

## AVALIAÇÃO ENDÓCRINA, MORFOLÓGICA E GESTACIONAL APÓS TRANSPLANTE HOMÓGENO ORTOTÓPICO DE OVÁRIOS ÍNTEGROS E FATIADOS SEM ANASTOMOSE VASCULAR

*Endocrinologic, morphologic, and pregnancy assessment of intact and sliced ovarian orthotopic transplantation without a vascular pedicle*

Andy Petroianu <sup>1</sup>, Luiz Ronaldo Alberti <sup>2</sup>, Leonardo de Souza Vasconcelos <sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a fertilização, aspectos endócrinos e histológicos ovarianos após seu transplante ortotópico, sem anastomose vascular. **Método:** Foram utilizadas 32 coelhas da raça Nova Zelândia Branca e Califórnia. No Grupo 1 (n=8)- controle: laparotomia e laparorráfia. No Grupo 2A (n=8), transplantaram-se ortotopicamente os ovários de uma coelha de uma raça para o da outra raça e vice-versa, na forma íntegra, no Grupo 2B (n=8) na forma fatiada e no Grupo 2C (n=8), de um lado, o ovário íntegro e, do outro lado, fatiado. Todas as coelhas do Grupo 2 foram imunossuprimidas com ciclosporina. A partir do 3º mês pós-operatório, cada coelha foi colocada para cópula. Dosou-se o estradiol, a progesterona, o FSH e o LH no 9º mês pós-operatório. Estudaram-se as morfologias macro e microscópicas dos ovários, tubas e útero, de todas os animais. O número de gestações e filhotes foi avaliado por meio do teste qui-quadrado e as dosagens hormonais pelo one-way ANOVA e teste de Tukey-Kramer. **Resultados:** Todas as coelhas do Grupo controle engravidaram, entre o 2º e o 3º meses após início da cópula. No Grupo 2, as gestações ocorreram entre o 4º e o 8º meses pós-operatórios. A porcentagem de gravidez observada foi de 37,5% no Grupo 2A, 50% no Grupo 2B e 62,5% no Grupo 2C. Os níveis hormonais e o estudo morfofuncional dos ovários, tubas e úteros não apresentaram alterações. **Conclusão:** O transplante ovariano homogêneo ortotópico sem pedículo vascular foi eficaz para a manutenção de hormônios ovarianos em níveis normais e permitiu a fertilização natural.

**Descritores:** Hormônios ovarianos, Transplante de ovário, Histologia ovariana, Ciclosporina, Fertilização.

### INTRODUÇÃO

Muitas pacientes com câncer sofrem perda iatrogênica da função ovariana, mesmo sem o ovário estar envolvido na doença, em decorrência de tratamento radioterápico e quimioterápico.<sup>1,2</sup> Em outras situações, o ovário sem evidência de doença é retirado, em decorrência de dificuldade técnica em procedimentos operatórios na pelve. Essa conduta resulta em menopausa precoce e distúrbios funcionais, tais como disfunção sexual, níveis alterados de lipoproteínas, além de maior risco de osteoporose e de doenças cardíacas.<sup>1,2,3,4</sup>

Uma alternativa fisiológica de manter a função hormonal em mulheres que precisam se submeter à retirada de ovários normais, nas quais a função regulatória do eixo hipotálamo-hipofisário está intacta e na ausência de doença auto-imune é o enxerto ovariano. Diversas técnicas experimentais de auto-implante ovariano vêm sendo pesquisadas.<sup>5,6</sup> A multiplicidade de espécies animais e de métodos estudados para a preservação da função ovariana resulta em informações conflitantes quanto à eficácia da preservação hormonal.<sup>7,8,9</sup>

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

1. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina - UFMG, Docente Livre da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Docente Livre da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP, Doutor em Fisiologia e Farmacologia, Pesquisador IA do CNPq;
2. Cirurgião Geral, Mestre em Medicina pelo Departamento de Cirurgia - UFMG, Doutorando em Medicina pela UFMG, Residente de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG;
3. Patologista Clínico, Professor do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência: Prof. Andy Petroianu - Av. Afonso Pena, 1626 - Apto 1901 - CEP 30130-005 - Belo Horizonte - MG - Telefax: (31) 3274-7744  
E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Recebido em: 10/12/2004

Aceito em: 05/01/2005

A utilização de tecidos ovarianos criopreservados e reimplantados em posição heterotópica é uma alternativa mais fisiológica de manter a função hormonal no pós-operatório tardio da retirada de ovários normais.<sup>9,10,11,12</sup> A maioria dos estudos sobre preservação de tecido ovariano restringe-se aos transplantes autógenos. Transplantes homogêneos ortotópicos ou heterotópicos foram pouco investigados, principalmente devido às dificuldades de imunossupressão.<sup>13</sup>

A ciclosporina (CyA) é um peptídeo derivado de fungos, utilizado no tratamento de pacientes submetidos a transplantes de órgãos. Sua atividade imunossupressora baseia-se na inibição da resposta imune celular e na diminuição da produção de linfócitos T dependentes de anticorpos.<sup>14</sup> Por outro lado, verificou-se que a CyA provoca disfunções do sistema endócrino,<sup>7</sup> tendo sido descritas alterações na função gonadal de ratos e humanos.<sup>7,8</sup> Esse efeito é provavelmente devido à interação entre a CyA e a prolactina sobre o mesmo receptor linfocítico em ratos.<sup>14</sup>

O objetivo do presente trabalho foi verificar a ocorrência de gestação natural em coelhas e avaliar aspectos morfológicos e endócrinos de transplantes ovarianos homogêneos, fixados em posição ortotópica (no mesmo local onde o ovário foi retirado), na forma íntegra e fatiada, sem anastomose vascular, em animal imunodeprimido por ciclosporina.

## MÉTODOS

Este trabalho experimental foi realizado de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e da Declaração de Helsinki,<sup>15,16</sup> e do Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais, tendo sido aprovado pelo processo 02/01.

Foram estudadas 32 coelhas (*Oryctogalus cuniculus*) das raças Nova Zelândia Branca (n = 16) e Califórnia (n = 16) e dez machos sabidamente férteis da raça Nova Zelândia Branca. Os animais, provenientes do Biotério Central da Escola de Veterinária da UFMG, foram mantidos em gaiolas individuais, onde receberam ração para coelhos e água à vontade. Eles permaneceram em adaptação e observação do estado de saúde por 20 dias. Realizou-se um exame minucioso em cada coelho a fim de garantir a ausência de sinais de doença.

No início do experimento, todos os coelhos estavam com 4 meses de idade, sexualmente maduros e com peso variando de 2450g a 2700g. No pré-operatório, os animais foram mantidos em jejum de 12 horas.

As coelhas foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos, com metade dos animais pertencentes a cada uma das raças:

**Grupo 1:** (n = 8), animais submetidos apenas a laparotomia mediana e laparorráfia.

**Grupo 2:** transplante homogêneo ortotópico dos dois ovários  
Subgrupos

2A: (n=8): íntegro bilateral

2B: (n=8): fatiado bilateral

2C: (n=8): íntegro de um lado e fatiado do outro lado

Todos os procedimentos foram feitos nas dependências do Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, obedecendo às normas técnicas de assepsia e anti-sepsia.

Todos os animais receberam antibioticoprofilaxia com cefadroxila (Cefamox®; Bristol-Myers-Squibb, São Paulo) na

dose de 50mg/kg dissolvida em 10 ml de leite, trinta minutos antes do procedimento cirúrgico.

A anestesia foi induzida com injeção intramuscular na região glútea de cloridrato de quetamina (Ketalar®, Pfizer, São Paulo) a 5%, na dose de 50mg/kg. Quando necessário, foi aplicado adicionalmente um quarto da dose inicial do anestésico. Durante todo o período anestésico, foram observadas as frequências cardíaca e a respiratória, além da movimentação voluntária dos coelhos, com vista a detectar possíveis complicações.

Após tricotomia do abdome, realizou-se anti-sepsia com solução de polivinilpirrolidona (PVPi®) degermante seguida por solução alcoólica de iodo a 2% e colocação de campos operatórios.

Os animais do Grupo 1 foram submetidos a laparotomia mediana infra-umbilical, identificação do útero, das tubas uterinas e dos ovários. Em seguida, realizou-se laparorráfia com suturas contínuas em dois planos, aponeurose, com fio de poliglactina 2-0 (Vicryl®, Ethicon, São Paulo) e pele, com náilon 3-0 (Nylon®, Ethicon, São Paulo).

No Grupo 2, além da antibioticoprofilaxia, uma hora antes do procedimento cirúrgico, as coelhas foram pesadas e receberam ciclosporina em solução na dose de 10 mg/kg. Ambas as drogas foram dissolvidas em 10 ml de leite e administradas através de cateter orogástrico de 12 Fr. Um par de coelhas - uma Califórnia e outra Nova Zelândia Branca - foram operadas simultaneamente. Através de laparotomia mediana infra-umbilical, realizou-se ooforectomia total bilateral, preservando a integridade tubária. Ambos os ovários de cada coelha foram retirados. Em seguida, os ovários de uma coelha foram transplantados ortotopicamente na outra coelha e vice-versa, de forma que cada animal foi doador e ao mesmo tempo receptor. Todos os implantes ovarianos foram feitos sem reconstituição vascular e fixados com apenas um ponto de náilon 5-0, de acordo com os subgrupos seguintes:

A - transplante bilateral dos ovários íntegros,

B - os ovários foram cortados longitudinalmente em três fatias de 2 mm de espessura com bisturi e, em seguida, foram transplantados,

C - transplantou-se aleatoriamente, de um lado o ovário íntegro e do outro o fatiado.

Em seguida, realizou-se laparorráfia com suturas contínuas em dois planos, aponeurose, com fio de poliglactina 2-0 (Vicryl®, Ethicon, São Paulo) e pele, com náilon 3-0 (Nylon®, Ethicon, São Paulo).

Após o ato cirúrgico e durante todo o período de acompanhamento, as coelhas receberam ração e água previamente filtrada em recipientes próprios, ad libitum e foram mantidas em gaiolas individuais, em condições adequadas de higiene, ventilação e iluminação.

Nos três primeiros dias pós-operatórios, os animais receberam antibioticoprofilaxia com cefadroxila, na dose de 50mg/kg dissolvida em 10 ml de leite, através de cateter orogástrico.

As coelhas do Grupo 2 receberam diariamente, durante nove meses, 10 mg/kg de ciclosporina dissolvidos em 10 ml de leite, através de cateter orogástrico com calibre de 12 Fr. Os animais foram semanalmente pesados para ajuste das doses de ciclosporina. Esse procedimento foi facilitado pelo uso de caixa de contenção para coelhos.

Decorridos três meses da cirurgia, as fêmeas foram colocadas diariamente com um macho diferente sabidamente fértil para cópula, durante outros seis meses. A troca dos machos foi aleatória e ininterrupta até perceber-se a gravidez na coelha. Nessa situação

a fêmea era mantida sem companhia em sua gaiola até o término da gestação. Registraram-se o número de gestações e o número de filhotes em cada grupo, bem como qualquer complicação gestacional que pudesse ser observada. As coelhas do Grupo controle foram expostas ao acasalamento, seguindo a mesma conduta descrita para as fêmeas com ovários transplantados.

No nono mês após o procedimento cirúrgico, foram colhidas amostras sanguíneas para dosagens de estradiol, progesterona, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante. As amostras sanguíneas foram processadas rotineiramente em aparelhagem específica. A quantificação hormonal seguiu o método de imunofluorimetria para os hormônios gonadais e hipofisários.

Ao final do período de acompanhamento, todas as coelhas foram mortas com dose inalatória letal de éter, após anestesia profunda com quetamina (50mg/kg). Através de toracolaparotomia mediana, as cavidades torácica e abdominal, bem como seus órgãos foram cuidadosamente estudados. Retiraram-se o útero, os ovários e as tubas uterinas de todas as coelhas. Após a fixação dos fragmentos em solução de Bouin, eles foram processados para histologia. Secções de 5 µm de espessura foram montadas em lâmina e coradas com hematoxilina e eosina.

Foram utilizados os testes qui-quadrado com correção de Yates para pequenas amostras para comparar o número de gestações bem sucedidas e o número de filhotes, e os testes one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey-Kramer para comparar as dosagens hormonais (estradiol, progesterona, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante). As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Todos os animais recuperaram-se espontaneamente das cirurgias e sobreviveram durante os nove meses do experimento, sem intercorrências.

A Tabela 1 mostra os valores hormonais de ambos os grupos obtidos no final do experimento. Observou-se a presença de hormônios ovarianos em todas as coelhas transplantadas. Os valores hormonais de ambos os grupos mantiveram-se semelhantes, exceto o estradiol, que foi mais elevado no Grupo 2C ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença quanto aos níveis hormonais entre as duas raças de coelhas estudadas.

À segunda laparotomia, a cavidade abdominal do Grupo 1 manteve-se com aspecto normal. O exame macroscópico dos órgãos reprodutores do Grupo 2 mostrou ovários transplantados com preservação de sua parte externa e ausência de fibrose ou reações aparentes ao fio cirúrgico em todas as coelhas. Os úteros e as tubas de seis coelhas não apresentaram alterações anatômicas aparentes. Em duas coelhas (uma da raça Nova Zelândia Branca e outra da raça Califórnia) houve aderências entre a tuba e o ovário, assim como entre o ovário e alças intestinais adjacentes.

Ao estudo histológico, verificou-se que os ovários tanto dos animais controle quanto dos transplantados estiveram preservados, não havendo diferenças entre esses grupos. Também não foram encontradas diferenças entre os ovários transplantados íntegros ou fatiados. A viabilidade ovariana foi confirmada pela presença de angiogênese satisfatória, vários folículos em diferentes estádios de maturação, bem como corpos lúteos e cistos foliculares em proporções variáveis. Não foram identificados sinais de isquemia

**Tabela 1:** Níveis hormonais (média e desvio padrão da média) e número de gestações nas coelhas controle e nas submetidas ao transplante ovariano ortotópico.

GRUPOS	ESTRADIOL (pg/ml)	PROGESTERON A (pg/ml)	FSH (UI/l)	LH (UI/l)	NÚMERO DE COELHAS QUE FICARAM GRÁVIDAS
1	2.801±762	104.200±2.348	0,13±0,05	0,16±0,07	7
2A	4.063±927	102.906±962	0,13±0,04	0,18±0,07	3
2B	3.844±821	103.172±1.938	0,14±0,07	0,18±0,07	4
2C	4.510±1.246*	103.713±2.413	0,13±0,04	0,16±0,07	5

ou necrose. Em uma coelha Nova Zelândia Branca, identificou-se hemorragia multifocal junto à cápsula e calcificação subcapsular em um dos ovários.

A histologia tubária das coelhas do Grupo 1 foi normal, com microvilosidades bem desenvolvidas, trofismo preservado e ausência de sinais inflamatórios ou degenerativos. No Grupo 2, encontrou-se em uma coelha foco de infiltrado mononuclear na mesossalpinge e hipotrofia tubária. Uma outra coelha apresentou reação do tipo corpo estranho na mesossalpinge, além de salpingite crônica discreta e hidrossalpinge. Os demais animais apresentaram histeroarquitectura tubária conservada.

A histeroarquitectura uterina de todas as coelhas foi mantida. O endométrio evidenciou diversas fases de proliferação, compatíveis com as fases do ciclo estral, indicando adequada produção hormonal.

Quanto à fertilidade, todas as coelhas do Grupo 1 (controle) engravidaram, metade após dois meses e a outra metade três meses após o início dos cruzamentos. O número de filhotes variou entre 6 a 10 animais.

Três coelhas do Grupo 2A (37,5%) levaram sua gestação a termo. Os partos ocorreram em uma coelha no quarto mês pós-operatório com o nascimento de dois filhotes, no quinto mês pós-operatório em uma outra coelha, com o nascimento de três filhotes e em uma coelha no sexto mês, com o nascimento de um filhote.

Das oito coelhas de Grupo 2B, quatro (50%) levaram sua gestação a termo. Os partos ocorreram em uma coelha no quinto mês pós-operatório com o nascimento de três filhotes, no sexto mês pós-operatório em uma outra coelha com o nascimento de dois filhotes e no sétimo mês pós-operatório nas outras duas coelhas, com o nascimento de um e dois filhotes, respectivamente.

No Grupo 2C, cinco coelhas (62,5%), duas Nova Zelândia Branca e três Califórnia, levaram sua gestação a termo. Os partos ocorreram no quinto mês pós-operatório, em duas coelhas, dois meses após o início da cópula, com o nascimento de um filhote, no sexto mês pós-operatório em uma outra coelha com o nascimento de três filhotes e no oitavo mês pós-operatório nas outras duas coelhas com o nascimento de um e dois filhotes respectivamente. Não houve diferença no tempo entre o início da cópula e o nascimento dos filhotes em relação às duas raças estudadas ( $p > 0,05$ ).

Não houve diferenças entre o Grupo 1- controle e os demais subgrupos 2 em relação ao número de gestações 2A ( $p = 0,121$ ), 2B ( $p = 0,28$ ) e 2C ( $p = 0,563$ ).

## DISCUSSÃO

O transplante ovariano em pacientes com falência ovariana é análogo ao transplante de ilhotas de Langerhans nos casos de diabetes melito ou de neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson. Todas essas entidades patológicas podem ser tratadas com suplementação farmacológica. Entretanto, a terapia tecidual tem a vantagem de manter a atividade fisiológica da secreção hormonal e neuronal.<sup>17</sup> As possibilidades e vantagens da terapia tecidual estão sendo gradualmente conhecidas.

Optou-se pelo emprego de coelha como animal de experimentação a partir da observação de sua boa capacidade reprodutiva e da simplicidade do procedimento cirúrgico sem a necessidade de material especial, considerando também uma linha de pesquisa desenvolvida por nós no Departamento de Cirurgia da UFMG referente a transplante de órgãos e tecidos.

Utilizou-se a quetamina pelas suas características de induzir estado de sedação, imobilidade e analgesia acentuada com efeito de anestesia dissociativa com larga margem de segurança e fácil controle do plano anestésico.

Na natureza, o número de filhotes por gestação em coelhas varia entre três e oito filhotes. No presente estudo, não houve diferença entre o número de filhotes em relação ao Grupo-controle e os submetidos a transplante dos ovários. Não houve diferença entre o tempo para engravidar em relação aos subgrupos estudados e nem desses com o habitual em animais em cativeiro. Além disso, o estudo microscópico não mostrou evidências que sugerissem uma disfunção hormonal, como por exemplo, hipotrofia ou hiperplasia endometrial, fato esse comprovado pelas dosagens de estradiol e progesterona, que se mantiveram dentro da faixa de normalidade.

O presente estudo mostra que os ovários transplantados sem anastomose vascular em coelhos são viáveis e preservam sua função endócrina em todos os casos. Não foram detectadas adversidades decorrentes da falta de vascularização inicial, pois nenhum dos animais apresentou sinais de isquemia ovariana. Esses achados contradizem alguns autores que consideram fundamental a revascularização cirúrgica dos enxertos ovarianos.<sup>17,18</sup> Entretanto, os resultados deste trabalho estão em acordo com alguns estudos que também verificaram ser a anastomose do pedículo vascular desnecessária para a manutenção da viabilidade e função ovariana. A intensa neovascularização que se forma em torno do ovário parece ser suficiente para conservar sua vitalidade.<sup>19,20</sup> De acordo com a literatura, o tecido ovariano é uma rica fonte de fatores angiogênicos que estimulam a rápida migração de células endoteliais nos casos de transplantes, o que leva ao restabelecimento da circulação sanguínea.<sup>19,21,22,23,24,25</sup> A revascularização do implante de córtex ovariano adjacente à veia jugular, 48 horas após o procedimento, acompanha-se de um aumento na expressão de agentes angiogênicos específicos, principalmente do fator de crescimento derivado do endotélio e sugere o papel das gonadotropinas na resposta vascular.<sup>26</sup> Dentre as gonadotropinas hipofisárias, o FSH parece ser o mais importante, devido ao estímulo à mitose celular da granulosa e à inibição de sua apoptose. O tratamento de folículos antrais de ratos com doses crescentes de FSH causam supressão da fragmentação do DNA dose-dependente, atingindo a supressão máxima de 60%.<sup>17</sup> Em decorrência da privação de fatores mitogênicos e tróficos, como as gonadotropinas e os esteróides ovarianos há lesão por apoptose das células do ovário. A dosagem de FSH manteve-se dentro dos limites da normalidade nos grupos estudados.

A vitalidade dos ovários transplantados também pode ser confirmada pela manutenção de sua função endócrina mediante a presença de estradiol e progesterona circulantes, bem como suas interações com os hormônios hipofisários (FSH e LH). Embora as concentrações dos demais hormônios fossem semelhantes em ambos os grupos, os animais transplantados apresentaram maiores concentrações de estradiol. Uma possível explicação seria uma coincidência de todas as coelhas do Grupo 1 estarem na fase pré-ovulatória no momento da coleta de sangue, período em que a concentração de estradiol seria normalmente mais baixa. Contudo, não encontramos nos dados do presente trabalho, nem na literatura, outras informações que pudessem esclarecer melhor esse achado.

Um fator descrito como de importância para a sobrevivência e desenvolvimento folicular após a retirada cirúrgica dos ovários é a temperatura média de conservação do tecido. Ao contrário de outros modelos de transplante de órgãos, o tecido ovariano à temperatura em torno de 37°C mostra melhor conservação do órgão, se comparado ao armazenamento em gelo. É possível que os oócitos primordiais e folículos primários tenham a mesma sensibilidade a temperaturas baixas, assim como os oócitos e folículos maduros.<sup>10</sup> Durante o ato operatório, tomou-se o cuidado de realizar o transplante dos ovários logo após a ooforectomia, com o intuito de manter a temperatura ovariana próxima da fisiológica.

A administração diária de ciclosporina foi efetiva para prevenir rejeição ao ovário transplantado. Tal fato foi sugerido pela ausência de sinais indicativos de rejeição, tanto no ovário quanto na trama vascular periovariana. Além disso, não houve evidências histológica ou funcional de que a ciclosporina tivesse levado a alterações de formação folicular ou nos fenômenos ovulatórios. Apesar de alguns autores terem indicado doses maiores de ciclosporina (15 mg/kg/dia),<sup>22,23,24</sup> a dose de 10 mg/kg/dia, utilizada no presente estudo, segundo nossa linha de pesquisa,<sup>25</sup> manteve a vitalidade e a função ovariana, sem os possíveis inconvenientes decorrentes da imunossupressão em altas doses. Também não foi constatado o efeito inibitório da ciclosporina na ovulação, embora outros autores afirmem que esse fármaco tem propriedades anovulatórias.<sup>22</sup>

Em estudo piloto, a influência da ciclosporina na manutenção da vitalidade dos ovários transplantados foi testada. Após 30 dias de total privação desse fármaco, foram constatados sinais de rejeição do tecido transplantado, com degeneração e fibrose no local de implantação dos ovários. Houve também alterações macroscópicas importantes nos demais órgãos reprodutores, como atrofia uterina e tubária, provavelmente pela ausência de estímulos dos hormônios gonadais.

## CONCLUSÃO

Concluindo, foi registrada, com sucesso, fertilização natural em coelha submetida a transplante ortotópico de ovários homogêneos, de raças diferentes. Esses ovários preservaram sua função endócrina e morfológica. A ciclosporina foi eficaz em manter a vitalidade e função dos ovários durante todo o período de estudo.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Décio de Vasconcelos Filho, pela gentil dosagem dos hormônios e ao CNPq e FAPEMIG, pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste trabalho.

**ABSTRACT**

**Objective:** The purpose of the present work was to assess endocrine and histological ovarian aspects following allogeneic ovarian transplantation without vascular pedicle. **Method:** 32 female New Zealand White and California rabbits were studied. In Group 1- Control (n=8), only laparotomy and laparorrhaphy was carried out. In Group 2A (n=8) ovarii were orthotopically transplanted from the rabbit of one race to one of the other race and vice-versa integer in both sides. In Group 2B (n=8) the ovarii were sliced and orthotopically transplanted. In Group 2C (n=8), in one side the ovary was transplanted integer and in the other side it was sliced. Cyclosporine was administered every day in all animals of group 2. 3 months later, the animals were paired with sexually mature males for copulation. Estradiol, progesterone, FSH and LH levels were assessed. Histologic study of the transplanted ovaries, tubes and uterii were carried out. Chi-square test compared the occurrence of pregnancy and the birth of litters. One-way ANOVA and Tukey-Kramer Test compared the hormonal dosages. **Results:** Pregnancies occurred in all rabbits of Group 1, between the second and third months after copulation. In Group 2, the pregnancies were verified between the fourth and eighth postoperative months. Pregnancies were present in 37.5% of rabbits in Group 2A, 50% in group 2B and 62.5% in group 2C. The hormone levels and histology confirmed the vitality of all ovaries. **Conclusions:** Allogeneic orthotopic ovarian transplantation without vascular pedicle was effective to preserve normal level of ovarian hormone and to allow natural pregnancy.

**Keywords:** Ovarian Hormones, Ovary Transplantation, Ovarian Histology, Cyclosporine, Fertilization.

**REFERÊNCIAS**

- Marmor D. Fertility after antimetabolic treatments. *Bull Cancer* 1994; 84: 764-9.
- Mackie EJ, Radford JA, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 74-8.
- Resende CAL, Gobbi H, Geber S. Aspectos embriológicos, Histológicos, Anatômicos e Fisiológicos dos Ovários. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editors. *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*, Ied. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1060-95.
- Simões PM, Machado JÁ. Complicações das cirurgias sobre os ovários. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editors. *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*, Ied. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1126-8.
- Corleta HVE, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998; 70: 16-9.
- Baber R, Adbella H, Studd F. The premature menopause. *Prog Obstet Gynaecol* 1991; 9: 209-26.
- Seethalakshmi L, Flores C, Carboni AA, Bala R, Diamond DA, Menon M. Cyclosporine, its effects on testicular function and fertility in the prepubertal rat. *J Androl* 1990; 11: 17-24.
- Ramírez G, Navarte J, Bittle PA, Ayers-Chastain C, Dean SE. Cyclosporine-induced alterations in the hypothalamic hypophyseal gonadal axis transplant patients. *Nephron* 1991; 58: 27-32.
- Speroff T, Dwason NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 165-74.
- Aubard Y, Newton H, Scheffer G, Gosden R. Conservation of the follicular population in irradiated by the cryopreservation and orthotopic autografting ovarian tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 83-7.
- Von Eye CH, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998; 70: 16-9.
- Parks JE, Ruffing NA. Factors affecting low temperature survival of mammalian oocytes. *Theriogenology* 1992; 37: 59-72.
- Lara HE, Hiney JK, Dissen GA, Rivier C, Ojeda SR. Functional recovery of the developing rat ovary after transplantation. *Endocrinology* 1991; 129: 1849-60.
- Cornier E, Sibella P, Chatelet F. Études histologiques et devenir fonctionnel des greffes de trompe et d'ovaire chez la rate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1985; 14: 567-73.
- Cooper JE. Ethics and laboratory animals. *Vet Rec* 1985; 116: 594-5.
- Petroianu A Pesquisa experimental. In: Petroianu A. *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. Ied Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. 185-90.
- Callejo J, Jáuregui MT, Valls C, Fernandes ME, Cabré S, Laila J. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngenic Lewis rat. *Fertil Steril* 1999; 72: 513-7.
- Namba Y, Yamamoto M, Atrishima K, Eguchi Y. Suppressive effect of perinatal tests on the differentiation of fetal ovaries transplanted into adult males in the rat. *J Anat* 1997; 191: 31-8.
- Weissman A, Gotlieb L, Colgan T, Jurisicova A, Greenblatt EM, Casper RF. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60: 1462-7.
- Rone JD, Halvorson LM, Goodman AL. Ovarian angiogenesis in rabbits. *J Reprod Fertil* 1993; 97: 359-65.
- Nisolle M, Casanas-Roux F, Qu J, Motta P, Donnez. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *J Fertil Steril* 2000; 74: 122-9.
- Gallagher AC, Chambers TJ, Tobias JH. Distinct effects of ovarian transplantation and exogenous 17B estradiol on cancellous bone of osteopenic ovariectomized rats. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 483-8.
- Esquifino AI, Moreno ML, Agrasal C, Villanúa MA. Effects of cyclosporine on ovarian function in sham-operated and pituitary-grafted young female rats. *Soc Exp Biol Med* 1995; 208: 397-403.
- Harp R, Leibach J, Black J, Keldahl C, Karow A. Cryopreservation of murine ovarian tissue. *Cryobiology* 1994; 31: 336-43.
- Petroianu A, Vasconcellos LS, Alberti LR, Castro LPF, Leite JM. Natural pregnancy in rabbit that underwent oophorectomy and orthotopic allogeneic or autologous ovarian transplantation. *Fertil Steril* 2002; 77: 1289-99.
- Dissen GA, Lara HE, Fahrenbach WH, Costa ME, Ojeda SR. Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression. *Endocrinology* 1994; 134: 1146-54.

## EFEITO DO BLOQUEADOR ESPECÍFICO DO RECEPTOR AT1 DA ANGIOTENSINA II SOBRE EXPRESSÃO DE TGF $\beta$ E AT1R EM PACIENTES TRANSPLANTADOS COM NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO

*Effect of specific Angiotensin II receptor blocker on expression of TGF $\beta$  and AT1R in renal transplant patients with Chronic Allograft Nephropathy*

Abrahão Salomão<sup>1</sup>, Eduardo Alves Bambirra<sup>2</sup>, Raimundo del Moral<sup>3</sup>, Marina Pontello Cristelli<sup>4</sup>, Milton Carlos Aguiar Junior<sup>5</sup>, Carolina Patrícia Mendes Rutkowski<sup>5</sup>, Clara Sousa Diniz<sup>5</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A nefropatia crônica do enxerto é causa freqüente e irreversível de perda do rim transplantado após o primeiro ano. TGF- $\beta_1$  é importante fator envolvido em fibrogênese. Ciclosporina e Angiotensina II são capazes de induzir a expressão de TGF- $\beta_1$ . **Objetivo:** Avaliar a possibilidade de interrupção da evolução da nefropatia crônica do enxerto em transplantados renais com uso de bloqueador específico de receptor de Angiotensina II (AT1r). **Métodos:** Foram estudados 21 pacientes, tempo médio de transplante 4,3 $\pm$ 5 anos. Diagnóstico de nefropatia crônica do enxerto por histologia e nível persistente de creatinina sérica maior que 1,8mg/dL. Todos usaram Losartan 50 mg/dia; seguimento médio 17 meses. Nenhum paciente interrompeu a medicação por efeitos colaterais. treze pacientes foram rebiopsiados pelo menos 12 meses depois. Classificação de Banff'97 aplicada a 18 biópsias. Imuno-histoquímica para estudo de expressão de AT1r e de TGF- $\beta$  em 3 pacientes. **Resultados:** Todos os pacientes permaneceram com função renal estável (Creatinina pré-Losartan: 2,09 $\pm$ 0,74 mg/dL; 6 m: 2,26 $\pm$ 0,83 mg/dL; 12 m: 2,1 $\pm$ 0,79 mg/dL). Histologia mostrou redução da graduação de Banff em 3 pacientes e estabilização em 8 pacientes. Imuno-histoquímica revelou redução da expressão de AT1r e TGF- $\beta$  em túbulos, glomérulos, vasos e interstício. Conclusão: Os resultados sugerem interrupção clínica e histológica do curso da nefropatia crônica do enxerto sem associação prioritária na mudança de regime imunossupressor.

**Descritores:** Transplante renal, Nefropatia crônica do enxerto, Bloqueador de receptor de angiotensina II tipo 1.

### INTRODUÇÃO

Os atuais resultados do transplante renal em curto prazo são excelentes: a sobrevida do enxerto, em vários centros de transplantes, em um ano, é superior a 90%.

A perda gradual da função do enxerto renal era, no passado, sistemática e simplesmente atribuída à "rejeição crônica". Realmente, existe evidência de reação imune.<sup>1,2</sup> Identificação de deposição endotelial de fragmento C4d do sistema complemento, via imuno-histoquímica, em biópsia de rim disfuncional, indica atuação de imunidade dependente de anticorpo.<sup>2</sup> Porém, o termo "rejeição crônica" é hoje considerado inadequado, desde o crescente entendimento da importância de fatores não primariamente imunológicos no processo da disfunção.<sup>3</sup> Características do doador como idade avançada e doenças vasculares prévias, somadas a injúrias agudas relacionadas ao processo do transplante (alterações fisiopatológicas sistêmicas da morte encefálica, condições de preservação do rim e tempo em isquemia fria) agregam-se ao contexto imunológico do transplante: compatibilidade HLA e

Trabalho realizado no Serviço de Transplante Renal - Faculdade de Medicina - Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - Brasil

1. Professor do Departamento de Clínica Médica, disciplina de nefrologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
2. Professor titular de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais;
3. Patologista da Universidade de Granada, Espanha;
4. Residente de clínica médica do Hospital Santa Marcelina, São Paulo;
5. Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço para Correspondência: Carolina Patrícia Mendes Rutkowski - Rua Dr. Lucídio Avelar, 150 - Apto. 601 - Buritis - Belo Horizonte - MG - CEP 30455-790  
Fone (31) 33786246 - E-mail: carolinarutkowski@yahoo.com.br

Recebido em: 26/04/2004

Aceito em: 02/12/2004

sensibilização prévia do receptor. A tais fatores agressores somam-se a toxicidade das drogas imunossupressoras, a possibilidade de recorrência da doença original, a idade, o sexo e a raça do receptor, hipertensão arterial e dislipidemia.<sup>3-6</sup> O resultado multifatorial é uma curva ascendente de piora funcional com o tempo, melhor definida como Nefropatia Crônica do Enxerto (NCE). A NCE, processo irreversível e desafiador, é a causa mais freqüente de perda do enxerto renal em longo prazo.<sup>7,8</sup>

Histologia da NCE: atrofia tubular, fibrose intersticial e espessamento fibroso da camada íntima das pequenas artérias. À microscopia eletrônica, a multilaminação do capilar peritubular é muito típica. Entretanto, nenhuma lesão permite a caracterização do agente causal do processo. Simplesmente indica o resultado da agressão multifatorial descrita acima. Morfologia semelhante pode ser encontrada em “rins velhos”.

Em nível molecular, os insultos, repetidos e somatórios, desencadearão resposta inflamatória: poderão induzir à secreção autócrina de citocinas e aos fatores de crescimento, como o fator transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ), associado à transformação do fibroblasto, infiltração de mastócitos e produção de matriz extracelular. Ocorrerá também “upregulation” de inibidores de metaloproteinases de matriz, contribuindo ainda mais para seu depósito. Estudos demonstram secreção aumentada de TGF- $\beta_1$  em pacientes com NCE.<sup>10,11</sup> O papel da Angiotensina II (AngII) assume cada vez mais destaque nesse contexto. Sabe-se que receptor de AngII tipo 1 (AT<sub>1</sub>R), quando ativado no rim, influencia diversos sistemas enzimáticos, promove vasoconstrição arterial e estimula a síntese de colágeno.<sup>12</sup> A AngII pode promover produção de TGF- $\beta_1$ , perpetuando a lesão inflamatória.<sup>13</sup> Foi demonstrada expressão importante de AT<sub>1</sub>R na neo-íntima de artérias renais do enxerto com lesões ateroscleróticas.<sup>14</sup>

TGF- $\beta$  possui também um importante papel no processo de fibrose tubulointersticial e arteriopatia, mediado por CsA, através da estimulação da síntese protéica da matriz extracelular e inibição de sua degradação. Pelo menos em parte, AngII contribui para indução da nefropatia pela CsA através da indução da expressão de TGF- $\beta_1$ .<sup>15,16</sup>

O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas de AngII no transplante renal, para exclusivo tratamento da hipertensão arterial, já havia sido provado ser seguro e eficaz. Recentemente, entretanto, está aumentando o interesse sobre os efeitos do bloqueador do receptor de AngII na expressão de TGF- $\beta_1$  e conseqüentemente na progressão da NCE.<sup>17-22</sup> Em 1998, foi observado que, em comparação com bloqueadores de canal de cálcio, o bloqueador de AT<sub>1</sub>R atenuava a NCE em ratos, preservando a estrutura túbulo-intersticial, reduzindo o infiltrado mononuclear e a fibrose do interstício.<sup>18</sup> Constatou-se, em 1999, redução plasmática do nível de TGF- $\beta_1$  com o uso de Losartan em pacientes submetidos a transplante renal.<sup>20</sup>

## OBJETIVOS

O objetivo do estudo é avaliar a possibilidade de interrupção da evolução da NCE em transplantados renais com uso de bloqueador específico de AT<sub>1</sub>R sem qualquer modificação expressiva no protocolo de imunossupressão.

## Materiais e métodos

Trata-se de estudo prospectivo, centro único, aberto, não controlado. Para a inclusão dos pacientes no estudo, foram seguidos os seguintes critérios: a) Idade superior a dezoito anos na época do transplante; b) Primeiro transplante renal; c) Consentimento informado d) diagnóstico de NCE confirmado por biópsia. Foram seguidos vinte e um pacientes transplantados entre 1983 (um paciente apenas) e 2001. Dados dos doadores (cadáver ou vivo relacionado), dos receptores (idade na época do transplante, sexo, doença renal primária e hipertensão pré-transplante) e variáveis decorrentes do transplante (tempo de isquemia fria, função imediata ou retardada do enxerto - a necessidade de uma ou mais sessões de diálise após o transplante, episódios de rejeição, creatinina sérica e imunossupressão) foram coletados ao longo do estudo.

Com relação ao grupo estudado, apresentava idades entre 23 e 58 anos, média de 41,5  $\pm$  9,7 anos; sete do sexo feminino e quatorze do sexo masculino. Todos eram hipertensos antes e depois do transplante. Doença de base conhecida em dezesseis pacientes (possível mais de um diagnóstico em um mesmo paciente): Hipertensão arterial sistêmica e Glomerulonefrite crônica (n=4 cada), Nefropatia diabética, Lúpus eritematoso sistêmico, Nefropatia por IgA (n=1 cada), Doença renal policística, Glomeruloesclerose segmentar e focal e Pielonefrite crônica (n= 2 cada).

Quinze eram doadores vivos aparentados, enquanto 6 eram doadores mortos. Dos transplantados com doador morto, o tempo de isquemia fria foi inferior a 24 horas em dois e desconhecido em três. Sete pacientes sofreram episódio de rejeição aguda (um dos pacientes em uso de CRP), resolvidos com pulsoterapia com metilprednisolona. O intervalo para o declínio da função renal (definido como creatinina persistentemente maior ou igual a 1,8 mg/dL) variou de 3 meses a 21 anos após a cirurgia, assim distribuídos:

Primeiro ano	_____	6
De um e até cinco anos	_____	6
De cinco e até dez anos	_____	4
Mais que dez anos	_____	4

Um paciente não sofreu elevação dos níveis de creatinina sérica durante 9 anos pós-transplante, mas apresentou proteinúria persistente (> 4,0 g/24 horas) sem causa específica.

O esquema imunossupressor inicial consistia na terapia tripla com ciclosporina, azatioprina e prednisona em dezenove pacientes (dois receberam rapamicina ao invés de azatioprina). Foi avaliada a função do enxerto renal através dos valores do nível plasmático de creatinina.

A NCE foi definida como perda gradual e progressiva da função do enxerto, iniciando pelo menos três meses após o transplante na ausência de causas específicas, não relacionada com interrupção do tratamento, recorrência da doença original, complicações vasculares ou urológicas, e com confirmação histológica.

No grupo em estudo, após o diagnóstico da NCE foi iniciado Losartan 50 mg/dia. Após a introdução de Losartan, os pacientes foram seguidos por tempo entre 4 e 36 meses. Durante as visitas de seguimento, foram realizadas medida da pressão arterial e dosagem sérica de creatinina. Foi pesquisada, em cada visita, a tolerância ao Losartan, bem como a adesão ao tratamento imunossupressor.

Pelo menos doze meses após o início do uso de Losartan, os pacientes foram submetidos a nova biópsia protocolar. Os tecidos foram fixados

em solução aquosa de formalina a 10%, embebido em parafina. Foram feitos cortes de três-mm para a coloração Hematoxilina-eosina e para diferentes técnicas de imuno-histoquímica.

Seis biópsias do transplante renal (3 pré-tratamento e 3 pós-tratamento com Losartan) foram submetidas ao estudo imuno-histoquímico para expressão de TGF-β e AT1R. Os cortes histológicos foram desparafinados, hidratados e submetidos a procedimentos de exacerbação antigênica em panela de pressão durante 1h30m com solução de EDTA (1mM, pH8). No processo de imuno-histoquímica o anticorpo anti-AT1 receptor (306sc-579 polyclonal, Santa Cruz Biotechnology, USA) foi utilizado na diluição de 1:10 por 60m. No processo de imuno-histoquímica o anticorpo anti-AT1 receptor (306sc-579 polyclonal, Santa Cruz Biotechnology, USA) foi utilizado na diluição de 1:30 por 60m. Para revelação da reação foi utilizado o sistema polimérico e reação de imunofluorescência indireta para receptor de anti-AT1, uma vez que o método de streptamida-biotina-peroxidase mostrou-se inadequado. Todas as técnicas foram feitas em um processador automático de imuno-histoquímica (Labvision, Fremont CA, USA). Os resultados foram expressos como porcentagem e intensidade (+, ++ ou +++) para túbulos, glomérulos e vasos.

## RESULTADOS

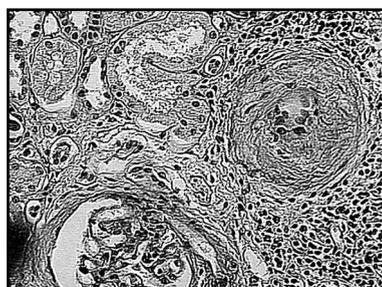
Dos 13 pacientes com segunda biópsia, apenas um teve a dose de ciclosporina reduzida após introdução de Losartan (da ordem de 20%). Nenhum paciente apresentou intolerância ao Losartan.

Houve alteração dos níveis pressóricos médios do grupo. A PA média 6 meses pré tratamento = 108.77 mm Hg, enquanto que 6 meses após o início do tratamento = 98.06 mm Hg. Durante o período estudado, não houve variação significativa dos níveis de creatinina sérica:

**Cr pré-Losartan: 2,09 ± 0,74 mg/dL (n=21)**

**Cr 6 meses pós: 2,26 ± 0,83 mg/dL (n=19)**

**Cr 12 meses pós: 2,1 ± 0,79 mg/dL (n=17)**



**2A - Microscopia ótica pré-tratamento com Losartan. Interstício exibe faixas de fibrose e discreto exsudato mononuclear com importante redução da luz arteriolar.**

**2B - Microscopia ótica pós-tratamento com Losartan. Biópsia de um ano, do mesmo paciente. Luz arteriolar pèrvia e ausência de infiltrado mononuclear intersticial.**



Dezoito biópsias foram graduadas em 1, 2 e 3, de acordo com o critério de Banff. Os resultados encontrados na primeira biópsia, pré-tratamento, foram:

Banff 1 10 pacientes

Banff 2 7 pacientes

Banff 3 1 paciente

Um ano após o tratamento, dos pacientes rebiopsiados, 3 apresentaram redução da graduação de Banff, 8 mantiveram-se estáveis e 2 mostraram progressão da NCE (Figuras 1 e 2, Tabela 1).



**1A - Microscopia ótica pré-tratamento com Losartan. Representação de glomérulo com fibrose glomerular e alargamento da matriz mesangial. Esclerose global das alças capilares e crescentes fibrosas, com reduzida luz dos capilares.**

**1B - Microscopia ótica pós-tratamento com Losartan. Biópsia de um ano, do mesmo paciente. Luz arteriolar pèrvia e ausência de infiltrado mononuclear intersticial.**



**Tabela 1: Classificação de Banff das biópsias**

PACIENTES	1ª BIÓPSIA	2ª-BIÓPSIA
	BANFF	BANFF
ACV	1	-
ASL	1	1
APC	2	1
BCS	1	2
CE	2	2
CSAS	1	1
ESB	1	-
ERM	1	-
GCG	2	1
GAS	3	1
JC	2	-
MM	1	-
NFN	2	2
OTM	1	1
PAB	2	2
RCF	1	1
RPF	2	2
SMV	1	2

**Observaram-se alterações significantes em imuno-histoquímica, com redução da expressão de TGF-β e AT<sub>1</sub>R em túbulos, glomérulos, vasos e interstício.**

## DISCUSSÃO

É descrito na literatura o envolvimento da TGF- $\beta_1$  na patogênese da NCE.<sup>11,13</sup> Sua expressão tissular no rim transplantado relaciona-se tanto à vasculopatia quanto à fibrose do interstício. É descrito também o importante papel da Angiotensina II neste contexto, como estimulador da secreção de TGF- $\beta_1$ . Reforçando esse papel, foi descrita, ainda, importante expressão de AT1 na neo-íntima das artérias intra-renais com arteriosclerose do transplante, e proposto que tal expressão aumentada pudesse constituir um dos mecanismos da rejeição crônica.<sup>14</sup> Num outro contexto, foram encontrados níveis séricos de TGF- $\beta_1$  maiores em pacientes com NCE quando comparados com o grupo controle e observada significativa diminuição desses níveis com o uso de Losartan.<sup>20</sup> Neste estudo, introduziu-se Losartan, em doses usuais, em pacientes com NCE confirmada por biopsia e graduada segundo a classificação de Banff. Após o seguimento longitudinal desses doentes verificou-se estabilização e eventual regressão histológica do curso da NCE em 84,6% deles, bem como manutenção da média dos níveis séricos de creatinina do grupo. Encontrou-se também importante diminuição de AT1R e TGF- $\beta_1$  nas biópsias em que foi feita imunohistoquímica para

essas proteínas. Dessa forma, é muito sugestivo que o tratamento tenha trazido benefícios reais, uma vez que, até o momento, é de pleno conhecimento o curso progressivo e irreversível da NCE. Importante ainda a associação destes resultados à diminuição da expressão de TGF- $\beta_1$  e AT1R nas biópsias, que torna clara a fisiopatologia do processo desencadeado pelo inibidor de AT2 nos enxertos estudados. Por fim, merece ressalva o fato de que esses resultados foram obtidos sem qualquer alteração significativa em regime imunossupressor, uma vez que a maior parte das tentativas atuais em tratar rejeição crônica tem se baseado nestas mudanças.

Por outro lado, é impossível afirmar estatisticamente, a relação entre o tratamento instituído e os resultados encontrados, devido ao pequeno número de pacientes no estudo.

## CONCLUSÃO

Os resultados sugerem interrupção dos parâmetros clínicos e histológicos do curso de nefropatia crônica do enxerto. Deve-se ressaltar que os resultados foram obtidos sem mudança importante em regime imunossupressor. A redução dos níveis pressóricos pode, também, ter contribuído benéficamente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Allograft Nephropathy represents the principal cause of graft loss after the first year of transplantation. TGF $\beta$  is a factor in fibrogenesis and is involved in the pathogenesis of chronic allograft nephropathy. Angiotensin II is an important factor involved in the increased amount of TGF $\beta$ . **Objective:** To evaluate the effect of specific Angiotensin II receptor blocker on expression of TGF $\beta$  and Angiotensin II receptor(AT1R) in renal transplant with Chronic Allograft Nephropathy. **Methods:** Patients were biopsied when their creatinine raised up to 1.8mg/dL. After the first biopsy patients who had chronic allograft nephropathy diagnosed started receiving 50mg of Losartan daily. Immunosuppressive regimen was kept at the same dosage. A second biopsy was done in thirteen patients one year later. Three had six biopsies processed with immunohistochemical techniques to study expression of TGF- $\beta_1$  and AT1R. **Results:** One year later the mean serum creatinine remained stable:  $2,1 \pm 0,79$ mg/dL. Histology showed regression in three patients and stabilization in eight by score of Banff. The semiquantitative immunostaining for TGF- $\beta_1$  showed a reduction in proximal tubuli, in distal and collecting tubuli and total disappearance in vessels in treated patients. Immunostaining for AT1R showed a reduction in intertubular vessels, interstitium and in arterioles in treated patients. **Conclusion:** Results strongly suggest the importance of AT1R blocking with Losartan in making possible to reduce its expression as well as TGF- $\beta_1$ . This seems to be a contribution to challenge the natural course of the main cause of kidney transplant loss even considering the small size of the population studied.

**Key words:** Renal transplantation, chronic allograft nephropathy, angiotensin II type 1 receptor blocker

## REFERÊNCIAS

1. El-Awar N, Terasaki P, Lazda V, et al. Most patients who reject a kidney transplant have anti-HLA-antibodies. *Tissue Antigens* 2002;60(6):553
2. Regele H, Bohmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2371-80.
3. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:167-81.
4. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney International* 2002;62:1848-54.
5. Krieger NR, Becker BN, Heisey DM, Voss BJ, D'Alessandro AM, Becker YT, et al. Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living-related, and living-unrelated grafts. *Transplantation* 2003;75(10):1677-82.
6. Marcén R, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F, et al. Outcome of cadaveric renal transplant patients treated for 10 years with cyclosporine: is chronic allograft nephropathy the major cause of late graft loss? *Transplantation* 2001;72(1):57-62.
7. Freese P, Svalander C, Molne J, Norden G, Nyberg G. Chronic allograft nephropathy - biopsy findings and outcome. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2001; 16:2401-2406
8. Nankviell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The Natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33
9. Waller JR, Nicholson ML. Molecular mechanisms of renal allograft fibrosis. *British Journal of Surgery* 2001;88(11):1429-41.
10. Boratyska M. Urine excretion of transforming growth factor beta-1 in chronic allograft nephropathy. *Ann Transplant* 1999;4(2):23-8.

11. Viklicky O, Malt I, Voska L, Bohmova R, Lacha J, Lodererova A, et al. TGF-beta-1 and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res* 2003;52(3):353-60.
12. Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type 1-receptor antagonists: a new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1995;155:1361-9.
13. Mas V, Alvarellos T, Giraudo C, Massari P, De Boccardo G. Intra-graft messenger RNA expression of angiotensinogen: relationship with transforming growth factor beta-1 and chronic allograft nephropathy in kidney transplant patients. *Transplantation* 2002;74(5):718-21.
14. Tanabe S, Nakatany T, Han Y, Kishimoto T, Ohishi M, Ogami M, et al. Enhanced expression of angiotensin II type 1 receptor in the neointima of transplant renal arteriosclerosis in human renal allografts. XVIII International Congress of the Transplantation Society 2000;OAP85 10.10:0654.
15. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney International* 1997;52(3):660-73.
16. Ling H, Li X, Jha S, Wang W, Karetskaya L, Pratt B, et al. Therapeutic role of TGF-beta-neutralizing antibody in cyclosporin A nephropathy: morphologic improvement associated with functional preservation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:377-88.
17. Stigant CE, Cohen J, Viverra M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2003;41(1):58-63.
18. Amuchastegui SC, Azzollini N, Mister M, Pesota A, Perico N, Remuzzi G. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1948-55.
19. Farzad Z, Nagano H, Kusaka M, Coito AJ, Troy JL, Nadeau KC, et al. Renal allograft protection with losartan in Fisher->Lewis rats: hemodynamics, macrophages, and cytokines. *Kidney International* 2000;57(6):2618-25.
20. Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F, et al. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney International* 1999;56:714-9.
21. Hetzel GR, Hermsen D, Hohfeld T, Rettich A, Ozcan F, Fussholter A, et al. Effects of candesartan and perindopril on renal function, TGF-beta1 plasma levels and excretion of prostaglandins in stable renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2002;57(4):296-302.
22. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis* 2002;39(3):486-92.

## IMUNODEPRESSÃO INDUZIDA POR TALIDOMIDA E CICLOSPORINA EM TRANSPLANTE CARDÍACO HETEROTÓPICO DE COELHO: AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA E DA REJEIÇÃO AO ENXERTO

*Immunodepression Induced by Thalidomide And Cyclosporine in the Heterotopic Heart  
Transplantation of Rabbits: Avaliation of Survival and Allograft Rejection*

João Batista Vieira de Carvalho<sup>1</sup>, Andy Petroianu<sup>2</sup>, Eduardo Travolo<sup>3</sup>,  
Alberto Brasil Barbosa Duarte<sup>3</sup>, Benhur Heleno de Oliveira<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** No presente estudo avaliamos a ação imunodepressora da talidomida isolada ou associada à ciclosporina na prevenção da rejeição ao aloenxerto cardíaco heterotópico em coelhos. **Métodos:** Cinquenta coelhos foram utilizados, sendo 25 doadores e 25 receptores. Os animais receptores foram divididos em cinco grupos, cada grupo com cinco animais (n = 5): Grupo I (Controle) - animais não-imunodeprimidos, Grupo II - animais imunodeprimidos com ciclosporina na dose de 10 mg/kg/dia, Grupo III - animais imunodeprimidos com talidomida na dose de 100 mg/kg/dia, Grupo IV - animais imunodeprimidos com ciclosporina na dose de 5 mg/kg/dia e Grupo V - animais imunodeprimidos com ciclosporina na dose de 5 mg/kg/dia em combinação com talidomida na dose de 50 mg/kg/dia). **Resultados:** A combinação da talidomida com e ciclosporina mostrou o mais baixo escore de rejeição histopatológico (p < 0,05). A talidomida e ciclosporina administradas isoladamente ou em associação foram efetivas contra a rejeição, aumentando significativamente a sobrevivência (p < 0,01) dos animais. **Conclusão:** A talidomida pode ser considerada uma droga imunodepressora eficaz na prevenção da rejeição ao aloenxerto cardíaco heterotópico de coelhos em posição abdominal.

**Descritores:** Talidomida, Ciclosporina, Transplante cardíaco heterotópico, Imunodepressão, Coelhos.

### INTRODUÇÃO

O sucesso atual com o transplante de órgãos deve-se aos avanços na terapia imunodepressora e à disponibilidade de ampla variedade de agentes farmacológicos.<sup>1,3</sup> O progresso permitiu passar da terapia inicialmente citotóxica, associada à alta morbidade, para uma voltada à melhor regulação da resposta imune.<sup>4,5</sup> A busca de novas drogas imunodepressoras eficazes e com menor toxicidade constitui um desafio.<sup>6,7</sup>

Um medicamento que parece ter ação imunodepressora é a talidomida.<sup>8,9</sup> Apesar dos primeiros insucessos experimentais, esta droga mostrou-se válida no tratamento da reação enxerto-versus-hospedeiro, observado no transplante de medula óssea.<sup>10,16</sup> Estudos experimentais têm evidenciado a ação da talidomida como droga imunodepressora e antiinflamatória em transplantes de órgãos e no tratamento de uma série de doenças.<sup>12,16</sup>

Dessa forma, a talidomida pode representar uma nova opção no campo da imunodepressão farmacológica e no controle da rejeição ao aloenxerto.<sup>8,17</sup> Ela poderia eventualmente substituir os corticóides, pelo menos parcialmente, como droga única ou associada a doses menores de imunodepressores, como a ciclosporina, para reduzir os efeitos adversos deste medicamento.

Trabalho realizado nos Departamentos de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG e Faculdade de Ciências Médicas, UNIFENAS.

<sup>1</sup> Mestre e Doutor em Cirurgia, Professor Adjunto I, Departamento de Cirurgia - Faculdade de Medicina da UFMG; Professor, Angiologista e Cirurgião Cardiovascular - Hospital Universitário Alzira Velano - Faculdade de Ciências Médicas da UNIFENAS;

<sup>2</sup> Professor Titular do Departamento de Cirurgia - Faculdade de Medicina da UFMG; Docente-Livre em Gastroenterologia Cirúrgica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; Docente-Livre em Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP; Doutor em Fisiologia e Farmacologia - Instituto de Ciências Biológicas da UFMG Pesquisador IA do CNPq;

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas de Alfenas, UNIFENAS, MG.  
Endereço para correspondência: Dr. João Batista Vieira de Carvalho - Rua Domingos Vieira, 587 - sala 1210 B - Santa Efigênia - Belo Horizonte - MG - CEP 31150-240  
Fone: (31) 3241-4092 - E-mail: drjoaobvc@uol.com.br

Recebido em: 30/06/2003

Aceito: 09/12/2004

Com o objetivo de avaliar a ação imunodepressora da talidomida em nível experimental, realizou-se o presente trabalho.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 50 coelhos mestiços, adultos e de ambos os sexos (32 machos e 18 fêmeas), sendo 25 doadores e 25 receptores. O peso dos animais variou entre 1,8 e 2,4 kg ( $2,1 \pm 1,8$  kg).

Os receptores foram divididos em cinco grupos:

- Grupo I: controle, sem imunodepressão.
- Grupo II: ciclosporina administrada na dose de 10 mg/kg/dia .
- Grupo III: talidomida administrada na dose de 100 mg/kg/dia .
- Grupo IV: ciclosporina administrada na dose de 5 mg/kg/dia.
- Grupo V: ciclosporina administrada na dose de 5 mg/kg/dia associada à talidomida na dose de 50 mg/kg/dia.

Os medicamentos foram administrados por cateter orogástrico no dia anterior à operação e nos dias subsequentes ao pós-operatório. O acompanhamento dos animais estendeu-se até o óbito deles ou até a cessação dos batimentos cardíacos no coração transplantado, quando então os animais foram sacrificados e as vísceras colhidas para exame histopatológico.

Os animais foram submetidos à anestesia geral endovenosa com punção da veia marginal da orelha e injeção de pentobarbital sódico (Hypnol<sup>®</sup>, Laboratório Cristália, Itapera, SP) na dose de 30 mg/kg. A anti-sepsia foi feita com solução alcoólica de iodo a 2%, após adequada tricotomia do tórax e abdome.

O procedimento cirúrgico no doador obedeceu as seguintes etapas:

Procedeu-se à abertura longitudinal das cavidades torácica e abdominal desde o manúbrio esternal até a sínfise púbica, com bisturi de lâmina nº 22. O pericárdio foi aberto, e o coração e grandes vasos foram dissecados. As veias cava cranial e caudal foram ligadas com fio de seda 2-0 e seccionadas. Dissecou-se a aorta e o tronco pulmonar. Um cateter calibre 27 G foi introduzido na porção alta da aorta ascendente para injeção da solução cardioplégica de Saint Thomas a 4°C (Quadro I) e de 0,3 ml de heparina sódica (Liquemine<sup>®</sup>, Laboratório Roche, 5000 UI / ml, São Paulo). Após a parada do coração em diástole, a aorta e o tronco pulmonar foram ligados com seda 2-0, cranialmente, próximo aos ramos arteriais, a 4,0 cm do coração. Em seguida, o coração e os grandes vasos foram removidos. As veias e artérias pulmonares foram ligadas com seda 4-0 junto ao hilo pulmonar. Os pulmões foram separados do bloco coração-pulmão por meio de secção dos vasos do pedículo pulmonar. O coração doador foi conservado em solução de cloreto de sódio a 0,9%, a 4°C, até o seu implante no receptor.

No dia anterior ao procedimento cirúrgico, os animais receptores receberam a medicação imunodepressora via oral, através de cateter orogástrico, na dosagem preconizada em cada grupo. Essa medicação foi administrada seis horas antes do transplante e mantida durante o pós-operatório, pelo período estabelecido. O transplante cardíaco heterotópico foi realizado com implante do enxerto nos vasos abdominais (aorta e veia cava inferior) do receptor. A aorta do doador foi anastomosada à aorta abdominal do receptor, com

sutura término-lateral, contínua, utilizando fio de Prolene 7-0. O tronco pulmonar do coração doador foi anastomosado à veia cava caudal do receptor com sutura término-lateral contínua utilizando fio de Prolene<sup>7,0</sup> (Figura 1 ).<sup>1</sup>

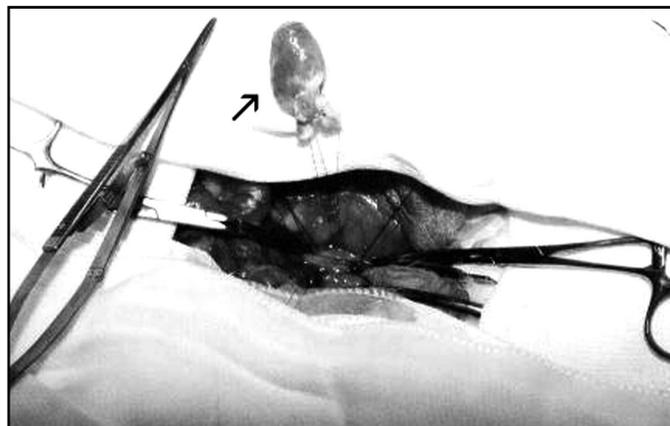


Figura 1. Transplante cardíaco heterotópico (\*) em posição abdominal.

Os movimentos respiratórios, coloração das mucosas, batimentos cardíacos nos corações próprio e transplantado foram avaliados em intervalos de 5 minutos até a recuperação da atividade normal, com ritmo e frequência adequados em cada coelho, ao término da operação. A seguir, os animais foram transferidos para gaiolas adequadas e mantidos aquecidos por holofotes equipados com lâmpadas fluorescentes de 100 Watts de potência. Os animais receberam ração e água previamente filtrada em recipientes próprios.

No pós-operatório, os animais foram pesados diariamente. Observou-se o seu estado geral e, por palpação abdominal, identificou-se a presença de batimentos no coração transplantado. Nos animais imunodeprimidos com ciclosporina mediram-se semanalmente os níveis dessa droga no sangue total por meio de radioimunoensaio (RIE) mantendo-se os níveis entre 150-250 ng/ml. As drogas imunodepressoras foram mantidas até o óbito ou cessação dos batimentos cardíacos dos animais.

Quando cessaram os batimentos cardíacos no coração transplantado, os animais foram sacrificados com injeção endovenosa de pentobarbital sódico (30 mg/kg). O coração transplantado, os pulmões e os rins do receptor foram retirados e enviados para exame histopatológico. Os animais que evoluíram para óbito também foram necropsiados e suas vísceras (coração transplantado, pulmões e rins) retiradas e enviadas para exame histopatológico.

Todos os procedimentos envolvendo os animais seguiram rigorosamente os preceitos estabelecidos na Declaração de Helsinque (1965) e no Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988).<sup>17,19</sup>

Os órgãos retirados foram fixados em solução de formaldeído a 10% e posteriormente preparados para avaliação histológica.

O critério de rejeição teve como base a classificação de rejeição ao transplante cardíaco adotada pela International Society for Heart Transplantation, com as modificações da Tabela 1.<sup>20,21</sup>

**Tabela 1** - classificação da rejeição ao aloenxerto cardíaco modificada internacional society for heart transplantation.

Grau	Nomenclatura nova	Nomenclatura antiga
0	Sem rejeição	Sem rejeição
1	Infiltrado local perivascular ou intersticial Infiltrado difuso disperso sem necrose	Rejeição sem necrose Rejeição pequena
2	Apenas um foco com infiltração intensa e/ou lesão focal dos miócitos	Rejeição focal moderada
4	Infiltrados intensos multifocais ou lesões dos miócitos	Rejeição moderada baixa
5	Processo inflamatório difuso com necrose	Rejeição limítrofe grave
6	Infiltrado polimórfico agressivo, ± infiltrado, ± edema, ± hemorragia, ± vasculite com necrose	Rejeição grave aguda

Rejeição "em resolução"- grau menor. Rejeição solucionada – Grau 0.

A rejeição foi classificada nos seguintes graus:

Grau 0: ausência de rejeição; ausência de infiltrado inflamatório perivascular, intersticial, necrose, lesões de miócitos, edema, hemorragia e/ou vasculite .

Grau 1: rejeição; presença de infiltrado local perivascular ou intersticial sem necrose miocitária; ausência de vasculite.

Grau 2: rejeição ligeira; infiltrado inflamatório difuso porém disperso, sem necrose de miócitos ou sinais de vasculite.

Grau 3: rejeição focal moderada; presença de um foco de infiltrado inflamatório intenso e/ou lesões focais de miócitos, sem sinais de vasculite.

Grau 4: rejeição moderada baixa; presença de infiltrado inflamatório intenso multifocal ou lesões dos miócitos; ausência de vasculite.

Grau 5: rejeição limítrofe grave; presença de processo inflamatório difuso com necrose; ausência de vasculite.

Grau 6: rejeição intensa aguda; presença de infiltrado inflamatório intenso difuso, hemorragia e vasculite com necrose.

Como as respostas medidas foram qualitativas (grau de rejeição e sobrevida), os resultados foram submetidos à análise não paramétrica de Kruskal - Wallis com ordenações médias comparadas pelo teste t de Student. Adotou-se como nível de significância  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A sobrevida foi maior ( $p < 0,05$ ) nos grupos II, III e V do que nos grupos I e IV (Tabela 2).

Não houve diferença em relação à sobrevida nos grupos II, III e V. Os imunodepressores empregados nesses grupos em associação ou isoladamente, foram efetivos em aumentar a sobrevida dos animais submetidos aos tratamentos (Tabela 2).

**Tabela 2** - Tempo médio de sobrevida (dias) e critério médio de rejeição segundo os grupos experimentais

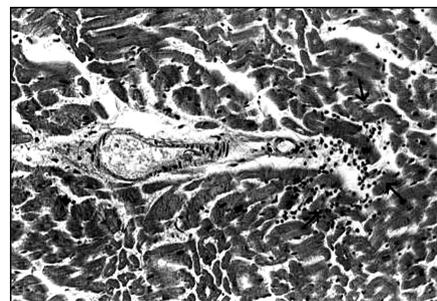
Grupos	Tempo de Sobrevida (dias)	Rejeição*
GRUPO I	5,2	4,0
GRUPO II	18,2*	1,4*
GRUPO III	17,6*	1,6*
GRUPO IV	9,0	2,4
GRUPO V	17,8*	0,4

\* Critério médio de rejeição segundo a classificação modificada da International Society for Heart and Lung Transplantation.

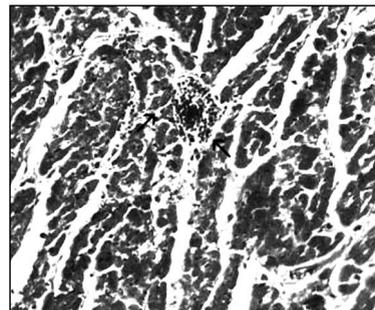
\* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$  para tempo de sobrevida e  $p < 0,01$  para rejeição )

- Grupo I - Controle- Animais não Imunodeprimidos.
- Grupo II - Animais imunodeprimidos com ciclosporina (10 mg/kg/dia).
- Grupo III - Animais imunodeprimidos com talidomida (100 mg/kg/dia).
- Grupo IV - Animais imunodeprimidos com ciclosporina (5 mg/kg/dia).
- Grupo V - Animais imunodeprimidos com talidomida (50 mg/kg/dia) e ciclosporina (5 mg/kg/dia).

A ocorrência de rejeição foi menor nos grupos II e V. Os três tratamentos foram efetivos no controle da rejeição ( $p < 0,01$ ) (Tabela 2 e Figuras 2 e 3).



**Figura 2.** Exame histopatológico do animal imunodeprimido com talidomida - dose de 100 mg/kg/dia - critério histopatológico de rejeição: 1. Infiltrado linfocitário intersticial (setas). Hematoxilina - eosina, aumento de 200 x.



**Figura 3.** Exame histopatológico de animal imunodeprimido com talidomida e ciclosporina - Critério histopatológico de rejeição: 1. Infiltrado focal sem necrose dos cardiomiócitos (setas). Hematoxilina-eosina, aumento de 100 x.

Com base nesta pesquisa, a talidomida na dose de 100 mg/kg/dia ou associada à ciclosporina na dose de 5 mg/kg/dia foi efetiva no controle da rejeição (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

A técnica de transplante heterotópico em posição abdominal do aloenxerto cardíaco tem sido utilizada como modelo para estudo da ação farmacológica de medicamentos, hormônios, para verificar a intensidade da lesão miocárdica secundária à reperfusão e do padrão histológico de rejeição ao aloenxerto cardíaco. Esse método é simples e relativamente fácil de ser reproduzido em modelo experimental.<sup>22,27</sup>

Com o objetivo de verificar o comportamento da rejeição e o tempo de sobrevida dos animais, em face de diferentes doses de medicações imunodepressoras, foram empregadas doses diferentes de talidomida e ciclosporina, isoladas ou em associação. Doses menores com resultados aceitáveis em relação ao controle da rejeição e aumento da sobrevida representam redução no custo do procedimento do transplante e menores efeitos adversos relacionados à utilização das drogas imunodepressoras. Em ratos, a associação da talidomida com ciclosporina foi eficaz tanto no tratamento quanto na prevenção dos episódios de rejeição ao aloenxerto cardíaco após indução inicial com ciclosporina.<sup>17</sup>

O presente estudo mostra que a associação da talidomida com a ciclosporina em baixas doses terapêuticas foi tão efetiva quanto o emprego isoladamente de ciclosporina em dose plena. Os mecanismos relacionados ao sinergismo da ciclosporina com a talidomida são desconhecidos, mas existem evidências que sugerem

que ambos os medicamentos agem seletivamente em diferentes aspectos da resposta imune do hospedeiro.<sup>8,10, 23, 28, 29, 30, 31</sup>

O mecanismo de ação da talidomida sobre a imunidade humoral e celular ainda não foi estabelecido. É possível que seus efeitos antiinflamatórios estejam associados à inibição da quimiotaxia dos neutrófilos.<sup>28,30</sup> Atuação da talidomida na sobrevida dos transplantes de pele em coelhos e sua eficácia na prevenção e tratamento da reação enxerto versus hospedeiro transplante de medula óssea em murinos, são conhecidas.<sup>13,14,15,16</sup> A talidomida associada à ciclosporina reduziu o infiltrado inflamatório intersticial, endocárdico e o processo inflamatório mononuclear perivascular (Figuras 2 e 3).<sup>28,31</sup>

## CONCLUSÃO

A sobrevida dos animais e dos enxertos foi maior após a administração da talidomida, sugerindo um possível efeito dessa droga em retardar a evolução do processo de rejeição. A eficácia da associação da talidomida com a ciclosporina pode representar uma contribuição importante no sentido de uma eventual aplicação como imunodepressor farmacológico em transplantes de órgãos. O emprego em doses eficazes e menores que as convencionais poderia reduzir, pelo menos em parte, os efeitos colaterais dessas drogas.<sup>17</sup>

Estudos futuros são necessários para determinar os mecanismos imunológicos responsáveis pelo sinergismo entre a talidomida e a ciclosporina, bem como para estabelecer seu real papel na farmacoterapia dos transplantes de órgãos.

## Fontes financiadoras

FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais.

## ABSTRACT

**Introduction:** In the present study we evaluated the immunodepressive action of thalidomide alone or in combination with cyclosporine on the prevention of rejection of heterotopic cardiac allografts in rabbits. **Methods:** Fifty rabbits were used, 25 of them as donors and 25 as recipients. Recipient animals were divided into five groups (n = 5 each): Group I (control) - non-immunodepressed animals; Group II, animals immunodepressed with cyclosporine at the dose of 10 mg/kg/day; Group III, animals immunodepressed with thalidomide at the dose of 100 mg/kg/day; Group IV, animals immunodepressed with cyclosporine at the dose of 5.0 mg/kg/day and Group V, animals immunodepressed with cyclosporine at the dose of 5.0 mg/kg/day in combination with thalidomide at the dose of 50 mg/kg/day. Heart donors were implanted in the abdomen of recipients. **Results:** The combination of thalidomide and cyclosporine showed the lowest histopathological rejection score (p < 0.05). Thalidomide administered alone or in combination with cyclosporine was effective against rejection, significantly increasing the survival (p < 0.01) of animals. **Conclusion:** Thalidomide should be considered as an effective immunodepressive drug that play an important role in heterotopic heart allotransplantation in rabbits.

**Key words:** Thalidomide, Cyclosporine, Heterotopic heart transplantation, Immunodepression, Rabbits.

## REFERÊNCIAS

- Mann, F.C.; Priestley, J.T.; Markowitz, U.; *et al.* Transplantation of the intact mammalian. *Heart Ann Surg* 1933; 26: 219-24.
- Belaube, P.; Garcin, G.; Marchand, J.P.; Privat, Y. Should thalidomide be rehabilitated? *Sem Hop* 1983; 59: 3101-4.
- Calne, R.Y.; Collier, D.S.; Lim, S.; *et al.* Rapamycin goes immunosuppression in organ allografting. *Lancet* 1989; 2: 227.
- Cosenza, C.A.; Cramer, D.U.; Tusio, P.J.; *et al.* Combination therapy with cardiac xenograft survival. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 489-97.
- Cramer, D.V.; Chapman, F.A.; Jaffe, B.D.; *et al.* The effect of the new immunosuppressive drug, brequinar sodium, on heart, liver and kidney allograft rejection in the rat. *Transplantation* 1992; 53: 303.
- Fujino, Y.; Kawamura, T.; Hullett, D.A.; *et al.* Evaluation of cyclosporine, mycophenolate mofetil, and brequinar sodium combination therapy on hamster to rat cardiac xenotransplantation. *Transplantation* 1994; 57: 41.
- Nelson, P.W. Cyclosporine. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 297-308.
- Barnhill, R.L.; Doll, N.J.; Millikan, E.; *et al.* Studies on the anti inflammatory properties of thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 814 - 9.
- Bore, P.J.; Scothorne, R.J. Effect of thalidomide on survival on skin homografts in rabbits. *Lancet* 1966; 1: 1240-1.

- <sup>10</sup> Gutierrez-Rodriguez, O. Thalidomide: the promising new treatment goes rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1984; 27: 1118.
- <sup>11</sup> Hellman, K.; Duke, O.I.; Tucker, D.Z. Prolongation of skin homograft survival by thalidomide. *Br Med J* 1965; 2: 687.
- <sup>12</sup> Mouzas, G.L.; Gershon, R.K. The effect of thalidomide on skin allografts in mice: survival of the grafts. *Transplantation* 1968; 6: 476-8.
- <sup>13</sup> Parker, P.M.; Ground, N.; Nademane, A.; *et al.* Thalidomide the salvage therapy goes chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995; 86: 3604-9.
- <sup>14</sup> Vogelsang, G.B.; Hess, A.D.; Saints, G.W. Thalidomide goes treatment of graft - versus - host disease. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 393 - 8. treatment of chronic graft - versus - host disease. *N Engl. J Med* 1992; 326:1055-8.
- <sup>15</sup> Vogelsang, G.B.; Hess, A.D.; Gordon, G.; *et al.* Treatment and prevention of acute graft-versus-host disease with thalidomide in a rat model. *Transplantation* 1986;41:644-7.
- <sup>16</sup> Wood, P.M.; Proctor, S.J. The potential uses of thalidomide in the therapy of graft - versus - host disease. the review of clinical and laboratory information. *Leuk Res* 1990; 14: 395-9.
- <sup>17</sup> Emre, S.; Sumrani, N.; Hong, J. Beneficiary effect of thalidomide and ciclosporin combination in heterotopic cardiac transplantation in rats. *Eur Surg Res* 1990; 22: 336-9.
- <sup>18</sup> HOFF, C. Immoral moral and uses of animals. *N Eng J Med* 1980; 302: 115-8.
- <sup>19</sup> Petroianu, A. Ethical aspects in the research in animals. *Acta Cir Bras* 1996; 11.
- <sup>20</sup> Billingham, M.E.; Cary, N.R.B.; Hammond, M.E.; *et al.* The formulating goes the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: *J.Heart Transplant* 1990; 9: 588.
- <sup>21</sup> Billingham, M.E. Pathology and etiology of chronic rejection of the heart. *Clin Transplant* 1994; 8: 289-92.
- <sup>22</sup> Petroianu, A. Transplants intestinal. *Revista de Cirurgia do Hospital Mater Dei* 1988; 1-2.
- <sup>23</sup> Kawahara, K.; Stuehrland, D.E.; Rynasiewicz, J.J.; *et al.* Prolongation of heterotopic cardiac allografts in rats by cyclosporin A. *Surgery* 1980; 88: 594-600.
- <sup>24</sup> Giardina, J.J.; Malinowaka, K.; Pizarre, R.; *et al.* Use of cyclosporine in the mouse heterotopic heart transplant model. *J Heart Transplant* 1990; 9:106-13.
- <sup>25</sup> Babuty, D.; Aupart, M.; Cosnay, P.; *et al.* Electrocardiographic and eletro - physiologic properties of cardiac allografts. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:1053-63.
- <sup>26</sup> Amirhamzeh, M.M.; Jia, C.X.; Starr, J.P.; *et al.* Diastolic junction in the heterotopic rat heart transplant model. Effects of edema, ischemia, and rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 928-37.
- <sup>27</sup> Korecky, B.; Masika, M. Uses of the heterotopic cardiac isograft it goes pharmacological and toxicological studies. *Toxicol Pathol* 1990; 18: 541-6.
- <sup>28</sup> Maurice, P.D.; Barkley, A.S.; Allen, B.R. The effect of thalidomide on arachidonic acid metabolism in human polymorphonuclear leukocytes and latelets. *Br J Dermatol* 1986; 115: 677-80.
- <sup>29</sup> Keenan, R.J.; Eiras, G.; Burckart, G.J.; *et al.* Immunossuppressive properties of thalidomide. Inhibition of in vitro lymphocytes proliferation done and in combination with cyclosporine or FK506. *Transplantation* 1991; 52: 908-10.
- <sup>30</sup> Aronson, I.K.; Webber, L.; West, D.; *et al.* Thalidomide and lymphocyte function. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 282-3.
- <sup>31</sup> Gusdon, J.P.; Cohen, C. Effect of thalidomide on the antibody response. *Am Obstet Gynecol* 1968; 100: 952.
- <sup>32</sup> Chen, T.L.; Vogelsang, G.B.; Petty, B.G.; *et al.* Plasm pharmacocinetic and urinary excretion of thalidomide after oral dosing in healthy male volunteers. *Drug Metab Disposed* 1989; 17: 402-5.
- <sup>33</sup> Czejka, M.I.; Koch, H.P. Determination of thalidomide and its major metabolites by high-performance chromatography. *J Chromatogr* 1987; 413:181-7.
- <sup>34</sup> Eriksson, T.; Bjorkman, S.; FYGE, A.; *et al.* Determination of thalidomide in plasm and blood by high-performance liquid chromatography: avoiding hydrolytic degradation. *J Chromatogr* 1982, 582, 211-6.
- <sup>11</sup> Viklicky O, Malt I, Voska L, Bohmova R, Lacha J, Lodererova A, *et al.* TGF-beta-1 and chronic allograft nephropathy in protocol kidney graft biopsy. *Physiol Res* 2003;52(3):353-60.
- <sup>12</sup> Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type I-receptor antagonists: a new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1995;155:1361-9.
- <sup>13</sup> Mas V, Alvarellos T, Giraud C, Massari P, De Boccardo G. Intragraft messenger RNA expression of angiotensinogen: relationship with transforming growth factor beta-1 and chronic allograft nephropathy in kidney transplant patients. *Transplantation* 2002;74(5)718-21.
- <sup>14</sup> Tanabe S, Nakatany T, Han Y, Kishimoto T, Ohishi M, Ogami M, *et al.* Enhanced expression of angiotensin II type I receptor in the neointima of transplant renal arteriosclerosis in human renal allografts. XVIII International Congress of the Transplantation Society 2000;OAP85 10.10:0654.
- <sup>15</sup> Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney International* 1997;52(3):660-73.
- <sup>16</sup> Ling H, Li X, Jha S, Wang W, Karetskaya L, Pratt B, *et al.* Therapeutic role of TGF-beta-neutralizing antibody infecção mouse cyclosporin A nephropathy: morphologic improvement associated with functional preservation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:377-88.
- <sup>17</sup> Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 200;35(1):58-63.
- <sup>18</sup> Amuchastegui SC, Azzollini N, Mister M, Pesota A, Perico N, Remuzzi G. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1948-55.
- <sup>19</sup> Farzad Z, Nagano H, Kusaka M, Coito AJ, Troy JL, Nadeau KC, *et al.* Renal allograft protection with losartan in Fisher->Lewis rats: hemodynamics, macrophages, and cytokines. *Kidney International* 2000;57(6):2618-25.
- <sup>20</sup> Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Oppenheimer F, *et al.* Losartan decreases plasma levels of TGF-b1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney International* 1999;56:714-9.
- <sup>21</sup> Hetzel GR, Hermsen D, Hohfeld T, Rettich A, Ozcan F, Fussoller A, *et al.* Effects of candesartan and perindopril on renal function, TGF-beta1 plasma levels and excretion of prostaglandins in stable renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2002;57(4):296-302.
- <sup>22</sup> Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis* 2002;39(3):486-92.

## INCISÃO SUBCOSTAL *VERSUS* LOMBOTOMIA PARA O TRASPLANTE RENAL: COMPARAÇÃO DAS DUAS ABORDAGENS CIRÚRGICAS.

*Flank versus subcostal incision in kidney donors: a randomized clinical trial*

Wagner Eduardo Matheus<sup>1</sup>, Adriano Fregonesi<sup>1</sup>, Ricardo Reges Maia de Oliveira<sup>2</sup>, Victor Leitão<sup>2</sup>, Gustavo Mendonça Borges<sup>2</sup>, Ricardo Destro Saade<sup>1</sup>, Cassio Riccetto<sup>1</sup>, Marcelo Lopes de Lima<sup>1</sup>, Nelson Rodrigues Netto Júnior<sup>3</sup>.

### RESUMO

**Objetivos:** Comparar tempo cirúrgico e de dissecação do hilo assim como o grau de dificuldade, condições do enxerto durante, após a dissecação e após o implante, complicações no pós-operatório, tempo de permanência hospitalar e quantificação da dor referida pelos pacientes submetidos à incisão subcostal versus lombotomia. **Métodos:** Realizado estudo prospectivo randomizado com 26 doadores renais, 15 foram submetidos a lombotomia (grupo 1) e 11 a incisão subcostal (grupo 2). **Resultados:** O tempo médio de cirurgia foi similar, 175 minutos e 176 minutos nos grupos 1 e 2, respectivamente, embora o tempo de dissecação do hilo e grau de dificuldade tenha sido maior no grupo 2 (44,3 *versus* 50 minutos). A perfusão dos enxertos no receptor foi melhor no grupo 1. Não houve diferença significativa no tempo de permanência hospitalar (4,4 *versus* 4,2 dias) e com relação à dor esta foi maior no grupo 2. **Conclusão:** O resultados foram melhores no grupo de pacientes submetidos a lombotomia, porém verificou-se subjetivamente, que na incisão subcostal tem-se uma melhor abordagem do hilo, principalmente nos casos de anomalias.

**Descritores:** Doador Renal, Enxerto, Hilo, Subcostal.

### INTRODUÇÃO

Tendo em vista a pouca disponibilidade de órgãos para transplante de doadores cadáveres, utiliza-se como alternativa a doação intervivos de rins. Deste modo, tenta-se melhorar a técnica cirúrgica com o objetivo de tornar o procedimento menos invasivo e seguro, visto que a nefrectomia no doador é um procedimento com morbidade de 10,7%.<sup>1</sup> A exemplo desta afirmação, citamos o uso da videolaparoscopia para nefrectomia, porém, nem todos os serviços usam este recurso em sua rotina. Sendo assim, resolvemos comparar duas vias de acesso, lombotomia versus a incisão subcostal para o transplante renal intervivos, a fim de definir qual seria a melhor.

### Materiais e Métodos

Este estudo prospectivo e randomizado analisou 26 doadores renais para transplante intervivos que foram divididos em dois grupos. O grupo 1 foi composto por 15 pacientes submetidos a lombotomia, sendo 7 homens e 8 mulheres com idade média de 37 anos (variando de 27 a 52 anos) e o Grupo 2 foi composto de 11 pacientes submetidos à incisão subcostal, sendo 06 homens e 05 mulheres com idade média de 33,8 anos (variando de 20 a 57 anos). Após os pacientes terem sido submetidos à anestesia geral com peridural contínua, foi feita uma lombotomia ou incisão subcostal para a nefrectomia do doador.

Trabalho realizado na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Cirurgia - Disciplina de Urologia.

<sup>1</sup> Médico contratado da disciplina de Urologia da Unicamp;

<sup>2</sup> Médico residente da disciplina de Urologia da Unicamp;

<sup>3</sup> Prof. Titular da disciplina de Urologia da Unicamp.

Endereço para correspondência: Wagner Eduardo Matheus - MD. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Cirurgia - Disciplina de Urologia - Cidade Universitária Zeferino Vaz - Campinas - São Paulo - Brasil CEP 13081-970 - E-mail: wematheus@uol.com.br

Recebido em: 30/06/2004

Aceito: 08/12/2004

Os grupos foram analisados e comparados com relação ao tempo de anestesia e de cirurgia, graus de dificuldade subjetivamente encontrados pela equipe, o tempo de dissecação do hilo renal, quantificação da perfusão durante a preparação renal para o implante em três subgrupos (total, 90-50% e < 50%) e após o implante no receptor, classificando-a em imediata, 5-10 minutos e > 10 minutos, assim como em total, 50-90% e < 50%.

Todos os pacientes foram entrevistados um mês após a cirurgia e responderam a um questionário oral, onde graduavam a dor em três níveis: leve, moderada e intensa.

## RESULTADOS

O tempo médio de anestesia foi maior no grupo 1 (217 *versus* 208 minutos); o tempo médio de cirurgia foi praticamente igual em ambos os grupos, 175 minutos e 176 minutos no grupo 1 e 2, respectivamente; o tempo de dissecação do hilo foi menor no Grupo 1 (44,3 *versus* 50 minutos), o grau de dificuldade de dissecação do hilo também foi menor no Grupo 1; em 3 (20%) pacientes a dissecação foi difícil, em 5 (33%) houve moderada dificuldade e em 7 (46%) foi fácil, ao passo que no Grupo 2, em 4 (36%) pacientes a dissecação foi difícil, em 4 (36%) houve moderada dificuldade e em 3 (27%) foi fácil (tabela 1).

**Tabela 1** - Comparação dos parâmetros cirúrgicos: lombotomia versus incisão subcostal para o doador no transplante renal (n=26).

Parâmetros	Lobotomia (n=15)	Subcostal (n=11)
Tempo de cirurgia (min)	173 (135-240)	176 (120-210)
Tempo de dissecação do hilo	38,5 (30-50)	50 (35-60)
Dificuldade na dissecação do hilo	20% difícil 33% moderada 46% fácil	36% difícil 36% moderada 27% fácil

A perfusão dos enxertos durante a preparação renal para o implante foi semelhante em ambos os grupos, porém a perfusão do enxerto no receptor foi melhor no Grupo 1 (tabelas 2 e 3): 73,3% tiveram perfusão imediata e 26,6% levaram de 5-10 minutos para perfundir; já no Grupo 2, 27% tiveram perfusão imediata, 54% levaram de 5-10 minutos para perfundir e 19% levaram mais de 10 minutos para perfundir, sendo que um dos enxertos do Grupo 2 não perfundiu completamente, ficando uma área de isquemia de 10% do rim que era representada por uma artéria polar, que havia sido ligada na dissecação.

**Tabela 2** - Comparação da Perfusão renal na preparação do enxerto para o implante: lombotomia versus incisão subcostal para o doador no transplante renal (n=26).

Perfusão	Lobotomia (n=15)	Subcostal (n=11)
Total	09 (60%)	08 (73%)
50-90%	06 (40%)	03 (27%)
< 50%	-	-

**Tabela 3** - Comparação da perfusão renal após o implante do enxerto: lombotomia versus incisão subcostal para o doador no transplante renal (n=26).

Perfusão	Lobotomia (n=15)	Subcostal (n=11)
Imediata	11 (73,3%)	03 (27%)
5-10 min.	04 (26,6%)	06 (54%)
>10 min.	-	02 (19%)
Não houve	-	-

No transoperatório, a única complicação ocorreu no grupo dos pacientes submetidos à incisão subcostal: uma lesão de veia cava durante a ligadura de duas veias renais, porém o sangramento foi controlado facilmente e não houve necessidade de transfusão de hemoderivados. Nenhum paciente necessitou de transfusão sanguínea.

No pós-operatório, os pacientes do Grupo 1 tiveram menos dor, pois a necessidade de aplicações de morfina peridural foi 3,0 *versus* 3,8 aplicações e na avaliação, a dor foi forte em 13%, moderada em 66,6% e leve em 20% no Grupo 1 e 36% tiveram dor forte e 64% moderada no Grupo 2.

A morbidade no pós-operatório, no grupo de pacientes submetidos a lombotomia, foi de 6,6%, representada por um caso de infecção de ferida operatória; não houve morbidade no grupo de pacientes submetidos à incisão subcostal. A morbidade encontrada em nossa amostragem está dentro do que é relatado na literatura, que é de aproximadamente 3,5%.<sup>2</sup> Não houve êxito letal em quaisquer dos grupos.

O tempo médio de internação foi semelhante em ambos grupos (5,2 *versus* 5,0 dias), não houve complicações nem transfusões de sangue ou hemoderivados no intra-operatório ou no pós-operatório.

Não houve perda de enxerto por problemas cirúrgicos ou clínicos em ambos os grupos durante o seguimento, de modo que todos os rins continuam funcionando adequadamente até a presente data.

## DISCUSSÃO

A doação de rim intervivos ainda é bastante utilizada em nosso meio, devido à limitação de doadores cadáveres. Deste modo, há uma busca contínua de melhoria da técnica cirúrgica, o que nos fez comparar a incisão subcostal e a lombotomia como via de acesso para nefrectomia na doação intervivos.

Como podemos observar, o acesso através da lombotomia obteve melhores resultados em relação ao tempo e grau de dificuldade de dissecação do hilo renal e na avaliação da dor no pós-operatório, como também uma melhor perfusão renal, porém, sob nosso ponto de vista, o acesso subcostal também tem suas vantagens, como no caso de múltiplas artérias renais, onde este acesso fornece uma ampla visualização do hilo e menor manipulação renal, causando menor espasmo e também nos casos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva, pois não há ressecção da costela, proporcionando, portanto, uma melhor ventilação. Deste modo não vemos o acesso subcostal como uma opção a ser descartada e sim acrescentada ao arsenal de recursos a serem utilizados no transplante renal com indicações precisas.

## CONCLUSÃO

O tempo de dissecação, a perfusão renal e a avaliação subjetiva da dor foram melhores no grupo de pacientes submetidos à lombotomia, embora tenha sido verificado que na incisão subcostal direita, a abordagem do hilo, principalmente nos casos de anomalias como rim com múltiplas artérias,<sup>2,3,4</sup> seja melhor do que a lombotomia.

## ABSTRACT

**Objective:** To compare flank versus subcostal incision in kidney donors considering surgery and hilum dissection duration, as well as difficulty and conditions of the graft during harvesting and after transplantation. Post-operative complications, hospital stay and postoperative pain were also compared. **Methods:** Twenty-six consecutive kidney donors were evaluated in a prospective and randomized manner, comparing flank and anterior subcostal incision, being 15 in the first (group 1 - flank incision) and 11 in the latter (group 2 - anterior subcostal incision). **Results:** Average surgery length was similar, 175 versus 176 minutes respectively, although difficulty and dissection time of the hilum were greater in group 02 (44.3 versus 50 minutes). Reperfusion was better in the group 1 than in the group 2. The length of hospitalization was similar in both groups (4.4 and 4.2 days respectively). The group 2 had more postoperative pain than group 1. **Conclusions:** Although flank incision had better results, the subcostal incision still have to be considered, mainly in cases of vascular anomalies and chronic obstructive pulmonary disease.

**Key words:** kidney donor, graft , hilum, subcostal.

## REFERÊNCIAS

1. Baier PK, Pisarski P, Wimmenauer S, Kirste G. Kidney donation by living donors. Surgical procedure. *Zentralbl Chir* 1999; 124(8): 729-33
2. Ruiz R, Novick AC, Braun WE, Montague DK, Stewart BH. Transperitoneal live donor nephrectomy. *J Urol* 1980 Jun;123(6):819-21
3. Connor WT, Van Buren CT, Floyd M, Kahan BD. Anterior extraperitoneal donor nephrectomy. *J Urol* 1981 Oct; 126(4): 443-7
4. Cohen EL, Kim SW, Schanzer H, Burrows L. Living-related donor nephrectomy by eleventh rib intraperitoneal extrapleuralincision. *Urology* 1985 Jun; 25(6): 579-81
5. Adamec M. Removal of the kidney from a related transplant donor using subcostal lumbotomy. *Rozhl Chir* 1995 Sep; 74(6): 302-4

## INFECÇÕES HOSPITALARES BACTERIANAS EM UNIDADE DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

*Bacterial nosocomial infections in a liver transplantation unit*

Júlio Cezar Uili Coelho, TCBC-PR<sup>1</sup>, Mônica Beatriz Parolin<sup>2</sup>, Jorge Eduardo Fouto Matias<sup>3</sup>, Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas, TCBC-PR<sup>3</sup>, André Ricardo Dall'Oglio Tolazzi<sup>4</sup>, Marta Francisca de Fátima Fragoso<sup>5</sup>, Maria Edutânia Skroski Castro<sup>6</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** A incidência de infecção após transplante hepático permanece elevada, sendo maior se comparada aos transplantes de outros órgãos sólidos. Este estudo tem por objetivo apresentar a incidência, distribuição topográfica e os microorganismos mais freqüentemente encontrados nas infecções hospitalares em uma unidade de transplante hepático de um Hospital Universitário. **Métodos:** os prontuários de 1963 pacientes admitidos para transplante hepático ou por complicações pré ou pós-transplante foram avaliados prospectivamente, utilizando os critérios diagnósticos de infecções nosocomiais instituídos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos. Durante o período de estudo foram realizados 175 transplantes hepáticos, sendo 148 com enxerto cadavérico e 27 transplantes intervivos. **Resultados:** infecções hospitalares foram diagnosticadas em 79 pacientes, representando 5,5% do total das internações. A infecção de sítio cirúrgico apresentou-se com maior incidência (27,7% ou 30 casos), seguida pela pneumonia (20,3%), infecções do aparelho digestivo (15,7%) e relacionadas à corrente sanguínea (12%). Dos microorganismos isolados nas 79 culturas positivas, os mais freqüentes foram: *Staphylococcus sp* (40,5%), *Enterococcus faecalis* (13,9%), *Klebsiella pneumoneae* e *Escherichia coli* (7,6% cada). Das infecções causadas por bactérias multirresistentes (43% do total), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) foi o mais prevalente (22 infecções). A mortalidade global relacionada às infecções hospitalares foi de 22,7% (18 pacientes) e a infecção de maior letalidade esteve relacionada à corrente sanguínea (30,7%). **Conclusão:** o local mais comum de infecção bacteriana em pacientes de serviço de transplante hepático é o sítio cirúrgico e o local de maior letalidade é a infecção da corrente sanguínea. As bactérias isoladas mais freqüentes são *Staphylococcus sp* e *Enterococcus faecalis*, sendo que um número expressivo destas bactérias são multirresistentes.

**Descritores:** Infecção hospitalar, Bactéria, Pneumonia, Transplante hepático, Hepatopatia.

### INTRODUÇÃO

Desde o primeiro transplante hepático (TH) ortotópico realizado por Thomas Starzl em 1963, as infecções, nas suas mais variadas formas e etiologias, permanecem como uma constante e importante ameaça aos doentes candidatos ou já submetidos a esse tipo de tratamento.<sup>1-5</sup> Embora a taxa de mortalidade relacionada às infecções dos pacientes pós-transplante hepático tenha diminuído substancialmente, a incidência de infecção após esse procedimento permanece elevada, sendo maior se comparada aos transplantes de outros órgãos sólidos. Dois terços dos pacientes submetidos ao TH apresentam pelo menos um episódio de infecção na sua evolução, sendo as infecções bacterianas as causas mais comuns.<sup>6</sup>

A incidência de infecção e os seus agentes etiológicos variam conforme o tipo de operação e as condições econômicas do país. Existem poucas avaliações sobre as infecções em serviços de transplante hepático no Brasil. O presente estudo tem por objetivo apresentar a incidência, distribuição topográfica e os microorganismos mais freqüentemente encontrados nas infecções hospitalares (IH) em pacientes internados em uma unidade de transplante hepático de um Hospital Universitário.

Trabalho realizado na Unidade de Transplante Hepático e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

<sup>1</sup> Professor Titular e Chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR);

<sup>2</sup> Médica da Unidade de Transplante Hepático - HC - UFPR;

<sup>3</sup> Médico do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Unidade de Transplante Hepático - HC - UFPR;

<sup>4</sup> Médico Residente do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo - HC - UFPR;

<sup>5</sup> Médica do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar - HC - UFPR;

<sup>6</sup> Enfermeira do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar - HC - UFPR;

Endereço para correspondência: Dr. Júlio Coelho. Rua Bento Viana, 1140 - Ap.2002 CEP 80240-110 - Curitiba-PR - Fone/Fax: (41) 322-3789 - E-mail: juliocoelho@bbs2.sul.com.br

Recebido em: 30/06/2004

Aceito:06/09/2004

**MÉTODOS**

Os pacientes internados no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná foram prospectivamente avaliados no período de 1 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2002. Foram estudadas 1.963 admissões hospitalares de pacientes submetidos a transplante hepático, ou que apresentaram complicações pré ou pós-transplante. Nesse período, houve um total de 175 transplantes hepáticos (106 receptores masculinos e 69 femininos), sendo 148 com enxerto cadavérico e 27 transplantes intervivos (15 receptores masculinos e 12 femininos).

As informações coletadas a respeito das infecções hospitalares basearam-se em dados microbiológicos, utilização de antimicrobianos, informações prestadas pela equipe médica responsável, consulta ao paciente e inspeção do local por profissionais do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, bem como coleta de dados dos prontuários médicos. Os critérios diagnósticos adotados para as infecções nosocomiais foram os instituídos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos.<sup>1,3,5</sup> As infecções de ferida cirúrgica (SSI) foram classificadas em infecções de sítio cirúrgico superficial, profundo, de órgão ou cavidade, diagnosticadas nos primeiros 30 dias pós-operatórios. Infecções do trato respiratório inferior (LRI) incluíram as traqueobronquites, empiemas pleurais, abscessos pulmonares ou outras, porém sem evidência de pneumonia. As pneumonias representaram um grupo à parte. Infecções primárias da corrente sanguínea (BSI) foram aquelas confirmadas laboratorialmente (isolamento do patógeno na hemocultura, não relacionado com infecção em outro sítio) ou sepse clínica em que não se identificou o agente etiológico e sem outra causa conhecida. As infecções do trato urinário (UTI) englobaram as infecções urinárias sintomáticas, bacteriúria assintomática, entre outras formas. Infecções do sistema cardiovascular (CVS) envolveram infecções relacionadas a cateteres vasculares, do sistema arterial ou venoso (flebitis), endocardite, miocardite, pericardite ou mediastinite. As infecções do aparelho digestivo (AD) representaram aquelas do trato gastrointestinal propriamente dito ou outras da cavidade abdominal (órgão ou espaço) como hepatite, colangite e abscesso intra-abdominal. No período pós-operatório de cirurgia abdominal, como no TH, as infecções do AD, muitas vezes, ocorriam simultaneamente às de SSI e eram classificadas em ambas as categorias. Outras categorias de infecção presentes nesse estudo foram infecções oftalmológicas e otorrinolaringológicas (EENT) e de pele ou partes moles (SST) não enquadradas nas categorias anteriormente citadas.

Os pacientes foram avaliados quanto à distribuição sazonal, sítio das infecções, identificação dos microorganismos, taxa de letalidade e mortalidade das IH.

**RESULTADOS**

No período estudado, setenta e nove pacientes apresentaram IH, representando 109 (5,5%) do total de 1963 internações na unidade de transplante hepático. A distribuição mensal das IH foi bastante irregular, sendo que os meses de maior incidência foram junho (12,5%), agosto (12,3%) e novembro (10,3%); e os de menor

incidência foram janeiro (3,2%), março (1,4%) e julho (2,9%) (Gráfico 1).

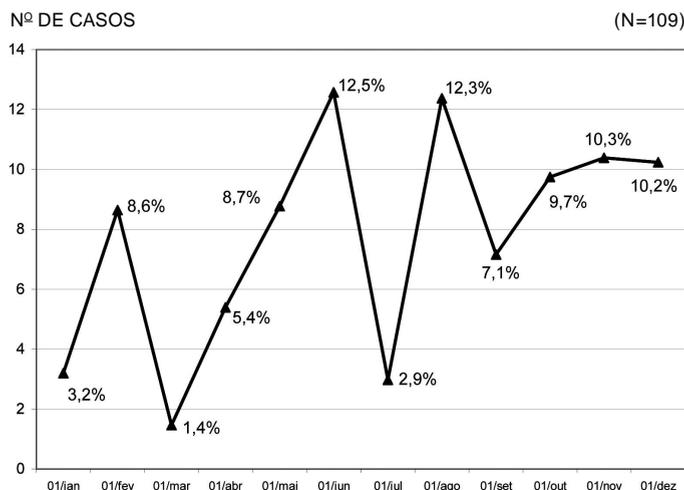


Gráfico 1: Incidência mensal das infecções hospitalares

Em relação ao local de IH, as SSI foram as mais frequentes (27,7% ou 30 casos), seguida pelas pneumonias em 20,3% (22 casos), AD em 15,7% (17 casos), BSI em 12% (13 casos), UTI em 11,1% (12 casos), CVS em 6,5% (7 casos), LRI e EENT em 2,8% (3 casos) cada, e SST em 0,9% (1 caso) (Gráfico 2).

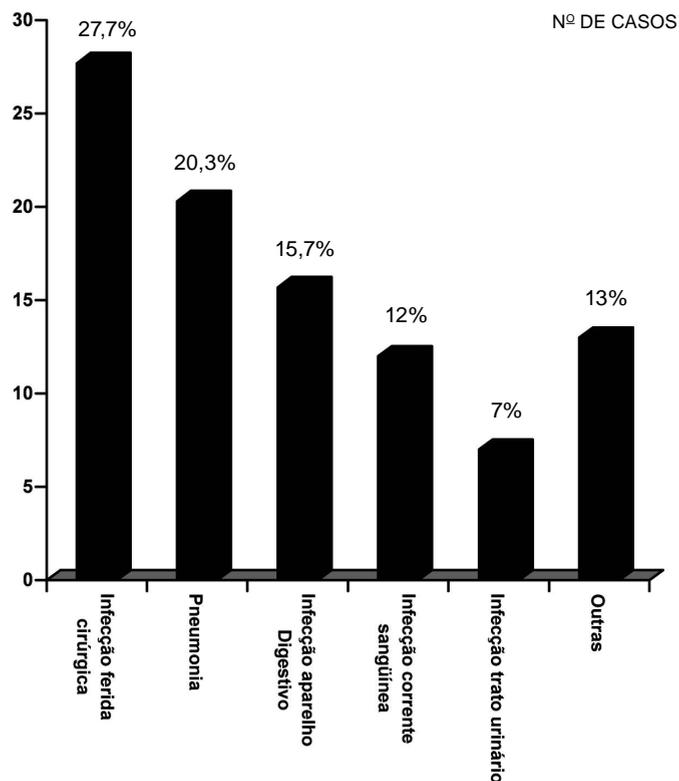


Gráfico 2: Sítios de infecção hospitalar em percentagem

Dos microorganismos isolados nas 79 culturas positivas, os mais frequentes foram: *Staphylococcus sp* em 32 casos (40,5%), *Enterococcus faecalis* em 11 (13,9%), *Klebsiella pneumoniae* em 6 (7,6%), *Escherichia coli* em 6 (7,6%), *Acinetobacter sp* em 5 (6,3%), *Pseudomonas aeruginosa* em 5 (6,3%) e *Candida sp* em 3 (3,8%). Das infecções causadas por bactérias multirresistentes (MR) e pan-resistentes (PR), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi isolado em 22 infecções (27,8%), *Staphylococcus coagulase-negativo* resistente a meticilina (MRSE-ENPC) em 6 (7,5%), *Klebsiella pneumoniae*-MR em 3 (3,8%), *Pseudomonas*-MR em 2 (2,5%) e *Acinetobacter baumannii*-PR em 1 caso (1,2%) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Frequência dos microorganismos isolados por cultura

Microorganismos	Número de casos
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*	5
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)*	22
<i>Staphylococcus epidermidis</i> e não produtor de coagulase (MRSE-ENPC)*	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	11
<i>Enterococcus sp</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> -MR (ESBL)*	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella ozanae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
<i>Acinetobacter baumannii</i> -PR*	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -MR*	2
<i>Cândida sp</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Corynebacterium sp</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
<b>Total</b>	<b>79</b>

\* MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina; MRSE-ENPC: Estafilococo não produtor de coagulase e resistente à meticilina; MR: forma multirresistente (resistente à cefalosporinas e sensível à carbapenêmicos); PR: forma pan-resistente (resistente a carbapenêmicos e sensível a polimixina B).

Em relação aos microorganismos mais frequentemente isolados nas infecções de ferida cirúrgica (SSI) - 24 culturas positivas - *Staphylococcus sp* foi encontrado em mais da metade dos casos (54,1% ou 13 casos), sendo o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) isolado em 9 casos, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) em 2 e *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (MRSE) em 1. *Enterococcus sp* foi encontrado em 5 SSI (20,8%), *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* em 2 casos cada (8,3%). Quanto às infecções do aparelho digestivo (AD) - 10 culturas positivas - *Staphylococcus sp* foi isolado em 6 (60%)

pacientes (MRSA em 5 e MRSE-ENPC em 1 AD), *Enterococcus sp* em 2 (20%), *Enterobacter cloacae* e *Acinetobacter baumannii* em 1 caso cada. As infecções relacionadas à corrente sanguínea (BSI) - 12 culturas positivas - foram causadas principalmente por bacilos Gram-negativos (58,3%). Os microorganismos isolados nas BSI foram: *Klebsiella sp* e *Staphylococcus sp* em 3 casos (25%) cada (MRSA em 2 e MRSE-ENPC em 1), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii* em 2 casos cada (16,6%), sendo um caso por *Acinetobacter baumannii*-PR. As infecções do trato urinário (UTI) - 14 culturas positivas - foram causadas por bacilos Gram-negativos em metade dos casos, cocos Gram-positivos em 4 (28,5%) e *Candida sp* em 3 (21,4%). As bactérias mais frequentemente isoladas foram: *Enterococcus faecalis* em 3 pacientes (21,4%), *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*-MR em 2 casos cada (14,3%), *Escherichia coli*, MRSA, *Citrobacter freundii* e *Enterobacter cloacae* em 1 caso cada (7,1%). Finalmente, as infecções do sistema cardiovascular (CVS) - 7 culturas positivas - relacionadas principalmente a cateteres intravenosos, foram devidas ao *Staphylococcus sp* em 57,1% dos casos (MSSA, MRSA, MRSE e MRSE-ENPC em 1 caso cada).

Dos pacientes que morreram, 18 (22,7%) apresentaram infecção, sendo que cinco tinham pneumonia, quatro, infecção do aparelho digestivo, quatro, infecção relacionada à corrente sanguínea, três, infecção do sítio cirúrgico e dois, infecção urinária. A infecção relacionada à corrente sanguínea apresentou a maior taxa de letalidade (30,7%), seguida pela infecção do aparelho digestivo (29,4%) e pneumonia (22,7%).

## DISCUSSÃO

As complicações infecciosas ainda são bastante frequentes em pacientes submetidos ao TH, com média de 1,0 a 2,5 episódios de infecção por paciente, sendo ultrapassada somente pelas rejeições e disfunções do enxerto. As infecções bacterianas constituem a principal causa, sendo responsáveis por 35% a 70% das infecções em pacientes receptores, com média de 0,79 a 1,46 episódios por paciente transplantado.<sup>1-5,7-10</sup> Dentre alguns fatores de risco apresentados pelos pacientes hepatopatas, além da própria insuficiência do órgão a ser transplantado, destacam-se as infecções latentes que podem ser reativadas quando o mesmo estiver sob imunossupressão, infecções ativas no momento do transplante, a complexidade do procedimento e o tempo cirúrgico despendido, bem como as condições clínicas frequentemente precárias dos pacientes aguardando transplante. Assim, o risco de infecção após TH é resultado da combinação de fatores relacionados ao receptor, complicações cirúrgicas em geral, exposição ao ambiente e a imunossupressão pós-operatória.<sup>6</sup>

Vários autores, em artigos de revisão, descreveram as principais características das complicações infecciosas em pacientes submetidos ao TH.<sup>6,11</sup> As infecções bacterianas intra-abdominais, de maneira geral, representam as complicações infecciosas mais comuns. As infecções de ferida cirúrgica, abscessos intra-abdominais (intra ou extra-hepáticos), peritonites e colangites são as mais frequentes e geralmente apresentam-se no primeiro mês pós-transplante. No nosso trabalho, as infecções bacterianas

abdominais incluíram as IH de sítio cirúrgico (SSI) e do aparelho digestivo (AD), as quais, conjuntamente, apresentaram a maior incidência. Em relação aos abscessos e peritonites, alguns fatores de risco envolvidos são: trombose da artéria hepática, fistula biliar, laceração do enxerto e, mais raramente, perfuração intestinal. Os microorganismos isolados são, geralmente, bacilos gram-negativos, enterococos, anaeróbios e, raramente, *Cândida sp*. As colangites estão presentes em 4% a 16% dos pacientes transplantados e têm como principais fatores predisponentes, o tipo de anastomose biliar (colédoco-colédoco ou colédoco-jejuno, sendo mais freqüentes nesta última) e estenose da anastomose biliar.

A incidência de pneumonias após TH ocorre entre 13% a 34% dos casos, sendo responsável por 16% a 49% das infecções maiores nesses pacientes. As pneumonias bacterianas representam a maioria (40-67%) das infecções pulmonares e, conforme o presente estudo, representam a segunda causa mais comum de infecções bacterianas após TH. Geralmente estão relacionadas à ventilação mecânica pós-operatória e, por conseguinte, ocorrem principalmente nos primeiros 30 dias após a cirurgia. As pneumonias nosocomiais são causadas predominantemente (60-67%) por bacilos gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* e enterobacteriaceas. O *S. aureus*, no entanto, vem se mostrando cada vez mais como um patógeno de importância nas pneumonias precoces pós-transplante.<sup>6,11</sup>

Bacteremias e infecções relacionadas à corrente sanguínea são encontradas em 19% a 25% dos receptores e representam 22% a 36% das complicações infecciosas maiores.<sup>1,2,9,10</sup> Infecções intra-abdominais constituem a fonte bacterêmica em 27% a 55% desses pacientes e as infecções relacionadas a cateteres intravenosos em 36% a 45%. Os microorganismos mais freqüentemente isolados são cocos gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp* e *Staphylococcus coagulase-negativos*) presentes em 40% a 59% das bacteremias, seguidos por germes gram-negativos - conseqüentes às infecções intra-abdominais (33-48%) e pulmonares (14-17%). Tendo em vista a elevada mortalidade desses pacientes (25-35%), uma terapêutica antibiótica empírica ampla deve ser prontamente iniciada nesses casos, bem como a realização de uma investigação da provável complicação clínica ou cirúrgica subjacente.<sup>6,11,12</sup> Em nosso levantamento, as BSI apresentaram-se com incidência menor à relatada na literatura. Isso provavelmente deveu-se à classificação topográfica específica da IH, sempre que o foco responsável pela bacteremia era identificado, excluindo-o da categoria BSI.

Em relação às infecções fúngicas, elas ocorrem com maior incidência nos pacientes submetidos ao TH, em relação aos outros transplantes de órgãos sólidos.<sup>13</sup> Atingem 9% a 42% dos receptores, sendo a *Candida sp* responsável por 77% a 83% e o *Aspergillus sp* por 15% a 20% de todas as infecções fúngicas.<sup>2,13-17</sup> As candidíases geralmente apresentam-se como infecções superficiais de pele ou cavidade oral, esofagite, infecção de ferida cirúrgica, abscesso intra-abdominal, peritonite, fungemias relacionadas a cateter ou mesmo sem foco definido; e a grande maioria ocorre nos dois primeiros meses pós-transplante. Alguns fatores de risco reconhecidos incluem: utilização excessiva de corticóides e antibióticos no pré-operatório, infecção por citomegalovírus, colonização por fungos no momento do transplante, tempo cirúrgico prolongado,

grandes perdas sanguíneas, insuficiência renal e necessidade de reoperações ou retransplante. Comparadas às infecções virais e bacterianas nesses pacientes, as infecções fúngicas apresentam uma mortalidade muito maior (50-75%), chegando próximo de 100% nos casos de aspergilose.<sup>6,11</sup>

A despeito de, muitas vezes, as taxas de IH em hospitais universitários estarem relacionadas à aprendizagem do novo corpo discente (acadêmicos de medicina e enfermagem, médicos residentes, entre outros), sendo maior no início de cada ano, isso não foi observado em nosso serviço.<sup>18</sup> Os meses de maior incidência, entretanto, exceto julho, coincidiram com o período mais frio do ano.<sup>19-20</sup> Tendo em vista que os hospitais e residências em Curitiba não são aclimatizados, a temperatura mais baixa na cidade predis põe às infecções pulmonares.

Não obstante a elevada incidência das infecções bacterianas em pacientes transplantados hepáticos, graças à identificação de fatores de risco pré-operatórios, utilização de novos esquemas imunossuppressores e instituição de medidas preventivas cada vez mais eficazes, a mortalidade pós-TH relacionada às infecções tem diminuído progressivamente.<sup>6</sup> Antes da década de 80, mais da metade desses pacientes evoluía a óbito, incidência essa reduzida para 25-35% na década de 80 e para menos de 10% em muitos centros, após 1990.<sup>6</sup> Esses números certamente refletem, embora não de maneira isolada, a melhora progressiva da taxa de sobrevivência observada no primeiro ano após o transplante, a qual era menor que 40% antes de 1980, elevando-se para aproximadamente 70% na década de 80 e para mais de 80% a partir de 1990.<sup>6</sup> A taxa de mortalidade em nosso estudo, envolvendo também pacientes pré-TH com IH, foi de 22,7%. Essa incidência, de certa forma elevada, provavelmente deve-se à grande freqüência das infecções hospitalares por microorganismos resistentes (43% das IH). Corroborando a isso, inclui-se no grupo pacientes pré-transplante com variados graus de insuficiência hepática e, por vezes, insuficiência de outros órgãos, com condição clínica bastante comprometida.

Apesar da maior taxa de infecção bacteriana em pacientes de serviço de transplante hepático ser relacionada ao sítio cirúrgico, a maior taxa de letalidade é devida às infecções primárias da corrente sanguínea, seguida pelas infecções do aparelho digestivo. As bactérias isoladas mais freqüentes são *Staphylococcus sp* e *Enterococcus faecalis*, sendo que um número expressivo destas bactérias são multirresistentes. Isso reforça a importância da identificação e controle dos fatores de risco envolvidos, bem como medidas preventivas para as infecções hospitalares, uso criterioso dos antimicrobianos, supervisão ativa dos serviços de controle de infecção hospitalar e isolamento dos pacientes contaminados ou infectados, a fim de se reduzirem as infecções por microorganismos resistentes e, por conseguinte, a taxa de mortalidade.

## CONCLUSÃO

O local mais comum de infecção bacteriana em pacientes de serviço de transplante hepático é o sítio cirúrgico e a causa de maior letalidade é a infecção da corrente sanguínea.

**ABSTRACT**

**Objective:** The incidence of infection after liver transplantation remains high, being even higher if compared to other solid-organs transplantations. The aim of this study is to report the incidence, topographic distribution and the most frequently isolated microorganisms in nosocomial infections in our liver transplantation unit. **Methods:** medical charts of 1,963 patients admitted for liver transplantation or for pre or post transplantation complications were evaluated prospectively using the diagnostic criteria for nosocomial infections employed by the Center for Disease Control and Prevention (CDC) of the United States of America. During the period of time of the study, 175 liver transplantations were performed (148 with cadaveric donors and 27 with living donors). **Results:** nosocomial infections were diagnosed in 79 patients, representing 5.5% of the total patient admissions. The greatest incidence of infection was at the surgical site (27.7% - 30 cases), followed by pneumonia (20.3%), gastrointestinal infections (15.7%) and blood stream related infections (12%). The most common bacteria isolated in 79 positive cultures were: *Staphylococcus sp* (40.5%), *Enterococcus faecalis* (13.9%), *Klebsiella pneumoneae* and *Escherichia coli* (76% each). Among the infections caused by multiresistant bacteria (43% of the total), methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was the most prevalent (22 infections). The global mortality related to nosocomial infections was 22.7% (18 patients) and the most lethal infection was related to the bloodstream (30.7%). **Conclusion:** the most common site of bacterial infection in liver transplantation unit patients is surgical site infection and the most lethal infection is related to the bloodstream. The most frequent bacteria isolated were *Staphylococcus sp* and *Enterococcus faecalis*, being a great number of them multiresistent.

**Keywords:** Nosocomial infection, Bacteria, Pneumonia, Liver transplantation, Hepatic disease

**REFERÊNCIAS**

- Colonna JO, Winston DJ, Brill JE, Goldstein LI, Hoff MP, Hiatt JR, et al. Infectious complications in liver transplantation. Arch Surg 1988;123:360-4.
- Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine (Baltimore) 1988;67:132-43.
- Paya CV, Hermans PE, Washington JA 2nd, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. Mayo Clin Proc 1989;64:555-64.
- Saint-Vil D, Lux FI, Lebel P, Brandt ML, Paradis K, Weber A, et al. Infectious complications of pediatric liver transplantation. J Pediatr Surg 1991;26:908-13.
- George DL, Arnow PM, Fox A, Thistlethwaite JR, Emond JC, Broelsch CE, et al. Patterns of infection after pediatric liver transplantation. Am J Dis Child 1992;146:924-9.
- Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. Clin Infect Dis 1995;21:1007-89.
- George DL, Arnow PM, Fox AS, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. Rev Infect Dis 1991;13:387-96.
- Lumbreras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, Garcia I, et al. Major bacterial infection following liver transplantation: a prospective study. Hepatogastroenterology 1992;39:362-5.
- Singh N, Gayorvski T, Warner MM, Marino IR. Increased infections in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus hepatitis. Transplantation 1996;61:396-401.
- Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. Hepatology 1995;21:1328-36.
- Singh N. Infectious diseases in liver transplant recipient. Sem Gastrintest Dis 1998;9:136-46.
- Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. Am J Infect Control 1992;20:239-47.
- Paya CV. Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 1993;16:677-88.
- Schroter GP, Hoelscher M, Putnam CW, Porter KA, Starzl TE. Fungus infections after liver transplantation. Ann Surg 1977;186:115-22.
- Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, Van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw B Jr. Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation 1985;40:347-53.
- Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. Arch Surg 1991;126:149-56.
- Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis 1994;170:644-52.
- Ferraz EM. Inquérito nacional sobre infecções pós-operatórias. Rev Col Bras Cir 1981;8:253-62.
- Raad I, Abbas J, Whimhey E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. Am J Med 1997;102:48-54.
- Palmer SM, Henshaw NG, Howell DN, Miller SE, Davis RD et al. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. Chest 1998;113:944-50. 579-81
- Adamec M. Removal of the kidney from a related transplant donor using subcostal lumbotomy. Rozhl Chir 1995 Sep; 74(6): 302-4

## INFLUÊNCIA DA DIETA HOSPITALAR NO ESTADO NUTRICIONAL DE ADULTOS INTERNADOS NO SERVIÇO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

*The influence of nutritional intake on nutritional status of adults admitted to Liver Transplant Service*

Francisca E Zaina<sup>1</sup>, Reginaldo W Lopes<sup>2</sup>, Layza Tiemann<sup>3</sup>, Alessandra Mello<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar a influência da ingestão dietética hospitalar sobre o estado nutricional de adultos candidatos ou submetidos a transplante hepático. **Pacientes e métodos:** estudo prospectivo avaliou 48 adultos, 81,3% pré-transplante (idade média de 46,36 anos) e 18,7% pós-transplante (idade média de 51,89 anos) internados no Serviço de Transplante Hepático do HC/UFPR, na data da internação e da alta. Foi aplicado o teste de T Student. Analisou-se sexo, idade, índice de massa corporal - adequação: do peso atual em relação ao peso usual e ao ideal, da reserva adiposa localizada e generalizada, da circunferência muscular do braço e controle da ingestão dietética/necessidades nutricionais. **Resultados:** Para o índice de massa corporal, 51,28% dos pacientes pré-transplante encontravam-se eutróficos na data da internação e da alta, enquanto que no pós-transplante 44,44% dos pacientes encontravam-se com excesso de peso no período da internação. Ocorreu algum grau de depleção adiposa localizada para os pré-transplantes, sendo 58,96% no período da internação e 61,52% no período da alta; para os pós-transplantes a depleção foi de 44,44% na internação e 66,66% na alta; 95,83 % não ingeriram as necessidades energéticas e 85,41 % as necessidades protéicas. Houve diferença estatística ( $p < 0,05$ ) para o percentual de adequação do peso ideal ( $p = 0,01$ ) nos pré-transplantes e no percentual de adequação da gordura localizada ( $p = 0,03$ ) para os pós-transplantes. **Conclusão:** as necessidades nutricionais podem ter sido superestimadas.

**Descritores:** Avaliação nutricional, Estado nutricional, Influência, Ingestão nutricional, Transplante hepático.

### INTRODUÇÃO

Em 1967, houve o 1º resultado favorável do transplante hepático (TH), tornando-o uma realidade.<sup>1</sup> Inúmeros fatores interferem no resultado pós-operatório, entre eles o estado nutricional. Sendo a desnutrição um fator de risco, o tempo de sobrevivência dos pacientes submetidos ao TH é influenciado.<sup>2</sup> A desnutrição é freqüente em pacientes hospitalizados<sup>3</sup> e está associada com uma maior permanência hospitalar, menor resistência à infecção, cicatrização de feridas diminuída e maior morbimortalidade.<sup>4</sup> A incidência de desnutrição aumenta conforme se aumenta o tempo de hospitalização.<sup>5</sup> Os pacientes hepáticos são na maioria das vezes desnutridos.<sup>6</sup> Os fatores envolvidos no mecanismo de desnutrição são principalmente: inadequada ingestão dietética, má absorção de nutrientes, aumento de requerimento energético e anormalidades metabólicas extra hepáticas conduzindo para aceleração do estado de inanição.<sup>7,8</sup> A gravidade da falência hepática é provavelmente a principal causa de um suporte nutricional ineficaz, pois metabolismo protéico e energético dependem da função hepática.<sup>9</sup>

### PACIENTES E MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado entre novembro de 2002 e março de 2003, avaliou a influência da ingestão dietética hospitalar sobre

Trabalho realizado no serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da UFPR.

<sup>1</sup> Nutricionista do Serviço de Transplante Hepático do HC/UFPR. Especialista em Nutrição Clínica;

<sup>2</sup> Hepatologista, Professor Sênior do Departamento de Clínica Médica - UFPR;

<sup>3</sup> Acadêmica do curso de nutrição da UTP e da UFPR, respectivamente.

Endereço para correspondência: Francisca Eugênia Zaina - Rua General Carneiro, 180 (UND) Curitiba - PR - CEP 80060-900 - Fone: (41) 3324-6189 - 3360-1892  
E-mail: fezaina@hotmail.com

Recebido em: 30/06/2003

Aceito em: 21/09/2004

o estado nutricional de 48 adultos internados no Serviço de Transplante Hepático (STH) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo 81,25% dos pacientes candidatos ao transplante hepático (pré-TH) (7,7% child A, 64,1% B, e 28,2% C) e 18,75 % dos pacientes submetidos ao transplante hepático (pós-TH). Todos os pacientes tiveram como critério de inclusão: diagnóstico de doença hepática avançada, realização ou não do transplante, estado geral que permitisse a avaliação nutricional. Para pacientes que apresentavam ascite, foi considerado o peso seco para realização dos cálculos. A média de dias de controle da ingestão alimentar dos pacientes pré-TH foi de 4 dias, e dos pacientes pós-TH de 11,5 dias. Foram considerados como dados clínicos: sexo, idade e como dados nutricionais: índice de massa corporal-IMC,<sup>10</sup> adequação do peso atual em relação ao peso usual-%PA/PU,<sup>11</sup> adequação do peso atual em relação do peso ideal %PA/PI,<sup>11</sup> reserva adiposa localizada-%PCT,<sup>12</sup> reserva adiposa generalizada %G,<sup>12</sup> circunferência muscular do braço-%CMB,<sup>12</sup> e controle de ingestão dietética segundo protocolo de Nutrição do STH. Utilizou-se para análise estatística o método de Teste T Students ( $p < 0,05$ ), média e desvio padrão.

## RESULTADOS

Para o grupo pré TH o diagnóstico predominante foi o vírus da hepatite C (28,2%). A idade média foi de 47,4±13,2 anos. Os dados antropométricos são apresentados na tabela 1.

Verificou-se que a porcentagem da amostra que não ingeriu as necessidades energéticas (95,83%) e protéicas (85,4%) foi grande, mesmo alguns utilizando nutrição enteral via oral (23,43 %). Dos pacientes avaliados, 66,7% tiveram a ingestão dietética afetada por intercorrências como jejum e não aceitação da dieta. A dieta mais freqüente foi a hipossódica: para o pré TH (74,3%) e para o pós TH (33,4%).

Encontrou-se diferença estatística para o % PA/PI ( $p = 0,01$ )- grupo pré TH e para o %PCT ( $p = 0,03$ )- grupo pós TH.

Tabela 1: Resultados antropométricos obtidos

	Pré TH N=39		Pós TH N=9	
	Internação	Alta	Internação	Alta
%Pa/Pi	113,9±17,8	111,8±17,5	108,7±25,2	104,7±26,2
%Pa/Pu	91,5±12,5	90,6±11,8	94±13	90,7±15,6
IMC	24,6±3,8	24,4±3,8	23,9±5,5	23,3±5,5
%PCT	76,3(16,6-212,5)	74(16,6-216,6)	104,1(29,1-131,8)	86,3(29,1-104,1)
%G	24,8±8,4	24,2±9	25,2±11,2	24±9,9
%CMB	92±12,4	92,2±13	94,1±16,2	97,4±21,8

#Valores expressos em média ± desvio padrão

\*mediana

Abreviações: TH=transplante hepático Pa=peso atual Pu=peso usual Pi=peso ideal IMC=índice de massa corporal PCT=prega cutânea tricipital G=gordura CMB=circunferência muscular do braço

## DISCUSSÃO

O diagnóstico mais comum foi a Cirrose por Vírus da Hepatite C (28,2%), concordando com a literatura,<sup>13</sup> já a cirrose alcoólica teve uma incidência (20,51%) acima do relatado.<sup>14</sup> Tanto na internação quanto na alta, prevaleceu a quantidade de pacientes eutróficos (51,28%) para o pré TH. Para o pós TH foi a obesidade na internação (44,44 %) e a eutrofia na alta (44,44 %); ao contrário de diversos estudos, que relatam que pacientes hepáticos são na maioria das vezes desnutridos.<sup>6,7,9,11</sup> Verificou-se que no grupo pós TH, o número de pacientes abaixo do peso manteve-se, fato esse que não condiz com a literatura, já que ocorrem, na internação, fatores que promovem a desnutrição.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

A ingestão dietética inadequada não se refletiu em estado nutricional deficiente em períodos de até 4 dias para o pré TH e de 11,5 para o pós TH, para a maioria dos padrões nutricionais avaliados entretanto as necessidades nutricionais calculadas de acordo com o protocolo de TH de nossa unidade, referendadas pela literatura vigente, podem ter sido superestimadas.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the influence of dietetic intake on nutritional status in adult candidates to orthotopic liver transplant (pre-transplant) and after the procedure (post-transplant). **Methods:** this prospective study evaluated 48 adults (81.3%) pre-transplant with a mean age of 46.36 years and 18.7 % of transplanted ones, with a mean age of 51.89 years, on admission in the hospital and on the day of discharge. "T" Student test was adopted. The variables studied were gender, age, body mass index, adequacy of current body weight for usual body weight and for ideal body weight, tricipital skin-fold, mid-upper arm muscle circumference, % generalized adipose reserve and nutritional intake control vs. nutritional requirements. **Results:** In terms of body mass index 51.28% of pre-transplant patients were eutrophic both on admission and discharge and 44.44% of post-transplant patients were overweight on admission and 44.44% were eutrophic on discharge. Some degree of depletion for adequacy of tricipital skin-fold occurred in pre-transplant in patients in 58.96% of in patients and 61.52% on discharge and 44.44% on admission and 66.66% on discharge for Post-transplant patients. Concerning adequacy of mid-upper arm muscle circumference there was not significant incidence of depletion in both periods; 95.83% of them did not reach energy requirements and 85.41 protein requirements due to fasting, low acceptance of hospital diet and hospital discharge. The statistical analysis of anthropometric data showed significant difference between adequacy of current body weight/ideal body weight ( $p=0.01$ ) in the pre-transplant group as well adequacy of tricipital skin-fold in the post-transplant group ( $p=0.03$ ). **Conclusion:** The nutritional requirements might have been overestimated.

**Key words:** Nutritional assessment, Nutritional status, Influence, Nutritional intake, Liver transplant.

## REFERÊNCIAS

- Küss R, Bourget P. El hígado, el páncreas y el intestino. In Küss R, Bourget P (eds). Una historia ilustrada del trasplante de órganos. Rueil-Malmaison, Sandoz, 1992; 76-90.
- Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. J hepatology 1994; 21:317.
- Morgan MY, Levine JA. Nutrition 1996; 12 (6): 430-435.
- Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Waller A et al. JPEN, 1998; 12 (4): 371-376.
- Chima SC, Barco k, Dewitt ML et al. J Am Diet Assoc, 1997; 97 (9): 975-980.
- Muller MJ. J hepatology 1995; 23 (suppl 1): 31.
- McCullough AJ, Tavvill AS. Semin Liver Dis 1991; 11:265.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Nutrition 2001; 17: 573-580.
- Muller MJ, Lautz Hu, Plogmann B, et al. Hepatology 1992; 15:782.
- Coutinho W: Consenso Latino Americano de obesidade. Arq Bras Endocrinol 43:21, 1999, pg 31.
- Shoronts E.P. Nutritional assessment of adults with end stage hepatic failure. Nutr Clin Pract 3:113, 1988.
- Mahan LK, Arlin MT: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 9ª Ed. São Paulo: Roca; 1998, p 333.
- Krom RAF, Wiesnir RH, Retke SR, et al. Mayo Clinic Proc, 1989; 64; 84-94.
- Pujol A. Gastroenterology Hepatol 1992; 15: 157-159.
- Munoz SJ: Semin Liv Dis, 1991; 11 : 278.

### Bula Resumida

Prograf® (Tacrolimo) Forma Farmacêutica e Apresentações: Embalagem contendo 100 cápsulas de 1 mg. Embalagem contendo 50 cápsulas de 5 mg. Solução injetável estéril concentrada em embalagem contendo 10 ampolas de 1mL (cada mL de solução injetável contém 5mg de Tacrolimo). Uso Adulto e Pediátrico. Indicações e Posologia: Prograf é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alogênicos de fígado e rins. É recomendado que Prograf seja utilizado concomitantemente com corticosteróides adrenais. Prograf SOLUÇÃO INJETÁVEL (Somente para infusão intravenosa): por causa do risco de anafilaxia deve ser reservado aos pacientes que não estão aptos a tomar Prograf cápsulas. A dose inicial de Prograf não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante e a dose inicial é 0,03-0,05 mg/kg/dia em forma de infusão EV. Os pacientes adultos devem receber os limites inferiores da faixa de dose. A infusão EV contínua de Prograf solução injetável deve ocorrer somente até o paciente conseguir tolerar a administração oral de Prograf cápsulas. Prograf CÁPSULAS: Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações no sangue total respectivamente: Adultos - Transplante renal: 0,2 mg/kg dia\*, mês 1 - 3: 7-20 ng/mL, mês 4 - 12: 5-15 ng/mL. Adultos - Transplante hepático: 0,10 - 0,15 mg/kg/dia\*, mês 1 -12: 5-20 ng/mL. Crianças - Transplante hepático: 0,15 - 0,20 mg/kg/dia\*, mês 1 - 12: 5-20 ng/mL. \* Nota: dividida em duas doses, administradas a cada 12 horas. Transplantes Hepáticos: Iniciar terapia oral com Prograf cápsulas se possível. Se a terapia EV for necessária, a mudança de Prograf solução injetável para cápsulas é recomendada assim que a terapia oral puder ser tolerada. Em um paciente recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8-12 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. Em pacientes receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de "grape fruit" aumenta as concentrações mínimas de Tacrolimo no sangue. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de Prograf podem ser suficientes como terapia de manutenção. Transplantes Renais: A dose inicial de Prograf pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica 4mg/dL). Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis. Verificar recomendações sobre as diferenças de doses e concentrações mínimas entre caucasianos e negros na bula completa. Pacientes Pediátricos: Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática pré-existente requereram e toleraram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que a terapia seja iniciada em pacientes pediátricos com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante hepático é limitada. Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática: devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de Prograf usualmente deve ser adiada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória. Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro: Prograf não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. Prograf ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de Prograf ou ciclosporina, a administração do medicamento usualmente deve ser adiada. CONTRA-INDICAÇÕES: Prograf é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a Tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula. ADVERTÊNCIAS: medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose; a suscetibilidade aumentada à infecções e o possível desenvolvimento de linfoma podem ser resultado da imunossupressão. Prograf pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente quando usado em doses elevadas. Deve-se tomar cuidado ao utilizar Tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Hiperpotassemia leve a grave foi relatada. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com Prograf. Neurotoxicidade, incluindo tremores, dores de cabeça, e outras alterações na função motora, no nível mental, e nas funções sensoriais foram relatadas. Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo Prograf tiveram um risco aumentado de desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado à intensidade e duração da imunossupressão ao invés de estar relacionado à utilização de algum agente específico. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos. O risco de distúrbio linfoproliferativo é maior em crianças mais novas que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber Prograf após um longo período de terapia de imunossupressão. Pacientes recebendo Prograf injetável devem ficar sob observação contínua durante pelos menos 30 minutos após o início da infusão e em intervalos frequentes após esse período. Se sinais ou sintomas de anafilaxia ocorrerem, a infusão deve ser interrompida. Uma solução aquosa de epinefrina e uma fonte de oxigênio devem estar disponíveis próximas ao leito. PRECAUÇÕES: Gerais: hipertensão. Pacientes com Disfunção Renal e Hepática: devem ser utilizadas doses menores. Hipertrofia do miocárdio: parece ser reversível na maioria dos casos após a redução da dose ou descontinuação da terapia. Gravidez e Lactação: em ratos e coelhos, efeitos adversos foram observados nos fetos principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as fêmeas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. TACROLIMO é transferido através da placenta. O uso de Tacrolimo durante a gravidez foi associado com hiperpotassemia neonatal e disfunção renal. Prograf deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto. Uma vez que o Tacrolimo é excretado no leite humano, a amamentação durante o tratamento deve ser evitada. Interações Medicamentosas: estudos de interação medicamentosa com Tacrolimo não foram conduzidos. Deve-se tomar cuidado ao administrar Prograf com medicamentos que podem estar relacionados com disfunções renais. Drogas que podem alterar as concentrações de Tacrolimo: Drogas que podem aumentar as concentrações de Tacrolimo no sangue: Bloqueadores de canal de cálcio: (Diltiazem, Nifedipina, Verapamil), Antibióticos macrolídeos (Clarithromicina, Eritromicina, Troleandomicina), Agentes antifúngicos (Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Cetoconazol), Agentes gastrín-testinais pró-cinéticos: (Cisaprida, Metoclopramida). Outras drogas (Bromocriptina, Cimetidina, Ciclosporina, Danazol, Metilprednisolona, Inibidores de protease). Drogas que podem diminuir a concentração de Tacrolimo no sangue: Anticonvulsivantes (Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína) Antibióticos (Rifabutina, Rifampicina), Suco de "GRAPE FRUIT" afeta o metabolismo mediado por CYP3A e deve ser evitado. Outras Interações Medicamentosas: o uso de vacinas vivas deve ser evitado. Reações Adversas: Transplantes Hepáticos: As principais reações adversas de Prograf são tremores, dor de cabeça, diarreia, hipertensão, náuseas e disfunção renal. Ocorrem com administração via oral e intravenosa de Prograf e podem responder a uma redução da dose. A diarreia foi associada, algumas vezes, com outros problemas gastrointestinais assim como náusea e vômito. Hiperpotassemia e hipomagnesemia ocorreram em pacientes recebendo terapia com Prograf. Hiperlipidemia também foi observada em muitos pacientes; alguns necessitaram terapia com insulina. Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com Tacrolimo (resultados combinados de dois estudos controlados) estão a seguir, por sistema e por ordem de frequência: dor de cabeça, tremor, insônia, parestesia, diarreia, náusea, constipação, teste de função hepática anormal, anorexia, vômito, hipertensão, função renal anormal, aumento da creatinina, aumento do nitrogênio da uréia sanguínea, infecção do trato urinário, oligúria, hiperpotassemia, hipopotassemia, hiperlipidemia, hipomagnesemia, anemia, leucocitose, trombocitopenia, dor abdominal, dor febre, astenia, dor nas costas, edema periférico, efusão pleural, atelectasia, dispnéia, prurido, rash cutâneo. Transplantes Renais: As reações adversas mais frequentemente relatadas foram infecção, tremor, hipertensão, decréscimo da função renal, constipação, diarreia, dor de cabeça, dor abdominal e insônia. Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com Prograf foram: tremor, dor de cabeça, insônia, parestesia, tontura, diarreia, náusea, constipação, vômito, dispepsia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipotensão, hipomagnesemia, hiperlipidemia, diabetes melito, hipopotassemia, hiperlipidemia, edema, anemia, leucopenia, infecção, edema periférico, astenia, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispepsia, aumento da tosse, artralgia, rash cutâneo, prurido. SUPERDOSE: A experiência disponível com superdosagem é limitada. Superdosagens agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Baseando-se na pequena solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, se antecipa que o Tacrolimo não é dialisável; não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. O uso oral de carvão ativado foi reportado para o tratamento de superdosagens agudas, mas essas experiências não foram suficientes para garantir a recomendação do seu uso. Em geral, medidas de suporte e tratamento de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdosagem. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. Reg. MS: 1.1236.3347. Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. INFOC 0800.7013017 - www.janssen-cilag.com.br - Cód. R- 696806/1 - © Marca de Fujisawa Ireland, Ltd.

## TRANSPLANTE DE RIM E PÂNCREAS - ANÁLISE DE 55 CASOS DE AGOSTO DE 1987 A JANEIRO DE 2005

*Pancreas-kidney transplantation: analysis of 55 cases from 1987 to 2005*

Santo Pascual Vitola<sup>1</sup>, Enilde Eloena Guerra<sup>1</sup>, Eduardo Chaise Didoné<sup>1</sup>, Fabian Silva Pires<sup>2</sup>,  
Jair Garcia da Silva<sup>1</sup>, Valter Duro Garcia<sup>3</sup>, André Ricardo D'Ávila<sup>1</sup>

### RESUMO

Os transplantes de pâncreas e de ilhotas pancreáticas são os únicos métodos terapêuticos capazes de restaurar o estado euglicêmico em pacientes com diabetes tipo 1. O transplante pancreático apresentou avanços importantes nos últimos anos; continua, contudo, sendo procedimento cirúrgico complexo, associado a morbimortalidade não desprezível. **Objetivo:** Relatar a experiência pioneira de nosso serviço com o transplante simultâneo de rim e pâncreas, enfocando os resultados dos últimos 18 anos. **Métodos:** De agosto de 1987 a janeiro de 2005 foram realizados 53 transplantes simultâneos de pâncreas e rim e 2 de pâncreas após rim. Na primeira fase (1987 a 1998) foram realizados 9 transplantes simultâneos de rim e pâncreas e 1 transplante após rim; na segunda fase (2000-2005) foram realizados 44 transplantes simultâneos de pâncreas e rim e 1 transplante após rim. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi 31,8 anos; 70,9% estavam em hemodiálise e 20% em diálise peritoneal. A sobrevida atuarial em 2 anos de pacientes e enxertos, renal e pancreático, na segunda fase foram, respectivamente, 81%, 77% e 71%. A análise estatística comparativa mostrou uma melhora na sobrevida do enxerto renal na segunda fase (log-rank=0,03). **Conclusão:** As mais acuradas avaliações e seleções pré-operatórias dos pacientes, associadas às melhorias na abordagem cirúrgica e aos protocolos de imunossupressão permitiram o alcance de melhores resultados em termos de qualidade de vida e sobrevida para os pacientes diabéticos com insuficiência renal em fase terminal.

**Descritores:** Transplante de pâncreas, Transplante de órgãos, Diabetes mellitus.

### INTRODUÇÃO

O transplante de pâncreas, assim como o dos demais órgãos sólidos, experimentou uma trajetória crescente de progressos nas áreas de técnica cirúrgica, imunossupressão e cuidados intensivos que permitiram a sua utilização atual em larga escala para a retomada do estado euglicêmico em pacientes diabéticos. Conseqüentemente, o transplante simultâneo de rim e pâncreas (TSRP) livrou-se do estigma de procedimento experimental e tornou-se uma modalidade terapêutica efetiva para o tratamento de pacientes com nefropatia diabética em fase terminal.<sup>1,2</sup>

A melhora obtida nos resultados, associada a um número crescente de indivíduos diabéticos com complicações secundárias limitantes, reflete-se num interesse aumentado por parte de médicos e pacientes em relação a esta modalidade terapêutica. A capacidade de controlar a glicemia, bloquear o avanço das complicações do diabetes e a melhora na qualidade de vida proporcionadas faz com que, atualmente, mais de 1200 transplantes de pâncreas sejam feitos a cada ano nos EUA e 240 no Brasil, com números crescentes.<sup>3</sup>

Trabalho realizado no Serviço de Transplante Renal e Pancreático - Hospital Dom Vicente Scherer - Centro de Transplantes - Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Avenida Independência, 155 - Bairro Auxiliadora - CEP 90020-090 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>1</sup> Cirurgiões da equipe de Transplante de Pâncreas e Rim do Hospital Dom Vicente Scherer - Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre;

<sup>2</sup> Urologista da equipe de Transplante de Pâncreas e Rim do Hospital Dom Vicente Scherer - Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre;

<sup>3</sup> Nefrologista. Coordenador da equipe de Transplante de Pâncreas e Rim do Hospital Dom Vicente Scherer - Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.

Endereço para correspondência: Dr. André Ricardo D'Ávila. Rua Mariante, 288 cj. 706 - Moinhos de Vento. CEP 90430-181 Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil  
E-mail: rdavila@terra.com.br

Recebido em: 30/06/2003

Aceito: 25/11/2004

O presente estudo revela a experiência pioneira do Complexo Hospitalar Santa Casa (CHSC-RS) nesta modalidade de transplante, com ênfase nos resultados obtidos nos últimos 18 anos. A casuística é apresentada e avaliada de maneira dicotomizada, devido à diferença na morbimortalidade, em função de mudança de técnica e imunossupressão, entre a primeira etapa do programa (1987 a 1998 - 10 primeiros pacientes) e a segunda etapa (de maio de 2000 até janeiro de 2005 - 45 pacientes).

### Pacientes e métodos

O programa de transplante de rim e pâncreas do CHSC-RS iniciou-se em agosto de 1987, com o primeiro transplante simultâneo destes órgãos na América do Sul. Desde então até janeiro de 2005, cinquenta e três TSRP e dois transplantes de pâncreas após rim (TPAR) foram realizados em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependente) e em insuficiência renal em fase terminal.

Foram operados 33 pacientes do sexo masculino e 22 do sexo feminino. A idade variou de 17 a 49 anos. Quatro pacientes foram transplantados em período pré-diálise. Dentre os demais, a terapia de reposição renal utilizada em 39 pacientes (70,9%) foi a hemodiálise, enquanto a diálise peritonial foi utilizada em apenas 11 pacientes (20%).

Durante o período estudado, três diferentes soluções de preservação de órgãos foram empregadas. A solução de Aquatella foi empregada no primeiro caso, em 1987. Nos casos realizados de 1989 a 1993 foram utilizadas as soluções de EuroCollins (5 casos) e solução da Universidade de Wisconsin (UW - um caso). A partir de dezembro de 1993, todos os órgãos foram preservados com a solução UW.

Nos dez primeiros casos, ambos os enxertos foram colocados nas fossas ilíacas por incisões separadas e abordagem extraperitoneal. Na fase seguinte, a abordagem foi modificada e os enxertos foram posicionados na cavidade peritoneal através de laparotomia mediana.

Foram utilizados enxertos de pâncreas total em todos os pacientes. O primeiro doente foi transplantado apenas com um “botão” de duodeno (justa papilar) que foi anastomosado à bexiga. Nos demais pacientes o enxerto pancreático foi preparado com segmento de duodeno justa papilar, que foi suturado à bexiga (9 casos) ou ao intestino delgado (45 casos).

Nos pacientes da primeira fase, a perfusão arterial do enxerto foi feita através de patch de aorta contendo as artérias esplênica e mesentérica superior do doador. Na segunda fase, estes vasos foram seccionados durante a cirurgia de retirada, sendo a reconstrução arterial realizada utilizando-se enxerto em “Y” de artéria ilíaca do doador, transformando assim em único o duplo pedículo arterial. Tal técnica facilita a captação simultânea do fígado e a anastomose arterial no receptor.

Em todos os casos, a reconstrução venosa deu-se com anastomose do remanescente da veia porta na veia ilíaca externa do receptor, sem utilização de enxerto para prolongamento.

Todos os pacientes da primeira fase foram submetidos à drenagem vesical da secreção exócrina através de sutura do duodeno ou de um “botão” de mucosa duodenal à bexiga. Na segunda fase vem sendo utilizada a drenagem entérica, através de anastomose látero-lateral do duodeno com o intestino delgado do receptor.

A profilaxia antimicrobiana foi feita com ampicilina, oxacilina e amicacina em dose única pré-operatória nos primeiros 15 pacientes. Nos demais utilizamos ampicilina-sulbactam e fluconazol por 7 dias.

Para prevenção da trombose vascular, sub-heparinização (5000 UI via subcutânea de 12/12h por 15 dias) seguida por AAS (200 mg por dia) e dipiridamol (75 mg 3 vezes ao dia) foi o esquema empregado nos casos de 1 a 7. A partir do caso 8, não mais se utilizou dipiridamol e o AAS foi administrado desde o pós-operatório imediato.

Nos pacientes da primeira fase, a imunossupressão utilizada foi o esquema tríplice com ciclosporina, azatioprina e prednisona, com ou sem indução com OKT3. Na segunda fase, os pacientes receberam terapia de indução com OKT3 (um paciente) ou anticorpo anti-receptor IL-2 (basiliximab ou daclizumab). Na terapia de manutenção foram empregados tacrolimus, prednisona e micofenolato ou rapamicina.

Para as análises de sobrevida utilizou-se o cálculo de Kaplan-Meier e o teste de log-rank.

### RESULTADOS

A média de idade foi de 31,8 anos (17 a 49 anos). O tempo médio de diálise foi de 20,2 meses (0 a 84 meses) e o tempo médio de diagnóstico do diabetes foi de 18,07 anos (8 a 30 anos).

No primeiro caso, em que foi utilizada solução de Aquatella, o pâncreas teve um tempo de isquemia fria de 4 horas e o rim de 8 horas. Nos demais, o tempo de isquemia fria do pâncreas variou de 3,17 a 6 horas (média de 4,16 horas) com a solução de EuroCollins e de 4,72 a 16,33 horas (média de 11,98 horas) com a solução UW. Por outro lado, o tempo de isquemia fria do rim variou de 5,33 a 8,17 horas (com a solução de EuroCollins) e de 7,75 a 19,5 horas (com a solução UW). Para estes últimos intervalos, os tempos médios de isquemia foram, respectivamente, 7,13 e 14,47 horas. Todos os pacientes apresentaram função imediata do enxerto pancreático, ao passo que diurese imediata foi observada em 24 pacientes.

Na primeira fase, a sobrevida dos pacientes em 1 e 2 anos foi de 80% e 60%. Na segunda fase, a sobrevida cumulativa ao final do 1º e do 2º anos foi de 81%. Em relação à sobrevida do enxerto renal, os resultados na primeira etapa foram de 60% no primeiro ano e 40% no segundo. Na etapa seguinte, a sobrevida cumulativa do rim foi de 81% em 1 ano e 77% em 2 anos. Quanto ao enxerto pancreático, a sobrevida em 1 ano foi de 60% e em 2 anos 40%, para os pacientes da primeira fase. Na segunda fase, a sobrevida cumulativa foi de 71% ao final do 1º e 2º anos. A análise comparativa entre as sobrevidas da primeira e segunda fase demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto renal (log-rank = 0,03).

Na primeira fase, a incidência de fistula pancreática foi de 40% (4 pacientes), sendo que 3 pacientes evoluíram para óbito por complicações relacionadas às fístulas. Em dois destes pacientes a fistula foi de ocorrência tardia, no 15º e 20º mês de pós-operatório. Duas pacientes apresentaram trombose do enxerto pancreático. Uma delas, receptora do primeiro transplante de pâncreas após rim, apresentou trombose ileofemoral ipsilateral associada, necessitando enxertectomia e amputação de membro inferior. Após alguns meses de internação evoluiu para óbito por endocardite. A outra paciente está viva com o enxerto renal funcionando. Um paciente necessitou da retirada de ambos os enxertos nos primeiros dias de pós-operatório devido a abscessos peri-pancreáticos e necrose cortical renal. Dois pacientes foram a óbito tardio por intercorrências clínicas (infarto agudo do miocárdio e encefalopatia hepática).

Na fase 2, a mortalidade até o momento é de 17,7% (8 de 45 pacientes). O seguimento varia de um a 46 meses. Uma paciente evoluiu para morte cerebral de etiologia indeterminada no pós-operatório imediato com enxertos funcionantes. Três pacientes foram a óbito por eventos sépticos: um associado a focos de trombose esplênica no 1º mês pós-operatório, outro à hemorragia digestiva alta no 3º mês. O terceiro paciente evoluiu para sepse e subsequente óbito, sem fistula demonstrável, no 56º PO. Fístula duodenal ocorreu em outros três casos, resultando em peritonite difusa e múltiplas reintervenções abdominais. Dois destes pacientes evoluíram para óbito, um associado a coagulopatia de etiologia imunológica e difícil manejo e outro decorrente de sepse. A outra paciente com fístula duodenal foi submetida à enxertectomia e se recuperou com função renal normal. Tromboembolismo pulmonar maciço no 2º PO e hemoperitônio no oitavo PO conduziram ao óbito dois pacientes. Dois pacientes apresentaram coleções intra-abdominais sem maiores repercussões sistêmicas e que foram drenadas satisfatoriamente por punção percutânea. Episódios de suboclusão intestinal, tratados exclusivamente com medidas conservadoras (sondagem gástrica e hidratação IV), foram diagnosticados em outros dois pacientes. Destes, um apresentou hemorragia intestinal baixa no 5º PO, presumivelmente de origem na anastomose duodeno-jejunal. Não se evidenciou sangramento ativo na reintervenção. Três pacientes apresentaram trombose do pâncreas, a saber no 2º, 19º e 31º PO, necessitando de retirada do enxerto, porém com preservação da função renal.

## DISCUSSÃO

Desde o primeiro transplante de pâncreas, realizado por Lillehei em Minneapolis, em 1966, muitas modificações ocorreram em termos de técnica, imunossupressão e cuidados gerais de pós-operatório. A experiência histórica, já demonstrada em literatura, evidencia que os resultados são melhores avaliados quando agrupados em períodos com protocolos semelhantes, pois o impacto resultante da mudança de técnica e/ou manejo clínico é mais evidente.<sup>2</sup>

Na experiência do nosso grupo, pode-se observar a existência de duas fases distintas em termos de resultados, embora sem diferença estatisticamente significativa. Na primeira fase, a elevada taxa de complicações e perda de enxertos ao final do primeiro ano reflete uma associação entre curva de aprendizado e o período de consolidação da técnica e da imunossupressão relacionadas ao procedimento. Os melhores resultados na segunda fase, como o evidenciado na sobrevida do enxerto renal, certamente devem-se aos avanços no manejo dos pacientes no trans e no pós-operatório. A não observância de diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevida de pacientes e enxerto pancreático entre as duas fases pode se dever ao pouco tempo de seguimento dos últimos pacientes.

A sobrevida similar ao final do 1º e 2º anos, na segunda fase, indica a tendência de complicações potencialmente graves surgirem nas primeiras semanas de pós-operatório. De fato, nesta fase virtualmente todas as perdas de pacientes ou enxertos ocorreram até o 3º mês de pós-operatório. A exceção deve-se à perda de enxerto renal em uma paciente com 1 ano e 4 meses pós transplante, por poliomavírus.

Os tempos médios de isquemia do pâncreas e do rim nas duas fases foram compatíveis com o tipo de solução de preservação utilizada e com a técnica empregada. A presença de função imediata do enxerto pancreático em todos os pacientes reflete ausência de lesão de preservação significativa.

As mudanças na técnica cirúrgica alteraram o padrão das complicações.<sup>4,5</sup> A incidência de fistula pancreática e suas complicações foram mais graves na primeira fase pelo implante extra-peritônioal. Com implante intra-peritônioal ocorre absorção das secreções pancreáticas, diminuindo a gravidade das complicações.<sup>6</sup> No entanto, as fístulas oriundas do coto duodenal estão associadas à maior morbidade pela peritonite decorrente. A baixa incidência de trombose do enxerto pancreático na segunda fase (3 casos entre 45) está relacionada ao aprimoramento da técnica cirúrgica (liberação da veia ilíaca interna) e imunossupressão. Apesar da ocorrência de três casos de fístula duodenal na fase 2, o emprego de anastomose látero-lateral entre o jejuno e o duodeno não parece estar relacionado a uma maior incidência desta complicação.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

O transplante de pâncreas total e, mais recentemente, o transplante de ilhotas, são as únicas modalidades terapêuticas atualmente disponíveis capazes de restabelecer o controle da glicemia a níveis fisiológicos nos pacientes insulino-dependentes.<sup>7</sup> Apesar dos avanços obtidos nos últimos anos, o TSRP ainda se trata de procedimento cirúrgico de grande porte, associado a uma significativa morbimortalidade. A avaliação pré-operatória criteriosa dos candidatos, a otimização do seu manejo cirúrgico e o emprego da imunossupressão adequada vem oferecendo a pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e nefropatia associada, melhores perspectivas de tempo e qualidade de vida.

## ABSTRACT

The whole pancreas graft and islet cell transplantation are the only therapeutic options capable to restore euglycemic status in Type 1 diabetic patients. Pancreas transplantation presented a great improvement in the last years, although it continues to be a complex procedure, associated to significant morbidity and mortality. **Objective:** The authors present their pionnering experience with pancreas transplantation for the last 18 years, emphasizing the results. **Method:** From 7/1987 to 1/2005 53 simultaneous pancreas/kidney (SPK) and two pancreas after kidney (PAK) transplants have been performed. In the first phase (1987 to 1998) 9 SPK and 1 PAK were performed; in second phase (2000 to 2005), 44 SPK and 1 PAK. **Results:** Ages ranged from 17 to 49 (mean 31,8). Hemodialysis was the renal replacement therapy in 70,9% and peritoneal dialysis, in 20%. Two-year actuarial survival in second phase was 81%, 77% and 71% for patients, kidney and pancreas allografts. A statistically significant difference was demonstrated in kidney graft survival between first and second phase patients (log rank=0,03). **Conclusion:** The strict preoperative selection of patients, associated to better surgical approach and better immunosuppressive drugs improved either survival as the quality of life of those patients.

**Key words:** Pancreas transplantation, Organ transplantation, Diabetes mellitus.

## REFERÊNCIAS

1. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol* 14: 500-515, 2003.
2. Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn DL et al. Lessons Learned From More Than 1,000 Pancreas Transplants at a Single Institution. *Ann Surg* 233(4), 2001.
3. International Pancreas Transplant Registry 14(1), 2002.
4. Schulak JA, Henry ML, Munda R et al. Pancreas transplantation in Ohio: a 15-yr outcomes analysis. *Surgery* 130: 546-53, 2001.
5. Steurer W, Margreiter R, Königsrainer A. Surgical techniques for pancreas transplantation. *Acta Chir Austriaca* 33(1): 2001.
6. Odorico JS, Sollinger HW. Technical and Immunosuppressive Advances in Transplantation for Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *World J Surg* 26(2), 2002.
7. Burridge PW, AMJ Shapiro, Ryan EA et al. Future trends in clinical islet transplantation. *Transplantation Proceedings* 34: 3347-3348, 2002.

## TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO E UROPATIA OBSTRUTIVA

### *Renal transplantation and obstructive uropathy*

Rejane de Paula Meneses<sup>1</sup>, Cecília Hallusch<sup>2</sup>, Eliane Ribeiro Carmes<sup>6</sup>

#### RESUMO

Uropatia obstrutiva é causa freqüente de insuficiência renal crônica na infância. Protocolo clínico e cirúrgico que viabilize a reconstrução do trato urinário antes do transplante é fundamental no prognóstico do enxerto. **Objetivo:** comparar função e sobrevida do enxerto em pacientes com e sem uropatia e descrever a evolução daqueles com ampliação vesical. **Método:** estudadas 62 crianças transplantadas entre 1990 e 2000, no Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, com mais de 6 meses de seguimento, 32 (51,6%) com uropatia, todas submetidas à avaliação urológica antes e após o transplante. **Resultados:** 68% das crianças estudadas eram do sexo masculino, com idade de  $12,1 \pm 4$  anos (média  $\pm$  desvio-padrão). Não houve diferença significativa entre uropatas e não-uropatas em relação a sexo, idade, mortalidade, tipo de doador, compatibilidade, rejeição aguda e crônica, perda do enxerto e clearance de creatinina. Infecção do trato urinário ocorreu somente no grupo dos uropatas. Nesse grupo foi realizada nefrectomia unilateral pré-transplante em 8,6% dos pacientes e bilateral em 82,8%; ampliação vesical em 37,1% e conduto para cateterismo em 45,7%. O estudo urodinâmico evidenciou diferença significativa na capacidade e na complacência vesical antes e após a ampliação e após o transplante. As crianças com ampliação vesical não apresentaram maiores taxas de refluxo vésico-ureteral ou litíase mas apresentaram maior incidência de infecção do trato urinário e de hidronefrose. **Conclusão:** um protocolo clínico-cirúrgico diferenciado para crianças com uropatia, que contemple diagnóstico e correção no pré-transplante e a evolução no pós-transplante, está relacionado com uma evolução favorável e com bom prognóstico do enxerto.

**Descritores:** Transplante renal, Uropatia obstrutiva, Uropatia, Pediatria, Terapia de substituição renal.

#### INTRODUÇÃO

As alterações do trato urinário são responsáveis por 48,5% dos casos de insuficiência renal crônica na infância.<sup>1</sup> Anomalias congênitas, como mielodisplasia, bexiga neurogênica, válvula de uretra posterior e disfunção vesical, resultam em bexigas de pequena capacidade, com pouca complacência e resíduo urinário que dependem de tratamento específico para recuperar a função do trato urinário inferior e garantir pressão de esvaziamento vesical adequada para proteção do enxerto. Uma bexiga normal funciona como reservatório urinário de baixa pressão, continente, estéril que se esvazia espontânea e completamente. Infecções de trato urinário com sepse e disfunção renal podem ocorrer quando estas funções encontram-se alteradas em uma bexiga nativa ou reconstruída. Procedimentos como construção de um conduto para cateterismo, com apêndice ou ureter, e ampliação vesical, com segmentos de estômago, intestino ou de ureter dilatado, têm sido realizados com índices decrescentes de complicações, atribuídos a avanços, ocorridos nas últimas duas décadas, na técnica cirúrgica, na imunossupressão e no manejo clínico. Assim crianças com uropatia consideradas não elegíveis para transplante ou como fator de risco para o enxerto, podem

Trabalho realizado no Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba - Brasil  
Formação Acadêmica

<sup>1</sup> Nefropediatra, chefe do Serviço de Nefrologia

<sup>2</sup> Nefropediatra, responsável pela Unidade de Transplante Renal

<sup>3</sup> Assessora em Pesquisa Clínica, mestre em Medicina Interna

Instituição: Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba - Brasil

Endereço para correspondência: Dra. Rejane de Paula Meneses  
Rua Petit Carneiro, 1111 - apto. 2201 - CEP 80240-050 - Curitiba - PR - Brasil  
Fone/fax (41) 3101225 - E-mail: rejanemeneses@onda.com.br

Recebido em: 30/06/2003

Aceito em: 05/01/2003

hoje ser incluídas em programa de transplante após a correção ou reconstrução do trato urinário. Este estudo foi delineado para comparar características clínicas e demográficas em crianças uropatas e não-uropatas e para descrever a evolução das crianças com ampliação vesical.

**Pacientes e Métodos**

Entre 1990 e 2000, 67 pacientes foram submetidos a transplante renal no Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba, Paraná. Sessenta e dois pacientes (92,5%) com enxerto funcionante e com seguimento mínimo de 6 meses foram incluídos neste estudo de coorte histórica, 32 (51,6%) com insuficiência renal crônica secundária a uropatia: bexiga neurogênica (34,4%), refluxo vésico-ureteral (25,0%), válvula de uretra posterior (18,7%) e outros (21,9%). Todos foram submetidos a avaliação urológica com uretrocistografia miccional e estudo urodinâmico completo (cistometria, eletromiografia, urofluxometria e medida do volume residual), além de cintilografia renal ao DMSA e outros exames de trato urinário conforme indicação.

**RESULTADOS**

Foram realizados 35 transplantes em 32 pacientes com uropatia, 30 (85,7%) de doador vivo relacionado, com mediana de idade no transplante de 12,2 anos (limites 4,7 a 22,8), mediana do tempo de espera de 17,0 meses (0 a 104,0), 13 (37,1%) com ampliação vesical (p = 0,055): estômago (15,4%), estômago /intestino (7,7%), íleo (7,7%), sigmóide (53,8%) e ureter (15,4%). Entre os 35 transplantes realizados foram diagnosticados 10 episódios de rejeição aguda (28,6%), 11 de rejeição crônica (31,4%) e 16 de infecção de trato urinário (ITU) (45,7%). Houve 10 (28,6%) perdas de enxerto e um paciente (3,1%) evoluiu para óbito (Figura 1).

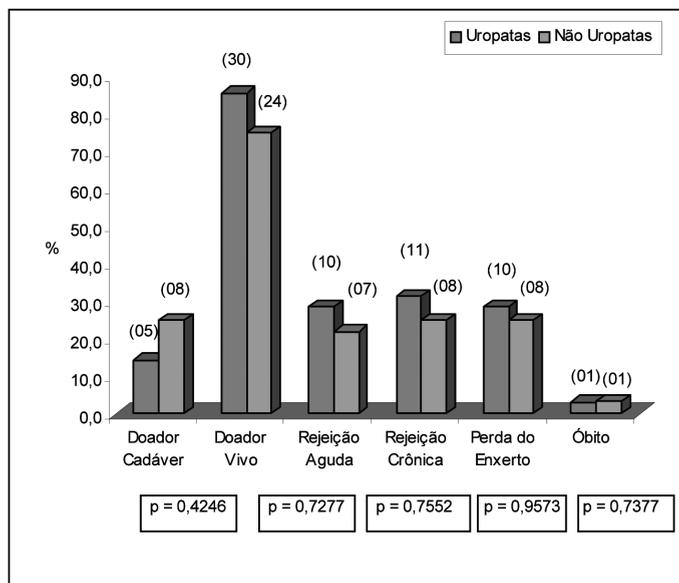


Figura 1 – tipo de doador e evolução pós-transplante

No grupo controle - 30 pacientes sem doença urológica - foram realizados 32 transplantes renais, 24 (75,0%) de doador vivo relacionado, com mediana de idade no transplante em 11,1 anos (limites 4,6 a 19,1), mediana do tempo de espera em 23,5 meses (8,0 a 84,0). Entre os 30 transplantes realizados foram diagnosticados 7 episódios de rejeição aguda (21,9%) e 8 de rejeição crônica (25,0%) e nenhum episódio de infecção urinária. Houve 8 (25,0%) perdas de enxerto. Um paciente (3,3%) evoluiu para óbito (Tabela 1, Figura 1).

Tabela 1 - UROPATAS: procedimentos pré e pós-transplante e evolução

DADOS	Nº UROPATAS (n = 35)	%	VALOR p
<b>Procedimentos pré-transplante</b>			<0,0001
• Unilateral	03	8,6	
• Bilateral	29	82,8	
Ampliação Vesical	13		0,055
• Estômago	02	15,4	
• Estômago/Intestino	01	7,7	
• Íleo	01	7,7	
• Sigmóide	07	53,8	
• Ureter	02	15,4	
Cateterismo do Conduto	16	45,7	0,631
<b>Procedimentos pós-transplante</b>			
• Cateterismo Uretral	03	8,6	<0,0001
• Cateterismo em Conduto	15	42,9	0,343
• Oxibutinina	16	45,7	0,631
• Antibiótico Profilático	22	62,9	0,055
<b>Evolução</b>			
• Refluxo Vésico-Ureteral	30	85,7	<0,0001
• Cicatriz Renal	32	91,4	<0,0001
• Litíase	33	94,3	<0,0001
• Infecção do Trato Urinário	19	45,7	<0,00003
• < 5 episódios	08	42,1	
• > 5 episódios	11	57,9	
• Hidronefrose	26	74,3	<0,0001

Não houve diferença significativa entre o grupo dos uropatas e o controle exceto quanto ao tempo de espera para o transplante (p = 0,006).

No grupo de uropatas houve 3 (8,6%) nefrectomias unilaterais e 29 (82,8%) bilaterais, 13 (37,1%) ampliações vesicais e 16 (45,7%) condutos para cateterismo. Antes do transplante esses pacientes foram tratados com cateterismo intermitente (42,9%), oxibutinina (45,7%), quimioprofilaxia para infecção do trato urinário (62,9%). A incidência de complicações pós-transplante foi de 14,3% para refluxo vésico-ureteral, 8,6% para cicatrizes renais, 5,7% para litíase, 11,4% para linfocele e 25,7% para hidronefrose (Tabela 1).

Quando comparou-se desfechos clínicos entre pacientes com e sem ampliação vesical não houve diferença significativa na incidência de litíase e refluxo vésico-ureteral, nas medianas do clearance de creatinina e do tempo de seguimento. A diferença na incidência de infecção do trato urinário e de hidronefrose pós-transplante foi significativa (Tabela 2, Figura 2).

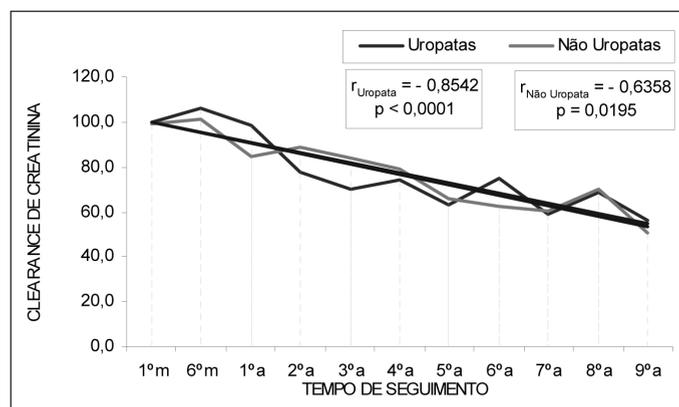


Figura 2 - uropatas e não-uropatas: função do enxerto do enxerto

Doze (37,5%) pacientes uropatas foram submetidos a 13 ampliações vesicais e a comparação entre o estudo urodinâmico pré-ampliação e pré-transplante e pré e pós-transplante demonstrou diferença significativa na mediana da capacidade vesical: 160,0 versus 280,0 ml ( $p < 0,0001$ ) e 280 versus 480,0 ml ( $p = 0,009$ ), respectivamente. A diferença na complacência vesical foi significativa quando comparou-se a mediana pré-ampliação e pré-transplante: 4,0 versus 13,8 kpa ( $p = 0,002$ ). Não houve diferença significativa na comparação das medianas no pré e pós-transplante e do volume residual

## DISCUSSÃO

A evolução do transplante renal em crianças com insuficiência renal crônica secundária a uropatia é semelhante a das não-uropatas desde que se corrijam as anomalias do trato urinário e se garanta uma boa função vesical.<sup>1-3</sup> Neste estudo a investigação, diagnóstico e correção cirúrgica das alterações urinárias congênitas e tratamento clínico das disfunções vesicais, integrados com o transplante, resultaram em incidência de desfecho semelhante entre uropatas e não-uropatas, em especial os relacionados com função e sobrevida do enxerto e sobrevida dos pacientes. Incidências essas similares às do relatório 1987-2001 do North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(4). O objetivo principal do tratamento é conseguir um armazenamento adequado, esvaziamento a baixa pressão - <40 mm Hg -, sem resíduo e com continência, e para isto deve-se utilizar a estratégia mais simples e efetiva possível, visto que não há tratamento perfeito.<sup>3</sup> A abordagem do trato urinário, quando não contempla um futuro transplante renal, resulta em muitas e desnecessárias cirurgias que dificultam o procedimento do transplante, particularmente em crianças pequenas, em quem a dissecação da aorta abdominal e da veia cava é prejudicada pela presença de tecido fibrótico. A retirada precoce de um rim com megaureter significa privar a criança do melhor tecido disponível para uma futura ampliação vesical pré-transplante.<sup>1,2</sup> O planejamento cirúrgico é fundamental.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obstructive uropathy is a common etiology of end stage renal disease in infancy and childhood. A clinical-surgical protocol that aims for reconstruction of the urinary tract before transplantation has been considered fundamental in the graft prognosis. **Objective:** to compare graft function and survival in patients with and without uropathies and to describe outcomes in patients with

Tabela 2 - uropatas: pacientes uropatas com e sem ampliação vesical: evolução pós-transplante

DADOS	COM AMPLIAÇÃO (n = 12)		SEM AMPLIAÇÃO (n = 22)		TOTAL (n = 34)		VALOR p
	N	%	N	%	N	%	
<b>Infecção do Trato Urinário</b>							<sup>(1)</sup> 0,0061
• Não	01	8,3	14	63,6	15	44,1	
• Sim	11	91,7	08	36,4	19	55,9	
<b>Litíase</b>							<sup>(2)</sup> 0,5882
• Não	11	91,7	21	95,5	32	94,1	
• Sim	01	8,3	01	4,5	02	5,9	
<b>RVU pós-transplante</b>							<sup>(2)</sup> 0,5899
• Não	10	83,3	19	86,4	29	85,3	
• Sim	02	16,7	03	13,6	05	14,7	
<b>Hidronefrose pós-transplante</b>							<sup>(2)</sup> 0,0037
• Não	05	41,7	20	90,9	25	73,5	
• Sim	07	58,3	02	9,1	09	26,5	
<b>Creatinina</b>							<sup>(3)</sup> 0,842
• Média ± desvio padrão	3,1 ± 2,5		2,9 ± 2,8		3,0 ± 2,7		
• Mínima e máxima	0,6 6,8		0,6 9,5		0,6 9,5		
• Mediana	1,7		1,8		1,8		
<b>Clearance creatinina (fórmula de Schwartz)</b>							<sup>(3)</sup> 0,842
• Média ± desvio padrão	61,2 ± 46,8		55,5 ± 30,8		57,5 ± 36,3		
• Mínima e máxima	12,0 147,0		9,0 131,0		9,0 147,0		
• Mediana	57,5		58,0		57,5		
<b>Tempo de seguimento (anos)</b>							<sup>(3)</sup> 0,943
• Média ± desvio padrão	3,5 ± 3,2		2,9 ± 3,3		3,7 ± 3,2		
• Mínima e máxima	0,0 9,7		0,0 11,3		0,0 11,3		
• Mediana	3,2		3,6		3,6		

NOTA: Entre os pacientes com Ampliação Vesical foi excluído o caso de óbito.

(1) Qui-Quadrado

(2) Teste de Fisher

(3) Mann-Withney

A instabilidade do detrusor responde ao uso de anticolinérgicos como a oxibutina.<sup>1</sup> A irrigação vesical através do cateterismo intermitente pode ser necessária para manter ou aumentar a capacidade e complacência da bexiga nativa ou ampliada no pré-transplante de pacientes oligúricos ou anúricos. O estudo urodinâmico na presença de uma diurese razoável permite que, futuramente, se reconheçam as bexigas de desuso, que não necessitam de ampliação com recuperação da capacidade e complacência vesical após o transplante. A ampliação vesical exige uma seleção cuidadosa de pacientes devido à necessidade de adesão ao cateterismo intermitente e a possíveis complicações como litíase, uroseps e risco de malignização. Virtualmente todos os segmentos do trato gastrointestinal já foram utilizados para ampliação vesical e cada um apresenta vantagens e riscos.<sup>1</sup> Atualmente o ureter dilatado é mais utilizado.

## CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que o transplante renal em uropatas é seguro e efetivo e depende de avaliação urológica detalhada pré-transplante, da correção das anormalidades e disfunções do trato urinário inferior e, também, de acompanhamento diferenciado no pós-transplante, que possibilite o diagnóstico e o tratamento precoce das possíveis complicações e incentive a aderência a procedimentos específicos como cateterismo vesical, quimioprofilaxia e lavagem vesical, sempre que necessário. Garante-se assim a função e sobrevida do enxerto e uma menor morbidade para o paciente.

augmented bladder. **Methods:** we studied 62 kidney transplanted patients from 1990 to 2000, in "Hospital Pequeno Principe de Curitiba", Parana, Brazil, with more than 6 months of follow-up; 32 (51,6%) with uropathy. All have been submitted to urological evaluation before and after transplantation. **Results:** fifty eight percent of the 62 patients were male, age of  $12,1 \pm 4$  years (mean  $\pm$  standard deviation). Comparing uropathic and non-uropathic patients, there was no significant difference in relation to sex, age, mortality, living or cadaver donor, compatibility, acute rejection, chronic graft nephropathy, graft loss and creatinine clearance during the follow-up. Urinary tract infection occurred only in the group with uropathies. Among those with urological disorder, previous unilateral nephrectomy was done in 8,6% and bilateral in 82,8%, bladder augmentation was done in 37,1% and continent conduit in 45,7%. Urodynamic studies showed a significant difference in the bladder capacity and compliance before and after augmentation and after transplant. Those who had undergone augmentation did not have more vesicoureteral reflux or lithiasis, but had more urinary tract infection and hydronephrosis. **Conclusion:** specific pre-transplantation and follow-up clinical-surgical protocols for children with obstructive uropathy was related with a favorable evolution and with good renal graft prognosis.

**Key words:** Kidney, Live donor, Renal transplantation, Nephrectomy, Laparoscopy.

## REFERÊNCIAS

- <sup>01.</sup> Salvatierra O Jr, Alfrey E, Tanney DC et al. Superior outcomes in pediatric renal transplantation. Arch Surg 1997; 132: 842-849.
- <sup>02.</sup> Churchill BM, Jayanthi RV, McLorie GA, Khoury AE. Pediatric renal transplantation into the abnormal urinary tract. Pediatr Nephrol 1996; 10: 113-120.
- <sup>03.</sup> Salvatierra O Jr, Alexander SR, Krensky AM. Pediatric transplantation at Stanford. Pediatr Transplantation 2000; 4: 118-122.
- <sup>04.</sup> Smith, Jodi M., Ho, P. L. (M.) & McDonald, Ruth A. Renal transplant outcomes in adolescents: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatric Transplantation 2002; 6: 493-499

## TRANSPLANTE DE PÂNCREAS EM DIABÉTICOS TIPO I NÃO URÊMICOS RELATO DOS DOIS PRIMEIROS CASOS DO RIO GRANDE DO SUL

*Pancreas Transplant Alone for Non-Uremic Type I Diabetes - Report of the two first Cases on RS*

Salvador Gullo-Neto<sup>1</sup>, David Saitovitch<sup>2</sup>, Marcelo Junges Hartmann<sup>2</sup>, Moacir Alexandre Traese<sup>3</sup>,  
José Mario de Carvalho<sup>4</sup>, José Eduardo Queiroz de Carvalho<sup>2</sup>, Eduardo Martins de Carvalho<sup>5</sup>,  
Leonardo Kroth<sup>5</sup>, Giancarlo Munaretto<sup>6</sup>, Carlos Eduardo Poli de Figueiredo<sup>2</sup>, Domingos D'Ávila<sup>2</sup>

### RESUMO

O artigo tem como objetivo, relatar os primeiros casos de transplante isolado de pâncreas realizados no estado do RS, discutir suas indicações e resultados. **Caso 1** - Feminino, 32 anos, diabética tipo I desde os 17 anos, controle metabólico inadequado e complicações crônicas do Diabetes Mellitus. Transplante realizado no dia 12 de fevereiro de 2003 no Hospital São Lucas da PUC-RS. **Caso 2** - Feminino, 29 anos, diabética tipo I desde os 14 anos, com controle metabólico difícil e complicações crônicas do Diabetes Mellitus. Transplante realizado dia 2 de março de 2003. Os enxertos foram implantados por técnica sistêmica-vesical. Esquema de imunossupressão quádruplo (terapia de indução, tacrolimus, MMF e prednisona). Ambas as pacientes evoluíram satisfatoriamente, com excelente controle metabólico ao final do primeiro ano após o transplante. Concluimos que, em casos bem selecionados, o transplante de pâncreas isolado é um método efetivo no controle do Diabetes Mellitus tipo I complicado.

**Descritores:** Transplante de pâncreas, Transplante isolado de pâncreas.

### INTRODUÇÃO

O transplante de pâncreas (TP) é a única terapia capaz de promover controle metabólico rigoroso e permanente nos pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) tipo I.<sup>1</sup> Inicialmente introduzido na transplantação simultânea com o rim, nos pacientes já portadores de doença renal crônica terminal, o TP demonstrou ser um método seguro e eficaz no controle do metabolismo dos glicídios e na melhora da qualidade de vida dos pacientes.<sup>2</sup> Na última década, vários centros transplantadores passaram a indicar o TP isoladamente. Esta nova modalidade foi proposta para os pacientes com controle metabólico muito difícil, apesar de tratamento clínico adequado e nos portadores de hipoglicemia assintomática.<sup>3</sup> Os resultados foram extremamente satisfatórios, o que possibilitou ampliar os limites para a indicação desta modalidade de TP. Notou-se que, além de obter um ótimo controle metabólico, alguns estudos demonstraram que o TP alterou o curso das complicações crônicas do DM.<sup>4,5,6,7,8,9</sup> Desta forma, passou-se a indicar o TP isolado numa fase mais precoce do aparecimento das complicações crônicas do DM, na expectativa de modificar o curso natural desta doença.<sup>10</sup> Em nosso programa, indicamos o TP isolado quando os pacientes apresentam duas ou mais complicações crônicas do DM documentadas por exames complementares e/ou se tiverem o diagnóstico endocrinológico de hipoglicemia assintomática ou Diabetes hiperlábil.

#### Caso Clínico 1

Paciente feminina, branca, 32 anos, do lar, encaminhada ao nosso serviço por apresentar difícil controle metabólico do DM, apesar

Trabalho realizado no Serviço de Nefrologia e Cirurgia Geral - Equipe de Transplantes - Hospital São Lucas - PUCRS - Porto Alegre - RS.

1. Cirurgião do Programa de Transplante de Pâncreas HSL-PUCRS;
2. Nefrologista do Programa de Transplante de Pâncreas HSL-PUCRS e Prof. da FAMED;
3. Nefrologista do Programa de Transplante de Pâncreas do HSL-PUCRS;
4. Cirurgião do Programa de Transplante de Pâncreas do HSL-PUCRS e Prof. da FAMED;
5. Residentes da Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS;
6. Acadêmico da FAMED - PUCRS.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. David Saitovitch - Av. Ipiranga, 6690 - 3º Andar Hemodiálise - Bairro Jardim Botânico - CEP 90610-000 - Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3336-7700 - E-mail: dsaitov@zaz.com.br

Recebido em: 30/06/2003

Aceito em: 05/01/2005

de tratamento clínico adequado. Apresentava também, retinopatia proliferativa, neuropatia periférica grave e nefropatia diabética (DCE - 60 ml/min e proteinúria de 2,0 gr/24h). Utilizava 40 UI de insulina NPH divididas em 3 aplicações diárias. Transplante realizado em 12 de fevereiro de 2003 com técnica sistêmica-vesical, sem intercorrências. Com relação ao esquema imunossupressor, empregamos o daclizumab (2 mg/Kg/dose nos dias 0 e 14) como terapia de indução. O esquema de manutenção utilizado foi com tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona. A paciente cursou com excelente controle metabólico desde o pós-operatório imediato, sem necessidade de insulina exógena. Apresentou, no sétimo dia pós-operatório, elevação das enzimas pancreáticas e queda da amilase urinária. Uma biópsia pancreática evidenciou rejeição celular aguda grau II de Drachemberg que foi tratada com OKT3 por 10 dias. Desde a alta hospitalar, a paciente mantém excelente controle metabólico (insulino-independente), sem outras complicações e sem necessidade de insulina exógena, estando atualmente com 1 ano e 2 meses de seguimento.

### Caso Clínico 2

Paciente feminina, branca, 29 anos, auxiliar de logística, encaminhada ao nosso serviço por apresentar difícil controle metabólico do DM, apesar de tratamento clínico adequado. Apresentava como complicação crônica do DM retinopatia não proliferativa, neuropatia periférica grave e nefropatia diabética (proteinúria de 620 mg/24h e DCE de 48 ml/min). Utilizava 38 UI de insulina NPH divididas em 4 aplicações diárias. Transplante realizado em 2 de março de 2003 pela mesma técnica anteriormente citada, sem intercorrências. Como agente de indução, empregamos o OKT3 na dose de 10 mg/dia por 10 dias. O esquema imunossupressor de manutenção utilizado também foi à base de tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona. A paciente cursou com excelente controle metabólico no período pós-operatório imediato, sem necessidade de insulina exógena. Permanece até hoje, 1 ano após o transplante, insulino-independente sem maiores intercorrências.

Em ambos os casos relatados, o tempo médio de cirurgia foi de 3,5 horas. As duas pacientes estão com mais de um ano de acompanhamento e a complicação mais freqüentemente observada pela equipe foi a infecção urinária. Nenhuma outra complicação urológica foi descrita neste período de seguimento. A prevenção da acidose metabólica e desidratação foi evitada com a estimulação da ingestão hídrica e a reposição de citrato de sódio 3 vezes ao dia. Durante este ano, ambas as pacientes mantiveram a função renal estável, apesar do uso de inibidor da calcineurina no seu esquema imunossupressor.

### DISCUSSÃO

Inicialmente, o TP isolado só era indicado para os pacientes com hipoglicemia assintomática, naqueles pacientes que tinham um controle metabólico ruim apesar de tratamento clínico adequado e nos pacientes com incapacidade psicológica de lidar com a insulino-terapia.<sup>3</sup> Os resultados iniciais não eram tão satisfatórios como nos transplantes simultâneos de pâncreas-rim,<sup>11</sup> principalmente pela maior dificuldade em se diagnosticar rejeição aguda. Nesta fase inicial, a sobrevida de enxertos pancreáticos transplantados isoladamente atingia índices de sobrevida de 70% ao final do primeiro ano.<sup>11</sup> A melhora nos resultados desta categoria de TP se deve aos novos esquemas imunossupressores utilizados e às modificações introduzidas nas técnicas cirúrgicas. No final da década de 90, alguns centros já relatavam sobrevida de enxertos semelhantes entre o transplante isolado de pâncreas e o simultâneo com o rim, ou seja, aproximadamente 85-90% ao final do primeiro ano.<sup>12</sup> Nesta mesma época, surgiram alguns trabalhos demonstrando que o TP pode alterar o curso natural das complicações crônicas do DM.<sup>5,6,7,8,9,10</sup> Foi desenvolvido um trabalho conjunto entre a Universidade de Pádua e a Universidade de Minnesota, onde um grupo de pacientes diabéticos tipo I submetidos ao transplante isolado de pâncreas foi acompanhado por 10 anos.<sup>5,6</sup> Neste estudo, os autores realizaram biópsia renal protocolar ao final do quinto e do décimo ano para avaliar a evolução das lesões renais. Os resultados demonstraram que as lesões glomerulares induzidas pelo DM desaparecem após 10 anos de transplante de pâncreas bem sucedido. Em outro estudo semelhante, outro grupo acompanhou por 10 anos os pacientes submetidos ao TP de todas as modalidades e avaliaram de forma protocolar a evolução da polineuropatia diabética.<sup>7,8</sup> Estes autores demonstram que existe uma melhora significativa na condução nervosa periférica demonstrada por eletromiografia, apesar de não haver reversão total das lesões. Finalmente, alguns autores estudaram a evolução da retinopatia diabética pós-TP.<sup>9</sup> Estes trabalhos demonstraram que, aparentemente, as lesões já estabelecidas na retina não melhoravam. No entanto, a doença retiniana parece estabilizar depois de atingido o estado de euglicemia permanente.

### CONCLUSÃO

O transplante de pâncreas isolado é uma alternativa terapêutica que deve ser oferecida aos pacientes com DM tipo 1 com controle metabólico difícil, hipoglicemia assintomática e complicações crônicas incipientes. O presente artigo relata dois casos transplantados com sucesso no Hospital São Lucas da PUC, em Porto Alegre.

### ABSTRACT

This paper aims to report the first two cases of isolated pancreas transplantation in Rio Grande do Sul, Southern Brazil, as well as to discuss its indications and results. **Case 1** - Female, 32 years-old, diabetic since 17 years-old, inadequate metabolic control and presenting with chronic diabetic complications. Transplantation was performed on 12 February 2003 at São Lucas Hospital, PUCRS. **Case 2** - Female, 29 years-old, diabetic since 14 years-old, unsatisfactory metabolic control and chronic diabetic complications. Transplantation performed on 02 March 2003. Systemic-bladder drainage was used. Quadruple immunosuppression (induction therapy, tacrolimus, MMF and prednisone) was employed. Clinical outcome was good for both patients, with excellent metabolic control achieved at the end of the first year. We conclude that, in selective patients, pancreas transplant alone is an effective option to control complicated type I diabetes.

**Key words:** Pancreas transplantation - Pancreas transplant alone

**REFERÊNCIAS**

1. Stratta RJ, Taylor RJ, Bynon S, Lowell JA, et al. Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Annals of Surgery*. 1994; 220(6): 809-17.
2. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Annals of Surgery*. 1998; 228(3): 284-96.
3. Sutherland DER, Gruessner RWG, Najarian JS, Gruessner AC. Solitary pancreas transplant: a new era. *Transplantation Proceedings*. 1998; 30:280-1.
4. Bilous RW, Mauer M, Sutherland DER, Najarian JS, et al. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 321(2):80-5.
5. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, et al. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *The Lancet*. 1993; 342: 1193-6.
6. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339(2): 69-75.
7. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 322(15): 1031-6.
8. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Annals of Neurology*. 1997; 42(5): 727-36.
9. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER, Mauer SM, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1988; 318(4): 208-13.
10. Stratta RJ. Impact of pancreas transplantation on the complications of diabetes. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 1998; 3(4): 258-73.
11. Sutherland DER, Stratta RJ, Gruessner AC. Pancreas transplant outcome by recipient category: single pancreas versus combined kidney-pancreas. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 1998; 3(4): 231-41.
12. Bartlett ST, Schweitzer EJ, Johnson LB, Kuo PC, et al. Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. *Annals of Surgery*. 1996; 224(4):440-52.

## TRANSPLANTE DE FÍGADO INTERVIVOS: A VIVÊNCIA DE DOADORES NO PROCESSO DE DOAÇÃO

*The living related liver transplant: the experience of donors during the donation process*

Rosemeire Keiko Hangai<sup>1</sup>, Maria Cristina Komatsu Braga Massarollo<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Desvelar a vivência de doadores no processo de doação para a realização do transplante de fígado intervivos (TxIV) em um hospital público. **Método:** Para compreender o vivencial dos doadores optou-se por realizar uma pesquisa com abordagem qualitativa, utilizando a vertente fenomenológica, segundo a modalidade estrutura do fenômeno situado. Para a realização da pesquisa foram entrevistados sete doadores, que já haviam concluído o processo de preparação e estavam aguardando a realização do procedimento. **Resultado:** A análise dos discursos evidenciou os seguintes temas: “a busca de uma solução para a doença do filho”, “o conhecimento da possibilidade de realização do TxIV”, “a decisão de doar”, “o preparo para a realização do TxIV”, “a espera para a realização do TxIV” e “a importância da família no processo”. **Conclusão:** A essência do fenômeno “a vivência de doadores no processo de doação para a realização do transplante de fígado intervivos” foi desvelada como sendo uma situação de buscas e dificuldades para encontrar a solução para a doença do filho, de certeza na decisão de doar parte do fígado para salvar o filho, de ansiedade no período de espera, de medo de perder o filho antes da realização do procedimento e de esperança no sucesso do transplante.

**Palavras-chave:** Transplante de fígado, Doadores vivos, Vivência.

### INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é uma modalidade terapêutica que possibilita a reversão de lesões orgânicas terminais, representando para muitos a possibilidade de viver.<sup>1</sup> Com o avanço das técnicas cirúrgicas e de preservação de órgãos, além do desenvolvimento de drogas imunossupressoras, no início dos anos 80, o número de transplantes aumentou nos EUA e Europa, com melhores resultados. Entretanto, houve, também, o aumento do número de pacientes portadores de doenças hepáticas agudas e crônicas, com indicação de transplante de fígado, permanecendo a insuficiência de enxertos disponíveis, e, até, aumentando a desproporção existente entre a oferta e a demanda de órgãos para serem transplantados. Essa carência parece ainda maior para pacientes pediátricos.<sup>2,3</sup>

Na tentativa de solucionar a escassez de doadores pediátricos e diminuir a mortalidade dos pacientes em lista de espera, começaram a surgir algumas alternativas e, dentre elas, o transplante de fígado intervivos (TxIV). Esse procedimento foi realizado pela primeira vez no Brasil, em 1989.<sup>6</sup> Para a realização desse procedimento cirúrgico são utilizados enxertos provenientes de doadores vivos, sendo, normalmente, retirada parte do lobo esquerdo do fígado de um doador adulto, para ser implantado em um receptor pediátrico.<sup>4,5,6</sup> Após dez anos de experiência com transplante hepático pediátrico com doador cadáver, iniciou-se, em 1998, o programa de transplante hepático com doador vivo na instituição local do estudo.

Trabalho realizado na unidade Instituto da Criança “Pedro Alcântara” - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da USP.

<sup>1</sup> Enfermeira, Mestre em Enfermagem pela Escola de Enfermagem da USP;

<sup>2</sup> Professora Doutora da Escola de Enfermagem da USP.

Endereço para correspondência: Rosemeire Keiko Hangai - Rua João Hoffmann, 168 VI Aliança - Osasco - São Paulo - SP - CEP 06060-130

Fone: (11) 3691-0577 - e-mail: rosemeirek@yahoo.com.br

Recebido em: 30/06/2003

Aceito em: 12/01/2005

O acompanhamento dos pais doadores, no processo de realização do TxIV, possibilitou observar a manifestação de medo da cirurgia e da evolução, a ansiedade de ver o filho após o transplante, a incerteza do sucesso do procedimento, a alegria do sucesso, o sofrimento e a frustração quando havia a necessidade de um retransplante e, quando da perda do filho, o desespero, a raiva e a tristeza, mostrando o sofrimento do doador e a complexidade da situação. A observação dessas situações despertou indagações referentes à vivência do doador para a realização do transplante de fígado intervivos.

## OBJETIVO

Desvelar a vivência de doadores no processo de doação para a realização do transplante de fígado intervivos em um hospital público.

## MÉTODO

Para o alcance do objetivo proposto optou-se por uma abordagem qualitativa, utilizando a vertente fenomenológica, modalidade *estrutura do fenômeno situado*.<sup>7</sup> A adoção do método fenomenológico na pesquisa visou captar o fenômeno, possibilitando sua compreensão. A região de inquérito, no presente estudo, foi a situação de vivenciar o processo de doação de parte do fígado para a realização de transplante no Programa de Transplante Hepático Intervivos, de um hospital público de ensino, do município de São Paulo, compreendendo a doação como um processo que engloba as seguintes fases: a indicação de transplante para a criança ou adolescente, a manifestação do desejo de ser doador, a realização dos exames protocolares, a confirmação da possibilidade de doar parte do órgão, a espera para a realização do procedimento, o transplante propriamente dito e o período pós-operatório.

Os sujeitos que vivenciavam o fenômeno e que participaram do estudo eram doadores\* que já haviam concluído o processo de preparação e estavam aguardando a realização do procedimento. Os discursos foram coletados após a autorização da instituição, a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, o esclarecimento dos sujeitos e a assinatura do Termo Consentimento Livre e Esclarecido, utilizando as seguintes questões norteadoras: “Como você ficou sabendo da possibilidade de realização do transplante de fígado intervivos?”, “Como foi para você tomar a decisão de ser doador?” e “Como foi o período de preparo e está sendo o de espera para a realização do transplante?”. Conforme o método adotado, o número de sujeitos participantes da pesquisa não foi definido *a priori*, mas, sim, com a ocorrência da repetitividade dos discursos. Dessa forma, participaram do estudo sete potenciais doadores, sendo que, desses, cinco eram mães e dois eram pais.

Para a análise das entrevistas, seguiram-se os momentos metodológicos do *fenômeno situado*: o sentido do todo, a discriminação das unidades de significado, a transformação das expressões do sujeito em linguagem do pesquisador e a síntese das unidades de significado transformadas em proposições, possibilitando, assim, o desvelamento da *estrutura do fenômeno situado*.

*\*Neste estudo foi utilizada para os sujeitos da pesquisa a denominação de doadores e potenciais doadores, indistintamente.*

## RESULTADO

O fenômeno desvelado nesta pesquisa foi a vivência do processo de doação de parte do fígado para a realização de transplante no Programa de Transplante Hepático Intervivos, de um hospital público de ensino, do município de São Paulo”.

Experienciar esse processo revelou que há dificuldade na busca de um tratamento para a doença, relativa ao longo tempo de procura, há desinformação sobre a doença e há falta de vagas para a internação. Essas dificuldades geram um sentimento de incapacidade e desespero nos pais, pela possibilidade de piora do quadro clínico da criança, levando, até, a uma situação irreversível.

Quanto ao conhecimento sobre a possibilidade de realização do procedimento, foi revelado que ele é obtido através de médicos e enfermeira da equipe de transplante da instituição, do manual do programa de transplantes, de livros e, também, através de outros pais que já passaram, ou que estão passando pelo processo de doação. O contato com os pais das crianças, que já foram submetidos ao TxIV possibilita a troca de informações e de experiências, fazendo com que os potenciais doadores adquiram confiança e coragem para a realização do procedimento.

O TxIV surge como uma opção terapêutica que tem como vantagem ser mais rápido do que o transplante com doador cadáver. O longo tempo de espera para a realização do transplante de fígado pediátrico com doador cadáver faz com que os pais optem pelo TxIV. Além disso, é considerado um procedimento novo, com muita probabilidade de sucesso.

Quanto à decisão de doar, os pais, mesmo conhecendo os riscos relacionados ao procedimento, manifestam o desejo de doação de parte do fígado para o filho. A vontade de salvar a vida do filho é tão intensa que desconsideram os riscos a que estarão sendo submetidos na realização do transplante, não tendo dúvida quanto à decisão tomada. A batalha para encontrar uma solução é tão árdua que, quando a encontram, aceitam-na com facilidade, não tendo dificuldades na tomada de decisão quanto à escolha do tratamento e nem quanto a serem doadores. O desejo dos pais é salvar a vida do filho e amenizar o seu sofrimento e acreditam que, com a ajuda de Deus, conseguirão fazê-lo. Para as mães, o fato de “serem mães” lhes dá a convicção de doar parte do fígado para o filho, relacionando essa decisão com o renascimento do filho, com o “dar a vida novamente”. Quando ocorre sofrimento e desespero na mãe, decorrentes do impacto gerado pela sua indicação para ser a potencial doadora, esses são minimizados pela compreensão de que o transplante de fígado é a única possibilidade terapêutica para a sobrevivência do filho.

Em relação ao preparo para a realização do procedimento, os exames preparatórios, feitos pelo potencial doador, são doloridos. A dor e o desconforto provocados pela realização dos exames, em nenhum momento, são motivos que levam os pais a pensar em desistir da doação. Durante a realização dos exames, morar longe do centro transplantador traz dificuldades para os doadores. A demora na realização desses exames provoca um sentimento de ansiedade, o que concorre para aumentar, ainda mais, o sofrimento dos pais que, durante a realização dos exames, ficam ansiosos para saber se poderão ser doadores, ou não, e, nesse momento, o pensamento é positivo, acreditando que os resultados serão favoráveis.

Quanto à espera, a realização do transplante é aguardada com muita expectativa, pois a demora é motivo de preocupação para os pais. Eles temem que algo aconteça com o filho e que a não realização do transplante possa significar a “morte” do mesmo.

O desejo dos pais é que após a realização do procedimento a criança tenha uma nova vida, livre de restrições e sofrimentos. Quanto à família, ficou evidente a sua importância nesse processo, pois os pais necessitam de apoio e segurança das pessoas que são significativas, na difícil situação de espera pela realização do transplante de fígado intervivos.

## CONCLUSÃO

A essência do fenômeno “a vivência de doadores no processo de doação para a realização do transplante de fígado intervivos” foi desvelada como sendo uma situação de buscas e dificuldades para

encontrar a solução para a doença do filho, de certeza na decisão de doar parte do fígado para salvar o filho, de ansiedade no período de espera, de medo de perder o filho antes da realização do procedimento e de esperança no sucesso do transplante.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to characterize the experience of donors undergoing the donation process for living related liver transplantation in a public hospital. **Methods:** A qualitative study was performed according to the modality “structure of the situated phenomenon”. Seven potential donors who had already concluded the preparation process and were awaiting the procedure participated in the study. **Results:** After obtaining these answers they were analyzed individually, calling attention for the following themes: “The search for a solution”, “The knowledge of the possibility of doing a Living Related Liver Transplant”, “The decision to donate”, “The preparation for the liver transplant”, “The time waiting for the Living Related Liver Transplant”, “the importance of the family in the process”. **Conclusion:** The essential aspects of the phenomenon were revealed to be those of living through a situation of searching for and difficulties in finding a solution for their child’s disease, of certainty in the decision to donate part of their liver to save the child’s life, together with anxiety in the waiting period, fear of losing the child before the procedure is performed and hope that the transplant will be successful.

**Key words:** Liver transplantation, Living donors, Life change events.

## REFERÊNCIAS

1. Massarollo MCKB. A utilização de doadores vivos para transplante de órgãos. *Medicina* 1999;14:8-9.
2. Ozawa K. Living related donor liver transplantantion: assessment of graft viability based on the redox theory. Basel: Karger; 1994. p.30-45: Ethical considerations.
3. Chapchap P, Maksoud JG. Doação de órgãos: um problema atual. *Rev. Assoc. Med. Brasil* 1988;34:190-2.
4. Carone E, Chapchap P, Porta G, Miura I, Pugliesi V, Ayoub A, Averbach M, Cabêdo MTC, Faria IS, Tobaldini R, Zumioti A, Ohnoo P, Dias MBS, Gregory FH, Silva ED, Parise ER, Kondo M. Transplante hepático com doador vivo familiar. *J Pediatr* 1998; 74:99-106.
5. Maksoud JG. Transplante de fígado infantil. *Médicos HC-FMUSP* 1999; 2:76-86.
6. Ozawa K. Living related donor liver transplantantion: assessment of graft viability based on the redox theory. Basel: Karger; 1994. p.1-11: Historical Background.
7. Martins J, Bicudo MAV. A pesquisa qualitativa em psicologia: fundamentos e recursos básicos. São Paulo: Moraes/ EDUC; 1989.