de coração no nordeste, noroeste e região metropolitana do Espírito Santo. O objeto de investigação é baseado em artigos. Este estudo se caracteriza como uma pesquisa documental, situada na Linguística Aplicada. Estudos sobre efeitos colaterais, contraindicações, indicações para transplante e recuperação após a transplantação são os principais referenciais teóricos utilizados para problematizar implicações no pós-operatório da ciclosporina. Os resultados mostram a necessidade do aprimoramento do uso adequado do medicamento para promover uma melhor atuação no pós-operatório de pacientes com rejeição do enxerto pós transplantes alogênicos, com ênfase no transplante cardíaco.

Palavras-chave: ciclosporina, transplante cardíaco, rejeição de órgão.

ABSTRACT

This article discusses the role of cyclosporine in the postoperative period of heart transplants in the northeast, northwest and metropolitan region of Espírito Santo. The object of investigation is based on articles. This study is characterized as a documentary research, located in Applied Linguistics. Studies on side effects, contraindications, indications for transplantation and recovery after transplantation are the main theoretical references used to problematize postoperative implications of cyclosporine. The results show the need to improve the proper use of the drug to promote a better performance in the postoperative period of patients with graft rejection after allogeneic transplants, with an emphasis on heart transplantation.

Keywords: cyclosporine, heart transplants, organ rejection.

1 INTRODUÇÃO

No atual cenário brasileiro, percebe-se que os transplantes, por mais necessários que sejam, são vistos com um tabu ocasionado pelos entraves que se iniciam desde a doação até mesmo o transporte, ou mesmo a inserção do órgão que deve ser feita em hospitais de referência.

Afunilando o referencial da pesquisa, pode-se afirmar que os empecilhos se propagam no quesito do transplante cardíaco, visto que, além de todo o luto familiar do óbito, e por muitas vezes a esperança de sobrevivida, há também o ponto de compatibilidade tecidual, para que o tecido enxertado não seja rejeitado e, conseqüentemente, seja perdido um órgão de extrema importância que é esperado por milhares de indivíduos.

Sendo assim, quando se ultrapassam todos esses pontos de impedimento, realiza-se a cirurgia que é de extrema complexibilidade, e no pós-operatório é possível afirmar que os imunossupressores exercem papel essencial na recuperação e aceitação do novo órgão no corpo, que inicialmente é notificado como um tecido invasor, é interpretado como um risco para o sistema de defesa do ser.

Portanto, um dos medicamentos rotineiramente prescritos para o pós-operatório de transplantes cardíacos é a Ciclosporina, agindo sobre células de defesa imunossuprimindo-as, porém, como em todo medicamento, deve ser avaliado os riscos colaterais da ingestão da droga, visto que foram notificadas alterações negativas em alguns casos, já em outros um sucesso quase unânime.

Os especialistas na área discutem que " A talidomida, por seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, tem sido utilizada no tratamento de doenças dermatológicas e na doença enxerto-contrá-hospedeiro no transplante de medula óssea. O objetivo deste trabalho é avaliar a ação deste medicamento como imunossupressor em transplante de órgãos, estudando sua ação isoladamente ou em combinação com a ciclosporina na prevenção da rejeição ao aloenxerto cardíaco heterotópico em coelho" (CARVALHO, 2003, p.106).

2 CICLOSPORINA

De acordo com Matsuda e Koyasu (2000), a ciclosporina(CSA) é um medicamento lipofílico que se liga à ciclofilina intracelular nos T linfócitos, formando um complexo que inibe a transcrição de interleucina 2, dificultando o processo de ativação e proliferação de linfócitos T , sendo esse, um dos fatores que estimulam a utilização desse fármaco em transplantes cardíacos. Ademais, Trull *et al.*(1999) relata que a CSA pode ser encontrada em duas formas, uma não modificada, e outra modificada, sendo que, o modelo que não sofre alterações (Sandimmune®) é uma emulsão a base de óleo, de absorção baixa e variável (10-89%). Entretanto, segundo Griffith *et al.*(1994) a preparação modificada (Neoral®) vem substituindo amplamente a não modificada, devido a sua biodisponibilidade e absorção ser mais previsível. Nesse contexto, é válido destacar os escritores Monchaud e Marquet(2009), no qual relatam que a absorção de CSA tem grande variabilidade, dependendo de cada indivíduo, além de sua janela terapêutica estreita, o que torna o monitoramento de níveis séricos deste medicamento essencial

2.1 EFEITOS COLATERAIS

A princípio, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão em Transplante Pulmonar, a ciclosporina deve ser aplicada 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. Desse modo, a partir da responsividade do paciente, a introdução do fármaco se faz por via oral, e conseqüentemente, a dose é ajustada consoante o nível sérico de CSA. Segundo Floreth e Bhorade (2010), o grau 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 e a sua manutenção, da dose oral, é de 3 a 5 mg/kg duas vezes por dia, na forma de 13 comprimidos ou suspensão. Outrossim, como trata-se de um medicamento, reações adversas podem ser desenvolvidas ocasionadas pelo seu uso, de acordo com Scheffert e Raza (2014) incluem nesses reflexos a 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, o que prejudica o bem estar da pessoa.

2.2 CONTRA INDICAÇÕES DA CICLOSPORINA

Tratando-se de uma droga imunossupressora, a ciclosporina pode apresentar problemas, devido a pequena faixa entre a dose terapêutica e seus efeitos tóxicos, o que gera um estímulo de realizar o acompanhamento biológico dessas drogas e com isso, mais estudos sobre os seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, fatores esses determinantes na dose terapêutica de cada indivíduo transplantado, que necessitam de doses suficientemente altas para prevenir a rejeição, mas, ao mesmo tempo, abaixo do limiar tóxico para reduzir efeitos, como a neurotoxicidade. Todavia, de acordo com Pennin Ga *et al.* (2013), os efeitos adversos da utilização de imunossupressores são encontrados mais frequentemente em pacientes em uso de tacrolimo (TAC), como a diabetes mellitus pós-transplante, neurotoxicidade e complicações gastrointestinais, enquanto hipertensão arterial sistêmica, hirsutismo e hiperplasia gengival são eventos adversos pouco observados em pacientes utilizando TAC. No entanto, Spencer (1997) descreve que 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, o que pode provocar a perda de função renal.

3 TRANSPLANTE CARDÍACO

É a transferência entre um indivíduo que infelizmente veio a óbito com coração saudável para um outro indivíduo que tenha alguma anomalia em seu coração que não possa ser tratada por outros meios como medicamentos ou outro tipo de cirurgia.

3.1 INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE

A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é principais fatores que levam a população a realizarem um transplante cardíaco, contudo não são todos os casos desse mal que levar o paciente a cirurgia, baseado na III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, é almejado os pacientes só sejam operados em caso de participarem da classificação de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) classe III / IV da NYHA.

Para administração do tratamento clínico, priorizasse a associação de drogas como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), espironolactona e os betabloqueadores, em especial o Carvedilol, se possível, para o aumento da expectativa de vida e diminuição dos sintomas. Contudo, não raro, encontramos pacientes com ICC refratária e que dependem do uso associado de aminas vasoativas e de mecanismos de suporte circulatório como Balão de Contrapulsção Intra Aórtico (BIA) até o surgimento de um doador imunologicamente compatível, o que implicará na realização do transplante em condições clínicas mais instáveis e exigirá um esforço maior no controle de fatores que atuam no controle do sangue na organização cardiovascular e metabólico no pós-operatório.

A utilização de uma terapia personalizada aplicada a paciente com necessidades especial associada com a classificação funcional da insuficiência cardíaca de classe funcional IV, associado a suporte medicamentoso inotrópicos que vise maximizar o débito cardíaco com o acompanhamento dos parâmetros importantes, como temperatura, pulso, pressão arterial e outros fatores de homeostase corporal, tem mostrado fatores animadores na melhora do caso clínico. Um acompanhamento com diversos profissionais da saúde juntamente com uma informação clara alusivo a doença, diminui a volta dos pacientes aos hospitais por conta da insuficiência cardíaca em mais de 75%.

Na atualidade, temos diversos tipos de avaliações para medir a funcionalidade de um exercício, que vem a ser usado como uma forma de analisar paciente que apresente um quadro clínico de miocardiopatia dilatada, uma das causas da insuficiência cardíaca, uma vez que provoca uma alteração sistólica. Uma avaliação respeitada para essa análise é o Consumo Máximo de Oxigênio (VO₂ max), que traduz a capacidade fisiológica do indivíduo de utilizar o ar da inspiração ao realizar uma atividade física aeróbico.

De acordo com pesquisa realizada por *Mancini et al.*, é necessário estudar o caso de maneira especificada de cada paciente para a idealiza e planejamento do momento adequado para o transplante cardíaco, sendo este projeto baseado no Consumo Máximo de Oxigênio, pacientes com anomalia do ventrículo esquerdo grave e valor do VO₂ max superior ao valor de 14 ml/min/kg apresenta uma margem de segurança para um espera no transplante de coração, por outro lado, pacientes com o valor de VO₂ abaixo do valor de 10ml/kg/min é sugerido a cirurgia de transplante com urgência, o intervalo entre os números de 14 a 10 ml/min/kg é importante a observação do paciente, havendo uma necessidade de analisar cada caso para recomendar ou não o adiamento do transplante de coração.

3.2 RISCO DO TRANSPLANTE DE CORAÇÃO

Após minuciosa avaliação dos diversos aparelhos e sistemas, temos condições de definir as principais contra-indicações ao transplante cardíaco. As contra-indicações são divididas em absolutas e relativas. Estas últimas devem-se a evidências conflitantes ou opiniões divergentes sobre a utilidade ou eficácia do transplante.

3.3 RECUPERAÇÃO APÓS O TRANSPLANTE

Os cuidados e as medidas de suporte pós-operatório foram sedes de grandes conquistas que, ao lado da ciclosporina, propiciaram a melhora dos resultados. As complicações que ocorrem após o transplante advêm, direta ou indiretamente, dos efeitos colaterais da imunossupressão, das rejeições ou do próprio ato operatório. O pós-operatório imediato é realizado em isolamento reverso, com desinfecção da unidade e dos equipamentos utilizados. Contudo, os maiores benefícios são obtidos com a aplicação dos cuidados dispensados pela equipe de transplante no manuseio do paciente, empregando gorros, máscaras, aventais e, principalmente, a lavagem das mãos. Estas medidas são suspensas progressivamente, de acordo com a retirada dos cateteres, drenos e com a evolução clínica favorável do paciente.

4 REGIÃO NORDESTE, NOROESTE E REGIÃO METROPOLITANA NO ESPÍRITO SANTO

A mesorregião do Noroeste Espírito-Santense é uma das quatro mesorregiões do estado brasileiro do Espírito Santo. É formada pela união de dezessete municípios agrupados em três microrregiões. As três microrregiões são: Barra de São Francisco, Colatina e Nova Venécia.

Vitória, capital do Espírito Santo, fica localizada na região metropolitana e é o ponto de partida para a maioria das rotas turísticas do Estado. A cidade, uma das três ilhas-capitais do

país, tem o desenvolvimento sustentável como uma de suas marcas e desponta entre as que mais crescem em termos econômicos no Brasil. Entretanto, as grandes oportunidades de negócios estão sempre alinhadas com a preservação de sua história, cultura e seus ecossistemas.

Hospital Evangélico de Vila Velha: O Hospital Evangélico de Vila Velha é referência em urgência e emergência cardiovascular e habilitado em alta complexidades nas especialidades: Cardiovascular, Neurocirurgia, Bariátrica, Oftalmologia, Oncologia e transplantes de rim, córnea, coração, osso e tecido. O hospital possui 194 leitos e a equipe de colaboradores é composta por uma média de 1.400 funcionários treinados e 220 médicos que oferecem atendimento geral, clínico e cirúrgico.

Hospital Meridional em Cariacica/ES: Meridional Cariacica é referência em transplantes de alta complexidade no Espírito Santo e um dos grandes centros transplantadores do Brasil. Desde 2002, o Centro de Transplantes do Meridional Cariacica já realizou cerca de 1200 transplantes, principalmente renais, hepáticos e cardíacos. O Meridional Cariacica conta com uma Comissão Intra Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (Cihdott), conforme a lei. O Centro de Transplante é formado por uma equipe multidisciplinar de enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos e médicos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo de abordagem exploratória qualitativa, para a identificação de produções sobre a atuação da ciclosporina no pós-operatório do transplante de coração. Será realizada uma revisão da literatura, uma vez que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados de outras publicações, visando a compreensão do tema, a partir de outros estudos independentes. A estratégia para identificação e seleção dos artigos será a busca de publicações indexadas nas bases de dados de acesso livre, disponíveis na internet, como Scielo, PubMed e Google Acadêmico, durante o mês de outubro de 2021. Os critérios adotados para a seleção dos artigos, serão publicados com resumos e textos completos disponíveis para análise, publicados nos idiomas português e inglês ou espanhol, entre os anos 2002 e 2021, e artigos que contivessem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): 'ciclosporina', 'cirurgia cardíaca', 'imunossupressor'. Serão excluídos os artigos que não atendam aos critérios de inclusão mencionados acima. Também será realizada uma pesquisa descritiva, com análise dos dados disponibilizados na base de dados DATASUS, do Ministério da Saúde, buscando informações que ajudem a elucidar a problemática deste estudo. Serão selecionados dados referentes à idade e sexo da população investigada, bem como informações referentes nordeste, noroeste e região metropolitana do Espírito Santo. A partir

desse levantamento, será produzido o artigo para discussão, após análise criteriosa e comparação com a bibliografia existente sobre o tema.

Os artigos obtidos no levantamento foram analisados mediante leitura minuciosa, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo, a fim de organizar e tabular os dados.

6 REVISÃO INTEGRATIVA E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na busca por embasamento para o artigo foram encontrados 9 artigos para elaboração do trabalho teórico, escolhidos conforme os critérios de seleção apresentados no capítulo anterior. Dentre esses artigos, 05 foram selecionados para compor a revisão integrativa e estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados e conclusões dos artigos selecionados

| Autores / ano | Título do Artigo | Resultados | Conclusões |
|---|--|---|--|
| CARVALHO, João Batista Vieira de, PETROIANU, Andy, 2003 | Imunodepressão induzida por talidomida e ciclosporina em transplante cardíaco heterotópico de coelho | A utilização de talidomida e ciclosporina resultou no menor escore histopatológico de rejeição por parte dos coelhos receptores do coração transplantado. | O emprego da ciclosporina e/ou talidomida constituem uma possibilidade de tratamento de imunossupressores em transplantes cardíacos, aumento a expectativa de sobrevivência do destinatário do coração |
| Ramalho, et al, 2003 | A Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina a | Os estudos demonstram que há um aumento de tecido gengival hiperplasiado está associado a elevação de HG no tratamento pós-operatório de paciente transplantado de coração pelo uso de Ciclosporina | O uso de ciclosporina A A potencializa a modificação da morfologia e fisiologia dos tecidos junto a má higiene oral do receptor do coração |
| Tozzi et al, 2006 | Long-term renal function in heart transplant children on cyclosporine treatment. | O experimento apresentou a possibilidade da falta de associação de ciclosporina na insuficiência renal em crianças que não sejam predispostas a esse mal. | Problemas renais em crianças transplantadas deve ser associadas a diversos fatores não somente ao uso de ciclosporina |
| Reis et al, 2021 | Análise de imunossupressores utilizados no contexto do transplante cardíaco: revisão de literatura | A identificação de condições na escolha de imunossupressores no pré-operatório do transplante de coração | Comprovou-se a importância do tratamento baseado nos imunossupressores para aumento presença de um bom enxerto cardíaco |
| FIGLIOLI, Alfredo I, STOLF, Noedir A. G, 2003 | Cuidados no pós-operatório do transplante cardíaco | A diminuição da rejeição e futuras complicações mediante ao uso de ciclosporina ligado a melhoria dos cuidados e medidas pós-operatórias do transplante cardíaco | A utilização de imunossupressores, principalmente a ciclosporina potencializa a aceitabilidade do paciente que abriga o coração recém transplantado |

Após a análise dos artigos selecionados, foi demonstrado a importância da utilização de ciclosporina no acompanhamento pós-operatório do transplante cardíaco, sendo a descoberta da atividade deste imunossupressor um grande estímulo ao transplante de coração. Contudo, essa elevação não o isenta de apresentar efeitos colaterais ao paciente transplantado, devendo, portanto, ter um uso controlado e adaptado à exigência do paciente. Reis *et al.* (2021) exemplifica em seus estudos este papel fundamental do uso da ciclosporina no tratamento pós cirurgia cardíaca de transplante, já em contrapartida Lima *et al.*(2019) denota os prejuízos do uso imunossupressor, como problemas nos tecidos. Por fim, apesar de problemas que a ciclosporina pode acarretar os autores dos artigos chegam à mesma conclusão que os benefícios são maiores que os malefícios.

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste trabalho pode-se compreender que a ciclosporina é um dos principais agentes imunossupressores que determinaram mudanças dos transplantes, principalmente os cardíacos, devido a sua atuação em um estado precoce de resposta imunitária, bloqueando o sinal de ativação dos linfócitos T auxiliares e assim, prevenindo a sua proliferação e diferenciação em células citotóxicas. Dessa forma, é notória a importância dessa medicação na recuperação de indivíduos recém transplantados, visto que o fármaco age na prevenção da rejeição de enxerto pós transplantes cardíacos, proporcionando uma rápida recuperação, bem-sucedida e saudável do pós-operatório.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, Ellen. Transplante cardíaco: Para quem? Quando?. **Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, v.15, n.3, Jul/Ago/Set 2002
- BHORADE, Sangeeta M , FLORETH, Timothy . Current trends in immunosuppression for lung transplantation. **Thieme Medical Publishers**. v.31, n.2, p.172-178, Mar.2010. Disponível em : <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1249112> . Acesso em : 17 mai 2022.
- BOCCHI, Edimar et al . III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, São Paulo, v.93, Out. 2010. Disponível em : <https://www.scielo.br/j/abc/a/XrJZJkL945HZqpd3dZgdPrf> Acesso em : 17 mai. 2022.
- BURDMANN, Emmanuel A et al . Hiperplasia gengival induzida por ciclosporina. *Revista Associação Médica Brasileira*. São Paulo, v.49, n. 2, p.210-3 , 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/KYy3H9rgZ9jS8JSZ4HYNW6P/?lang=pt> Acesso em: 27 jul 2022.
- CARVALHO, João Batista Vieira de, PETROIANU, Andy. Imunodepressão induzida por talidomida e ciclosporina em transplante cardíaco heterotópico de coelho. **Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Minas Gerais.v.30,n.2, Abr 2003.
- EVANGÉLICOVV, **O hospital: estrutura física, 2022**. Página Inicial. Disponível em : <http://www.evangelicovv.com.br/o-hospital/estrutura-fisica>. Acesso em : 28, jun. 2022.
- FIORELLI, Alfredo I, STOLF, Noedir A. G. Cuidados no pós-operatório do transplante cardíaco. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**. São Paulo,v.18,n.2, Jun 2003.
- GARCIA, Solange et al. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio Grande do Sul, p. 393-401, 20 dez. 2004.
- GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. **Cresce o número de transplantes de órgãos no Espírito Santo**. Disponível em: <https://www.es.gov.br/Noticia/cresce-numero-de-transplantes-de-orgaos-no-espírito-santo> .Acesso em: 20 nov 2021.
- GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. **Região Metropolitana**. Site oficial do governo do estado do Espírito Santo. Disponível em : <https://www.es.gov.br/turismo/regiao-metropolitana#:~:text=A%20ILHA%20DO%20MEL,em%20termos%20econ%C3%B4micos%20no%20Brasil>. Acesso em : 28, jun. 2022.
- LIRA, Pablo S. VIEIRA, Caroline C. **Demografia e urbanização: o Espírito Santo no Censo de 2010**. Instituto Jones dos Santos Neves. Vitória, 2011. Disponível em : <http://www.ijsn.es.gov.br/artigos/1059-td-38-demografia-e-urbanizacao-o-espírito-santo-no-censo-2010>. Acesso em : 28, jun. 2022.
- MANCINI, D, M et al. Value of peak exercise pxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in amabulatory patients with heart failure. **Circulation**. Dallas, v.83, p.778-786, Mar 1991.
- MATSUDA, Satoshi, KOYASU, Shigeo. Mecanismos de ação da ciclosporina. **Imunofarmacologia**, v. 47, n. 2-3 p.119-125, Mai 2000.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0162310900001922?via%3Dihub> .
Acesso em: 17 mai 2022.

OLIVEIRA, Thamires Borges de. Incidência de reações adversas associadas ao uso de inibidores de calcineurina em pacientes submetidos ao transplante pulmonar. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p. 10-11, Jan 2021. Disponível em: <https://docplayer.com.br/213494479-Incidencia-de-reacoes-adversas-associadas-ao-uso-de-inibidores-de-calcineurina-em-pacientes-submetidos-ao-transplante-pulmonar.html> . Acesso em: 20 nov 2021.

REDE MERIDIONAL. **Meridional Cariacica**: estrutura, 2022. Página Inicial. Disponível em: <<https://redemeridional.com.br/cariacica/estrutura/#:~:text=O%20Meridional%20Cariacica%20C3%A9%20refer%20Ancia,principalmente%20renais%20hep%C3%A1ticos%20e%20card%C3%ADacos.>> Acesso em : 28, jun. 2022.

REIS, Giovana Silva Correa et al. Análise de imunossuppressores utilizados no contexto do transplante cardíaco: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**.v.13,n.5, 15 mai.2021 Disponível em :<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7221> Acesso em: 20 nov.2021.

STROLOGO, Luca D et al. Long-term renal function in heart transplant children on cyclosporine treatment. **Pediatr Nephrol**. Berlim, v.21, p. 561-565 , Abr. 2006. Disponível em :<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-006-0037-2#citeas> Acesso em : 17 mai 2022.

PENNINGA L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Glud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728681/> Acesso em: 27 jul 2022.