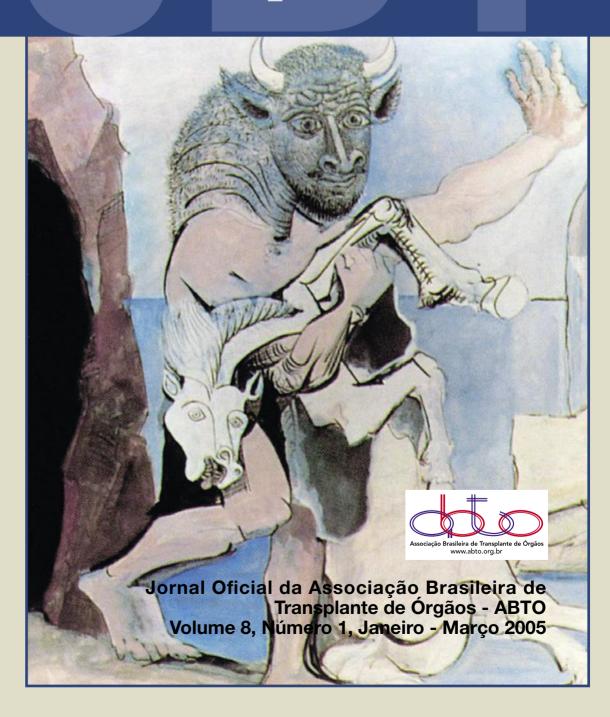
Jornal Brasileiro de Transplantes



JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO Avenida Paulista 2001 - 17º andar - cj. 1704/07 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP - Brasil Fone: (11) 3283 1753 / 3262 3353 - Fax: (11) 3289 3169 - e-mail: abto@abto.org.br - www.abto.org.br

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.8, n.1, p. 227-282, jan/mar.2005

Editor Chefe

Mário Abbud Filho

Editores Assistentes

Andy Petroianu Nicolas Panajotopoulos

Editores Adjuntos

Henry de Holanda Campos José Osmar Medina Pestana Valter Duro Garcia Walter Antonio Pereira Maria Cristina R. Castro

Conselho Editorial Nacional

Adriano Fregonesi Adriano Miziara Gonzalez Alexandre Bakonyi Neto Bartira de Aguiar Roza Ben-Hur Ferraz-Neto Carlos Eduardo Poli de Figueiredo Christian Evangelista Garcia **David Saitovitch** Domingos Otávio L. D'Avila Elcio H. Sato Érika Bevilagua Rangel **Euler Pace Lasmar** Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin Irene de Lourdes Noronha João Eduardo Nicoluzzi José Carlos Costa Baptista Silva

Julio Cesar Wiederkehr Katherine AthaydeTeixeira de Carvalho Luiz Felipe Santos Gonçalves Luiz Sergio Azevedo Marcelo Moura Linhares Marcelo Ribeiro Jr Maria Fernanda C. Carvalho Marilda Mazzali Niels Olsen Saraiva Camara Paulo M. Pêgo Fernandes Paulo Massarollo Rafael F. Maciel Renato Ferreira da Silva Roberto Ceratti Manfro Tércio Genzini Valquiria Bueno

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)

Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)

F. Delmonico (Boston-USA)

G. Opelz (Heidelberg-Alemanha)

H. Kreis (Paris- França)

J. M. Dubernard (Lyon-França)

J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)

J. P. Soulillou (Nantes-France)

N. L. Tilney (Boston-USA)

P. N. A. Martins (Berlin/Alemanha)

T. B. Strom (Boston-USA)

Representantes da Societé Francophone de Transplantation D. Glotz (Paris-França) Y. Lebranchu (Tours-França)

Representantes da Organización Catalana de Trasplantes J. Lloveras (Barcelona-Espanha) M. Manyalich (Barcelona-Espanha)

Diretorias Anteriores

1987/1988 - Diretor Executivo - Jorge Kalil 1989/1990 - Diretor Executivo - Ivo Nesralla 1991/1992 - Diretor Executivo - Mário Abbud Filho 1993/1994 - Diretor Executivo - Luiz Estevam Ianhez 1995/1996 - Presidente - Flias David-Neto 1997/1998 - Presidente - Valter Duro Garcia 1999/2001 - Presidente - Henry de Holanda Campos 2002/2003 - Presidente - José Osmar Medina Pestana 2004/2005 - Presidente - Walter Antonio Pereira

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Diretoria (Biênio 2006 - 2007)

Presidenta Maria Cristina Ribeiro de Castro

Vice-Presidente Jorge Milton Neumann

SecretárioPaulo Celso Bosco Massarolo2º SecretárioRafael de Aguiar BarbosaTesoureiroCláudio Santiago Melaragno2º TesoureiroJosé Huygens Parente Garcia

Conselho Consultivo José Osmar Medina Pestana (Presidente)

Walter Antônio Pereira (Secretário)

Henry de Holanda Campos

Valter Duro Garcia Elias David-Neto Jorge Elias Kalil

Redação e Administração

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/07 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Secretária

Sueli Benko

Capa

Pintura "Minotauro" - Pablo Picasso

Tiragem

2200 exemplares

Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/07 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Fone: (11) 3283 1753 / 3262 3353 - Fax: (11) 3289 3169 • e-mail: abto@abto.org.br • www.abto.org.br

Projeto Visual Gráfico • Produção • Revisão • Publicidade

LADO A LADO comunicação & marketing

Alameda Lorena, 800 - 11º andar - Cj. 1108 - Jardim Paulista • CEP 01026-001 - São Paulo - SP

Fone: (11) 3057 3962 • e-mail: ladoalado@ladoalado.com.br

Impressão e Acabamento

Gráfica Van Moorsel

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387 é um Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, tem uma tiragem de 2200 exemplares por edição e é publicada quatro vezes por ano.

Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

SUMÁRIO

EDITORIAL	233
ARTIGOS ORIGINAIS	
Análise das Complicações Vasculares nos Pacientes Pediátricos Submetidos ao Transplante Renal na Santa Casa de São Paulo (1985 a 2005) Luiz Renato Montez Guidoni, Fernando Korkes, Roni de Carvalho Fernandes, Marjo Cardenuto Perez, Vanda Benini, Denise Rabelo Silveira, André Vilella	235
Análise dos Resultados Iniciais do Programa de Transplante Renal Doador Cadáver no Estado do Pará Aluízio Gonçalves da Fonseca, Silvia Cruz Mignone, José Ricardo Tuma da Ponte, Sidney Antonio Cruz, Fernando Jordão de Souza, Paulo Martins Toscano, Mauro Ferreira de Almeida, Simone Martins Lima	238
Biópsia Endomiocárdica de Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco:	
Estudo Descritivo do Procedimento e Análise Histológica dos Fragmentos	243
Evolução de um Grupo de Pacientes na Lista Única de Espera, Analisados à Luz do MELD	247
Evolução do Transplante Renal após Suspensão da Azatioprina em Pacientes Estáveis com Imunossupressão Tríplice Euler Pace Lasmar, Augusto Cesar Santos Junior, Rafael Lage Madeira, José de Resende Barros Neto, Leonardo Faria Lasmar, Julienne Borges Fuji, Marcus Faria Lasmar	252
Experiência com Uso de Basiliximab (Simulect®) em um Único Serviço de Transplante Renal	255
Nefrectomia Laparoscópica Versus Acesso Anterior Transperitoneal em Doadores Vivos Para Transplante Renal Rafael Fabio Maciel, Isadora Felski, Hugo Sakaguchi, Thais Costa	259
Qual o Conhecimento Científico Produzido Pelos Enfermeiros Brasileiros no Que se Refere aos Transplantes de Órgãos e Tecidos?	265
Transplante Renal Pediátrico: Experiência da UNICAMP	267
ARTIGO REVISÃO	
Alterações Dermatológicas em Pacientes Transplantados Pediátricos – Casos Clínicos e Revisão de Literatura	270
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	277

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.8, n.1, p. 227-282, jan/mar.2005

EDITORIAL

MITOS E FATOS SOBRE A ALOCAÇÃO DE FÍGADOS NO BRASIL

Há anos, a questão da alocação de fígados para transplante no Brasil gera controvérsias e divide os especialistas. É interessante notar que a divergência em relação ao melhor método de classificação dos pacientes da lista única, se por critérios cronológicos ou de gravidade, não se deve a visões conceituais diferentes sobre o problema mas a expectativas opostas em relação às conseqüências da mudança.

Alguns, baseados nos bons resultados da experiência americana, acreditam que a adoção do critério MELD, já decidida pelo Ministério da Saúde, permitirá transplantar os mais graves e reduzir a mortalidade em lista sem prejuízo dos resultados. Outros, atentos às profundas diferenças estruturais entre o Brasil e os EUA, temem que, no contexto nacional, a mudança determine maior mortalidade pós-operatória e aumento dos custos do procedimento, entre outros inconvenientes. Na verdade, à luz das escassas informações disponíveis, os dois cenários são possíveis.

O trabalho de Zilberstein e cols.¹, publicado neste número do JBT, é um bom exemplo das iniciativas necessárias para resolver essa polêmica. Os autores analisaram uma amostra de 43 pacientes inscritos na lista de espera para transplante de fígado, em um período de 3 anos, por um serviço da Cidade de São Paulo. Nessa pequena casuística, demostraram um aumento significante dos valores médios da pontuação MELD durante a espera (MELD inicial = 14 vs. MELD final = 20; p=0,001). A mortalidade em lista foi de 6%. Infelizmente, não são fornecidos dados em relação às características dos pacientes que faleceram, ao número de transplantes realizados no período, nem em relação à sobrevida pós-operatória.

Apesar dessas limitações, o resultado do trabalho permite pelo menos três constatações relevantes mas que, freqüentemente, escapam à percepção comum: 1) O caráter dinâmico da lista de espera; 2) A semelhança entre o MELD médio encontrado no momento do transplante (20) com observado nos EUA (18)²; 3) A menor mortalidade em lista (6%) em relação a outros percentuais habitualmente divulgados.

A percepção da dinâmica da lista de espera permite aprimorar a análise crítica sobre a alocação de fígados. Em qualquer sistema, a simples avaliação, em um único momento, da pontuação MELD dos inscritos é insuficiente para estimar o perfil dos que serão efetivamente transplantados. Na cronologia, como demonstra o trabalho de Zilberstein e cols., porque não prevê a inevitável evolução da doença durante a espera. Na gravidade, porque não considera o fluxo de entrada contínuo de pacientes graves, que passam a ser transplantados prioritariamente independente do tempo de inscrição.

O trabalho sugere que, ao contrário do que se supõe, não procede a interpretação comum de que nos EUA são transplantados doentes mais graves que no Brasil. A dinâmica da lista ajuda a entender a semelhança entre a pontuação MELD dos transplantados em São Paulo, pelo sistema de cronologia, com os operados nos EUA, utilizando a alocação por gravidade. Se houvesse enxertos suficientes para atender todos os candidatos em tempo hábil, o perfil dos contemplados seria o mesmo independente do critério adotado. Entretanto, no sistema de gravidade, quanto maior a carência de enxertos, maior é o percentual de pacientes graves, já que esses são transplantados primeiro. Nos EUA, a oferta é suficiente para permitir o atendimento de pacientes com pontuações intermediárias. Vale notar que, considerando o número de inscritos e de transplantes realizados anualmente, a desproporção entre oferta de enxertos e lista de espera, no Brasil, é cerca de 4 vezes maior que a americana.

Finalmente, a mortalidade em lista relatada pelos autores evidencia a necessidade de verificar a exatidão dos percentuais divulgados sobre esse indicador. Para bem orientar decisões, é necessário lidar com estatísticas confiáveis e, além disso, bem interpretadas. Nos EUA, adoção do sistema MELD, em fevereiro de 2002, foi precedida de ampla investigação sobre as conseqüências positivas e negativas de sua utilização. Esses estudos continuam sendo feitos, em número progressivamente maior, permitido que o aperfeiçoamento do sistema americano de alocação tenha embasamento científico. No Brasil, se dispõe de raras informações fidedignas sobre a mortalidade em lista de espera, a sobrevida do transplante e os custos do procedimento. Como todas essas variáveis podem ser afetadas pelo novo critério, deve ser estimulada a realização de estudos brasileiros, prospectivos e retrospectivos, analisando o comportamento pregresso e futuro desses indicadores em nosso meio. Com a produção de estudos científicos locais, será possível avaliar e corrigir apropriadamente nosso sistema de alocação, permitindo a obtenção de um consenso fundamentado em evidências ao invés de mitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zilberstein B, Eshkenazy R, Meniconi MT, Melo CRR, dos Santos ED Jr., Brasileiro FM, Correa F. Evolução de um grupo de pacientes na lista única de espera, analisados à luz do MELD. J Bras Transplant
- Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 2005; 5:307-313.

Paulo Celso Bosco Massarollo Professor Doutor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP Chefe do Serviço de Transplante de Fígado da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo Secretário da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (Biênio 2006/2007)

ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES VASCULARES NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE RENAL NA SANTA CASA DE SÃO PAULO (1985 A 2005)

Vascular complications in pediatric renal transplantation during the last 20 years at Santa Casa of São Paulo

Luiz Renato Montez Guidoni ¹ , Fernando Korkes ¹ , Roni de Carvalho Fernandes ² , Marjo Cardenuto Perez ³ , Vanda Benini ⁴ , Denise Rabelo Silveira ⁵ , André Vilella ⁶

RESUMO

Introdução: Complicações vasculares no pós-operatório imediato ou precoce, com conseqüências desastrosas, são raras no transplante renal. **Objetivo:** Realizar uma revisão das complicações vasculares em pacientes transplantados renais pediátricos nos últimos 20 anos. **Métodos:** Retrospectivo com 84 pacientes pediátricos transplantados renais na Sta. Casa de S. Paulo, no período de out/1985 a abr/2005, (45 femininos e 39 masculinos), com idade entre 1 e 17 anos, sendo avaliadas as complicações vasculares após o transplante. **Resultados:** Dos 84 pacientes, 11 tiveram complicações vasculares (13%), sendo 1 (1,2%) com trombose venosa, 2 (2,3%) com trombose arterial, 7 (8,3%) com estenose da artéria renal e 1 (1,2%) com ruptura da anastomose arterial. **Conclusão:** As complicações vasculares são raras e geralmente levam a perda do enxerto. Os pacientes com estenose da artéria renal, quando diagnosticados precocemente, mantém boa função no enxerto após tratamento cirúrgico ou com intervenção endoluminal.

Descritores: transplante, renal, complicações, vascular, endoluminal, pediátrico.

INTRODUÇÃO

O transplante renal pediátrico representa o melhor tratamento para crianças com insuficiência renal crônica. As técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas principalmente a partir da experiência de transplante renal em pacientes adultos.¹ Complicações vasculares no pós-operatório imediato ou precoce são raras no transplante renal, com conseqüências desastrosas. A exploração cirúrgica deve ser imediata, na tentativa de revascularizar o enxerto, contudo é freqüente a perda do rim.²

OBJETIVO

Realizar uma revisão das complicações vasculares em pacientes pediátricos submetidos ao transplante renal nos últimos 20 anos.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo com 84 pacientes pediátricos transplantados renais na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de outubro/1985 a abril/2005, sendo 45 do sexo feminino e 39 do sexo masculino, com idade entre um e 17 anos, sendo avaliadas as complicações vasculares após o transplante. A anastomose vascular das artérias e veias variou de acordo com o peso da criança, com a preferência de utilização dos vasos ilíacos externos.

RESULTADOS

Dos 84 pacientes submetidos ao transplante renal, 11 tiveram complicações vasculares (13,1%), sendo um (1,2%) com trombose

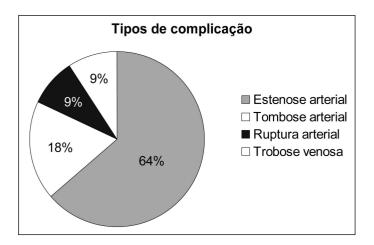
Trabalho realizado na Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo.

- 1. Médico Residente de Urologia da Santa Casa de São Paulo;
- 2. Médico Assistente de Urologia da Santa Casa de São Paulo;
- 3. Médico Chefe de Urologia da Santa Casa de São Paulo;
- 4. Médica assistente de nefrologia infantil da Santa Casa de São Paulo;
- 5. Médica Assistente de Cirurgia Vascular da Santa Casa de São Paulo;
- ^{6.} Médico residente de Cirurgia Geral da Santa Casa de São Paulo.

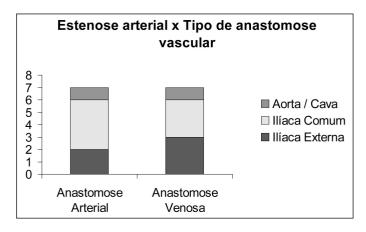
Endereço para correspondência: Luiz Renato Montez Guidoni - Av. Lacerda Franco 206, Cambuci - São Paulo - SP - CEP: 01536-000 - E-mail: guidoni@medscape.com - Fax: (11) 3209-5553

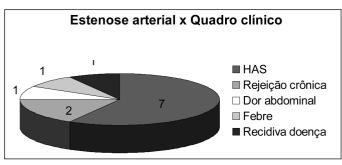
Recebido em: 31.01.2005 Aceito em: 01.03.2005

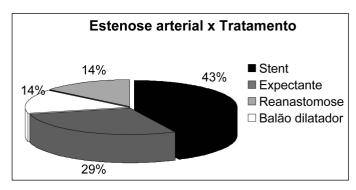
venosa, dois (2,3%) com trombose arterial, sete (8,3%) com estenose da artéria renal e um (1,2%) com ruptura da anastomose arterial (Figura 1). Entre esses pacientes, nove eram do sexo masculino e dois do feminino.



Os casos de estenose da artéria renal ocorreram com pacientes com diferentes causas para IRC, como por exemplo, agenesia renal, GESF, esclerose mesangial difusa. O tempo médio de aparecimento da estenose, diferente dos outros, foi tardio (472 dias), variando de 26 a 1365 dias. Os tipos de anastomoses estão na figura 2. O quadro clínico para o diagnóstico da estenose foi variado, porém tiveram em comum a hipertensão arterial sistêmica. (Figura 3). Esses casos foram tratados de formas diversas (Figura 4), com retorno da função renal, exceto naqueles que realizaram conduta expectante.







O paciente com trombose venosa, menino de seis anos, apresentou rejeição vascular grave no sexto pós-operatório, com ruptura do pólo inferior do rim transplantado, necessitando a realização de transplantectomia e posterior retorno à diálise.

Dos dois casos de trombose arterial, um dos enxertos tinha arteriosclerose importante, evoluindo com sinais de trombose no décimo terceiro pós-operatório. O outro caso de trombose arterial foi de um paciente que apresentou hipotensão severa e persistente no pós-operatório, evoluindo com trombose no primeiro dia após o transplante. Ambos realizaram transplantectomia.

Tivemos um caso de ruptura da anastomose por infecção fúngica no segundo mês pós-transplante, também necessitando de transplantectomia de urgência. Esse paciente teve evolução trágica, com posterior laparatomia exploradora para tratamento de úlcera duodenal hemorrágica, evoluindo na sequência com sepse e acidente vascular isquêmico, culminando com o óbito.

O paciente com síndrome de Crockett foi submetido à cirurgia aberta para correção da estenose e o paciente com estenose da artéria renal na aorta foi submetido a angioplastia com sucesso.

DISCUSSÃO

As complicações vasculares, em termos didáticos podem ser divididas em precoces e tardias. Entre as precoces, que geralmente são mais graves, levando geralmente à perda do enxerto e, muitas vezes, ao óbito, são as tromboses vasculares e a ruptura renal. As tardias, que são mais passíveis de tratamento com manutenção do enxerto, são a estenose renal, fístula artério-venosa e o pseudoaneurisma.

A trombose renal, com incidência entre 0,9 e 3,5%, ocorre principalmente nas crianças, pelo menor diâmetro arterial e pode ser devida à arteriosclerose, kinking arterial, rejeição e falha técnica.³ Trombose venosa, de ocorrência entre 0,9 e 7,6%, é devido a kinking venoso, hipotensão, estado de hipercoagulabilidade e rejeição. ⁴ A ruptura renal, que é mais freqüente do que se imagina (até 5%), decorrente de trombose venosa e/ou rejeição, ocorreu em apenas um caso de nosso serviço.⁵ A partir desses dados da literatura, temos que nossa estatística se enquadra nos demais estudos.

Em relação a complicações tardias, temos a complicação vascular sintomática mais frequente, que é a estenose de artéria renal, variando de 1,6 a 12%.6 Dentre as assintomáticas, a fístula artério-venosa beira os 30%, decorrente principalmente após biópsias do enxerto, porém sem trazer maiores transtornos ou repercussões para o paciente ou enxerto.7 A estenose da artéria renal não tem causa definida, sendo que vários trabalhos na literatura discutem o tipo de anastomose,

em relação à escolha da artéria do receptor e o modo da anastomose (término-lateral, término-terminal e látero-lateral).8

No nosso estudo, todos os pacientes com estenose arterial que foram submetidos a alguma intervenção tiveram melhora da função renal. Contrapondo, aqueles em que foi feita conduta expectante, a perda do enxerto ocorreu em todos os casos.

CONCLUSÃO

As complicações vasculares são raras e geralmente levam à perda do enxerto.

Os pacientes com estenose da artéria renal, quando diagnosticados precocemente, mantém boa função no enxerto após tratamento cirúrgico ou com intervenção endoluminal.

ABSTRACT

Introduction: Vascular complications in immediate or early postoperative with catastrophic consequences are uncommon in renal transplantation. **Objective:** The aim of the present study was to accomplish a revision of vascular complications in a pediatric population that has undergone renal transplantation in the last 20 years. **Methods:** A retrospective analysis of 84 children who have undergone renal transplantation at Santa Casa de Sao Paulo between 1985 and 2005 (45 females, 39 males), with age ranging between 1 and 17 years old, being appraised the vascular complications after the transplant. Results: Of a total of 84 patients, 11 (13%) had vascular complications, being 1 (2.3%) with venous thrombosis, 2 (2.3%) with arterial thrombosis, 7 (8.3%) with renal artery stenosis and 1 (1.2%) with rupture of the arterial anastomosis. **Conclusion:** Vascular complications after pediatric renal transplantation are uncommon events and usually lead to the loss of graft. With regard to the patients with renal artery stenosis, when early diagnosed, was possible to maintain the graft intact after surgical or endoluminal intervention.

Key words: transplant, renal, complications, vascular, endoluminal, pediatric.

- Lapointe, SP; Charbit, M; Jan, D; Lortat-Jacob, S; Michel, JL; Beurton, D; et al.: Urological complications after renal transplantation using ureteroureteral anastomosis in children. J Urol. 166: 1046-1048. 2001.
- Hobart, MG; Streem, SB; Gill, IS: Renal transplant complications. Urol Clin Nort Am 27:787-798, 2000.
- Bakir, N; Sluiter, WJ, Ploeg, RJ; Van Son WJ; Tegzess, AM: Primary renal graft thrombosis. Nephrol Dial Transplant 11:140-7, 1996.
- Odland, MD. Surgical technique/post-transplant surgical complications. Surg Clin North Am 78:55-60, 1998.
- Pinsach, EL; Areal, CJ, Bayona, AS; Bucar, T; Ibarz, SL; Benages, PJ; et al.: The therapeutic management of the rupture of a kidney graft. Arch Esp Urol 46:783-91, 1993.
- Osman, Y; Shokeir, A; Ali-el-Dein, B; Tantawy, M; Wafa, EW; El-Dein, ABS; et al.: Vascular complications alter live donor renal transplantation: study of risks factors and effects on graft and patient survival. J Urol 169:859-62, 2003.
- Merkus, JWS; Zeebregts, CJAM; Hoitma, AJ; van Asten, WNJC; Koene, RAP; Skotnicki, SH: High incidence of arteriovenous fistula after biopsy of kidney allografts. Br J Surg 80:310-312, 1993.
- Lopes, JAM; Almeida, CJR; Hachul, M; Srougi, M: Frequency os stenosis of renal artery in 676 renal transplants. Rev Ass Med Brasil 44:210-3, 1998.

ANÁLISE DOS RESULTADOS INICIAIS DO PROGRAMA DE TRANSPLANTE RENAL DOADOR CADÁVER NO ESTADO DO PARÁ

Initial results analysis of kidney transplantation of cadaveric donor program in Pará State.

Aluízio Gonçalves da Fonseca ¹, Silvia Cruz Mignone ², José Ricardo Tuma da Ponte ³, Sidney Antonio Cruz ⁴, Fernando Jordão de Souza ⁴, Paulo Martins Toscano ⁵, Mauro Ferreira de Almeida ⁶, Simone Martins Lima ⁷

RESUMO

Objetivo: O programa de transplante renal doador cadáver no Estado do Pará teve seu início em Dezembro de 2000. O objetivo do presente estudo foi avaliar os resultados iniciais deste programa, assim como identificar os principais fatores de risco relacionados com a perda do enxerto. Métodos: Foram avaliados retrospectivamente 51 transplantes renais doador cadáver, quanto as sobrevidas do enxerto e dos pacientes de um, três e cinco anos. A sobrevida do enxerto serviu como censura na análise da importância de vários fatores de risco. Para análise das sobrevidas foi utilizado o método de Kaplan-Meier. O modelo de regressão univariado e multivariado de Cox foi utilizado para os fatores de risco. Resultados: As sobrevidas do enxerto e dos pacientes de um, três e cinco anos foram respectivamente 91%, 81% e 81% e 93%, 89% e 89%. Óbito com enxerto funcionante ocorreu em 62,5% dos pacientes. Os fatores de risco dos doadores não tiveram influência na perda do enxerto. Rejeição crônica, sorologia positiva para citomegalovírus e hepatite B ou C, complicações cirúrgicas e tempo de diálise mostraram-se significativos na análise univariada para perda do enxerto, entre os fatores de risco dos receptores. Conclusões: Óbitos com o enxerto funcionante representaram causa importante de falha. Medidas no sentido de melhorar a avaliação clínica pré-operatória e de atuar nos fatores de risco devem ser enfatizadas, visando melhorar os resultados em longo prazo do transplante renal doador cadáver.

Descritores: Transplante renal, Sobrevida.

Trabalho realizado no Hospital Ophir Loiola - Av. Magalhães Barata, 992 - CEP: 66063-240 - São Brás - Belém - Pa - Fone/Fax: (91) 289-1000.

- 1. Professor Adjunto em urologia da Universidade Estadual do Pará; Chefe do Departamento de Urologia do Hospital Ophir Loiola (HOL); Coordenador da equipe de transplante renal do HOL;
- Professora Adjunta em nefrologia da Universidade Estadual do Pará; Chefe do departamento de Nefrologia do HOL;
- Professor Adjunto em urologia da Universidade Estadual do Pará; médico assistente do departamento de urologia do HOL;
- 4. Médico assistente do departamento de urologia do HOL;
- 5. Médico assistente do departamento de cirurgia vascular do HOL;
- 6. Médico assistente do departamento de Nefrologia do HOL;
- 7 Professora Substituta da Universidade Estadual do Pará, médica assistente do Departamento de Nefrologia do HOL.

Endereço para correspondência: Aluízio Gonçalves da Fonseca - Tv. Dom Romualdo de Seixas, 1344 - Umarizal - CEP: 66055-200 - Belém - Pa - Fone/Fax: (91) 3241-5988 - E-mail: agf@supridad.com.br

Recebido em: 15.01.2005 Aceito em: 01.03.2005

INTRODUÇÃO

O transplante renal representa na atualidade o tratamento de escolha para os pacientes com doença renal crônica.¹ Suas vantagens sobre as outras formas de terapia renal substitutiva estão relacionadas principalmente com a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.² Apesar dos enxertos provenientes de doadores cadáveres contribuírem com aumento de órgãos disponíveis para transplante, principalmente em países do Ocidente, dados epidemiológicos demonstram que estes oferecem resultados inferiores aos rins de doadores vivos.¹.³,⁴ Apesar disso, a sobrevida do enxerto e dos pacientes submetidos a transplante renal de doador cadáver têm melhorado significativamente nos últimos 20 anos.⁵

A literatura tem reportado inúmeros fatores prognósticos que podem afetar a sobrevida do enxerto e dos pacientes submetidos a transplante renal de doadores cadáveres, além do que, alguns autores consideram que esses fatores são distintos dos que afetam a sobrevida de rins de doadores vivos.⁴

Com a regulamentação das leis para busca ativa de órgãos cadavéricos no Brasil (lei 9434, fevereiro de 1997 e lei 10211, março de 2001) e após a implantação de uma seccional da Central Nacional de captação e doação de órgãos (CNCDO),6 assim como a criação de laboratório de histocompatibilidade, foi possível a realização dos primeiros dois transplantes renais com doador cadáver, em nossa região, datados de

Dezembro do ano 2000. Atualmente, a busca e a captação de órgãos são realizadas por equipe credenciada pela CNCDO secção Pará e a distribuição obedece a critérios rígidos de lista única regional. Na impossibilidade, por qualquer motivo, de utilização do órgão captado, a Central Nacional de Transplantes é notificada, possibilitando o envio deste para o centro mais próximo.

A proposta do presente estudo foi avaliar os resultados iniciais deste programa, assim como identificar os fatores de risco relacionados com a sobrevida do enxerto.

MÉTODOS

De dezembro de 2000 a julho de 2004, foram realizados 51 transplantes renais de doador cadáver no Departamento de Uronefrologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará. Todos analisados retrospectivamente. O seguimento variou de 12 a 60 meses (média de 36 ± 33,9 meses). Entre os doadores, 20 eram do sexo masculino e oito do feminino, com média de idade de 35 ± 14 (14-57) anos. Entre os receptores havia 30 homens e 21 mulheres, com média de idade de 44,4 ± 14 (15-70) anos. Apenas um paciente foi submetido ao segundo transplante. Imunossupressão tríplice (ciclosporina, azatioprina e prednisona) foi utilizada em 36 pacientes (70,6%), enquanto que a utilização de micofenolato mofetil (MMF) e de tacrolimus (FK506) foi incluída no esquema de imunossupressão em 15 pacientes (29,4%).

Além dos dados demográficos descritos acima, outras variáveis e co-variáveis clínicas pré, trans e pós-operatórias, relacionadas aos doadores e receptores foram analisadas (tabelas 1 e 2).

Doadores: As variáveis clínicas relacionadas aos doadores incluíram causa morte (TCE, AVC e outras), creatinina pré-captação, tempo de isquemia fria, parada cardíaca (sim, não) e hipotensão severa (sim, não) (tabela 1).

Receptores:

As variáveis clínicas relacionadas aos receptores incluíram doença de base (GNC, urológicas, doença policística, nefropatia diabética, doenças sistêmicas e indeterminada), tempo de diálise (meses), sorologia (negativa, CMV, hepatite B ou C, CMV+hepatite B ou C, CMV+toxoplasmose), creatinina pré-transplante, transfusões pré-transplante (0, 1 a 5, 6 a 10, >10), complicações cirúrgicas (sim, não), imunossupressão (clássica, outras), rejeição aguda e crônica (sim, não) (tabela 2).

Análise estatística:

A sobrevida do enxerto foi definida como vivos com o enxerto funcionante e, como desfecho, foi considerada nefropatia crônica do enxerto, comprovada histologicamente, com necessidade de retorno à diálise ou óbito com o enxerto funcionante. A sobrevida dos pacientes foi definida como óbito por qualquer causa. A análise da influência dos fatores de risco foi realizada utilizandose como ponto de censura a sobrevida do enxerto. Na análise das sobrevidas de um, três e cinco anos, foi utilizado o método de Kaplan-Meier (gráfico 1). Análises univariada e multivariada dos fatores de risco dos doadores e receptores foram realizadas pelo modelo de regressão do risco proporcional de Cox, aceitando-se como significância estatística, valor de p < 0.05 (tabelas 1 e 2). Foi utilizado o software SPSS 14.0, versão 2005.

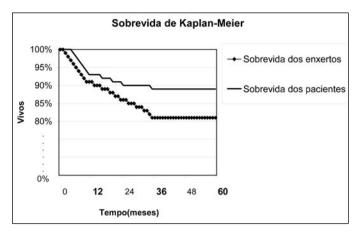


Gráfico 1. Sobrevidas do enxerto, pacientes e total de 1, 3 e 5 anos em 51 transplantes renais de doador cadáver.

RESULTADOS

Houve oito ocorrências no grupo estudado, sendo que cinco pacientes foram a óbito. Três por choque cardiogênico e dois por sepse. Três pacientes perderam o enxerto devido à rejeição crônica. As sobrevidas de um, três e cinco anos do enxerto foram de 91%, 81% e 81% respectivamente e, as sobrevidas dos pacientes de um, três e cinco anos foram de 93%, 89% e 89% (gráfico 1).

As análises univariada e multivariada não demonstraram qualquer significância estatística relacionada aos fatores de risco dos doadores (tabela 1).

Tabela 1. Variáveis do doador e análise estatística univariada e multivariada pelo modelo de risco proporcional de Cox.

		00	0000 0000	Anális	e estat	ística	1000 Vo.10			male Amora	
		Univariada		Multivariada			Multivariada				
Variáveis do doador	n(30)	RR	IC95%	p	p	RR	IC95%	p - p	RR	IC95%	p
Sexo M/F	22/08	0,99	0,53-1,84	0,62	0,62	0,57	0,23-1,43	0,48 0,62	0,57	0,23-1,43	0,48
Idade	36±14(14-57)	1,00	0,98-1,02	0,28	0,28	0,99	0,97-1,01	0,73 0,28	0,99	0,97-1,01	0,73
Causa morte											
TCE	20	0.90	0,49-1,65	0,73	0,73	0,71	0.28-1.76	0,940,73	0,71	0,28-1,76	0.94
AVC	8	0,95	0,50-1,70	0,96	0,96	0,69	0,15-1,52	0,96 0,96	0,69	0,15-1,52	0,96
Outras	2	1,00	0,98-1,02	0,96	0,96	0,49	0,10-1,40	0,96 0,96	0,49	0,10-1,40	0,96
Creatinina pré-captação	1,52±0,58(0,4-4,3)ng/dl	1,09	0,62-1,91	0,74	0,74	2,11	0,57-3,78	0,25 0,74	2,11	0,57-3,78	0,25
TIF(horas)	16,9±4,6(10-32)	0,98	0,91-1,04	0,56	0,56	0,88	0,73-1,07	0,23 0,56	0,88	0,73-1,07	0,23
Parada cardiacaS/N	3/27	1,97	0,69-5,57	0,31	0,31	1,99	0,81-4,76	0,170,31	1,99	0,81-4,76	0,17
Hipotensão severaS/N	12/18	0,51	0,12-2,09	0,35	0,35	1,30	0,83-2,50	0,160,35	1,30	0,83-2,50	0,16

Abreviaturas: M/F: masculino/feminino; TCE: traumatismo crânio-encefálico; AVC: acidente vascular cerebral; ng/dl: nanograma/decilitro; S/N: sim/não; TIF: tempo de isquemia fria; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; p: valor p (<0,05).

Entre os fatores de risco dos receptores, a análise univariada mostrou em ordem crescente que rejeição crônica (p:0,01), sorologia positiva (hepatite B ou C, p:0,03; CMV, p:0,04), complicações cirúrgicas (p:0,03) e o tempo de diálise (p:0,02) foram significativos para a perda do enxerto. A análise multivariada não demonstrou qualquer significância estatística relacionada às variáveis dos receptores (tabela 2).

DISCUSSÃO

A maioria dos autores considera os óbitos como perda do enxerto; entretanto, este modelo de análise pode superestimar os efeitos dos fatores de risco avaliados e alterar os resultados obtidos.⁷⁻⁹

Tabela 2. Variáveis do receptor e análise estatística pelo modelo de risco proporcional de Cox.

				Análise	estatistica		
		Univariada				Multivariada	
Variáveis do receptor	n(51)	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
Sexo M/F	30/21	0,71	0,40-1,25	0,53	1,22	0,42-3,34	0,91
Idade	44,4±14,1(15-70)	1,00	0,98-1,02	0,39	1.04	1,00-1,07	0,96
Doença de base							
GNC	18	1,33	0,49-3,62	0,99	1,62	1,04-3,86	0.98
Urológicas	2	1,43	0,27-7,41	0,93	1,96	1,90-3,06	0.98
Dç. Policística	9	1,47	0,49-4,40	0,99	0,79	0,19-3,34	0.86
Nefropatia diabética	14	0.76	0,26-2,20	0,74	0.74	0,18-3,06	0.91
Dçs, Sistêmicas	3	0,65	0,15-2,82	0,96	0,33	0.03-3,69	0,86
Indeterminada	5	0,70	0,18-2,92	0,99	0,30	0,01-3,52	1,00
Tempo de diálise (meses)	29,9±21,2(0-96)	4,10	3,97-15,00	0,02	0,99	0,97-1,02	0,84
Sorologia							
Negativa	15	0.31	0.06-1.41	0.30	0.03	0.003-0.39	0.99
CMV	25	3,80	1,43-12,01	0,04	0.01	0,001-0,20	0.88
Hept. B ou C	4	3,60	1,35-10,79	0,03	0,03	0,00-0,55	0.88
CMV+Hept. B ou C	5 2	0.22	0,04-1,19	0.18	0,01	0,00-0,20	0.88
CMV+Toxopl,	2	0,25	0,04-1,24	0,11	0,02	0,00-0,30	0,92
Creatinina pré Tx (ng/dl)	8,4±1,97(3,9-12,9)	0.63	0.90-1.25	0.61	0.89	0.68-1.15	0.87
Transfusõe pré Tx							
0	16	2.81	0.90-8.70	0.83	1.36	1.06-2.78	0.97
1 a 5	26	1.67	0,58-4,81	0.94	1.16	0.70-3.76	0.86
6 a 10	4	0.73	0,19-2,72	0,95	0.42	0.04-4.26	0.99
> 10	5	0,69	0,15-2,52	0,95	0,32	0,01-3,82	0,96
Complicações cirúrgicas S/N	20/31	1.49	0.81-2.73	0,03	0.85	0.34-2.09	0.95
Imunossupressão C/O	36/15	0.73	0,41-1,29	0.15	1.19	0.20-2.33	0.83
Rejejcão aguda S/N	18/33	0.71	0.39-1.28	0.06	1,30		0,80
			7			0,52-3,28	
Rejeição crônica S/N	7/44	3,50	1,30-10,58	0,01	1,00	0,28-3,52	0,81

Abreviaturas: M/F: masculino/feminino; GNC: glomerulonefrite crônica; CMV: citomegalovírus; ng/dl: Nanograma/decilitro; TX: transplante; Hepat.: hepatite; Toxopl.: toxoplasmose; S/N: sim/não; C/O: clássica/outras; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; p:valor p(<0,05).

Apesar disto, optamos por manter este modelo, devido ao pequeno tamanho e número de ocorrências da amostra.

No presente estudo, os óbitos com o enxerto funcionante foram responsáveis por 62,5% dos pacientes censurados; por este motivo, procuramos analisar nossos dados, utilizando a sobrevida do enxerto sem censuras.

A sobrevida do enxerto e dos pacientes em um, três e cinco anos comparam-se favoravelmente com as sobrevidas de um e cinco anos, descritas na literatura, de 82% e 60% e 94% e 81%, respectivamente.4,5,10

Óbitos por outras causas não relacionadas ao transplante são as principais causas não imunológicas de perda do enxerto, segundo os registros da United Network for Organ Sharing (UNOS). Esta causa contribuiu com 23% dos casos no primeiro ano e 35% após este período.⁵ Na Europa e nos Estados Unidos, a doença coronariana é a principal causa desta ocorrência, seguida de sepse, câncer e acidente vascular cerebral (AVC), que apresentou aumento em sua freqüência de 14% nos anos 70 para 31% na década de 90.8,9 Quanto aos óbitos por sepse observa-se redução de 43% para 27% na última década.9 Segundo a UNOS, esta foi causa de falha do transplante em 3% no primeiro ano e 1% após.5

Na análise estatística procurou-se avaliar a importância de inúmeras variáveis independentes dos doadores e receptores, na falha do transplante, adotando-se como ponto de censura, a sobrevida do enxerto.

A análise estatística evidenciou que nenhuma variável dos doadores exerceu influência negativa na sobrevida do enxerto.

O tempo de isquemia fria (TIF) aumenta o risco de disfunção inicial do enxerto, podendo atuar negativamente na sua sobrevida, segundo inúmeras casuísticas.^{3,5,11,12} A importância desta variável parece ser mais significativa no período pós-transplante imediato, desaparecendo após o primeiro ano.¹¹ Este fato parece estar associado às dificuldades no diagnóstico de rejeição aguda, em

enxertos com função tardia devido a TIF mais longo.5 Tem sido sugerido que na ausência de rejeição aguda, o TIF não altera a sobrevida do enxerto.¹³ Em nossa casuística, por representarmos o único centro de transplante da região, o TIF em todos os pacientes censurados foi menor que 24 horas, fato que pode ter influenciado no resultado obtido.

Episódios de hipotensão severa e parada cardíaca na fase précaptação podem se relacionar com pior sobrevida do enxerto.⁵ Apesar disto, como em nosso estudo, vários autores não encontraram tal relação, analisando um grande número de pacientes.^{4,7} Isto parece demonstrar que cuidados adequados de terapia intensiva direcionados à preservação do enxerto são eficazes. Além disso, como os órgãos foram retirados e transplantados no mesmo hospital, ao primeiro sinal de instabilidade hemodinâmica, o processo de captação era iniciado.

Entre os fatores de risco dos receptores, a análise univariada mostrou em ordem crescente, que rejeição crônica, sorologia positiva para hepatite B ou C, sorologia positiva para citomegalovírus (CMV), complicações cirúrgicas e o tempo de diálise influenciaram negativamente na sobrevida do enxerto.

Segundo alguns autores, quanto maior o tempo de diálise, pior a sobrevida do enxerto.^{5,14,15} Períodos maiores que seis meses têm sido associados com significativo e progressivo risco de perda do enxerto.5,15 Pacientes submetidos a transplante sem diálise prévia, apresentaram melhor evolução do enxerto, com redução dos índices de falência de 86% no terceiro ano de transplante.14 Alguns autores reportam risco de até 68% para perda do enxerto, nos pacientes em diálise por mais de 24 meses. Em nossa casuística o tempo médio de espera foi de 29 meses. Isto ocorreu principalmente pelo fato de representarmos o único centro de transplante da região, ainda em período recente de implantação.

As complicações cirúrgicas em transplante renal reduziram sua incidência significativamente nos últimos anos, principalmente devido aos novos esquemas de imunossupressão e melhora da técnica cirúrgica; entretanto, ainda ocorrem entre cinco a 20%, podendo levar à mortalidade de 20 a 30% e perda do enxerto em dez a 50% dos pacientes. 16,17 Entre elas, destacam-se as fístulas urinárias que, segundo alguns autores, estão relacionadas com a nefropatia crônica do enxerto.¹⁷ Entretanto, mesmo que tal relação tenha sido encontrada em alguns estudos, faltam evidências consistentes sobre a questão.18 Em nossa casuística, a incidência de complicações ureterais foi de 3,9%, ocorrendo em dois, entre três pacientes, que foram censurados por perda do enxerto, demonstrando grande significância estatística. Por isso, achamos que esta variável deva ser incluída em estudos para análises de sobrevidas.

Classicamente, sorologia positiva para Citomegalovírus (CMV) e hepatite B ou C tem sido associada com maiores índices de morbidade e mortalidade nos receptores. 10,14,19 Apesar disto, medidas prétransplante, no sentido de excluir doença ativa e instituir tratamento adequado, permitem que estes pacientes apresentem índices de sobrevida semelhantes aos de pacientes em diálise. 10,20 Em nossa casuística, os subgrupos com sorologia positiva para CMV e hepatite B ou C apresentaram maior risco para perda do enxerto. Sorologia positiva para CMV ocorreu em cerca de 63% da amostra, incluindo sua associação com outras doenças infecciosas. Curiosamente, o subgrupo com sorologia positiva para CMV e hepatite não apresentou significância estatística. Estudos bem desenhados com maior número de pacientes devem ser conduzidos para avaliar esta associação.

Existe consenso que, quanto maior a idade do receptor, maior o risco de morbidade e mortalidade relacionados ao transplante.⁵ Mais ainda, eventos mórbidos que ocorrem mais freqüentemente em pacientes idosos, podem requerer redução na terapia imunossupressiva, com conseqüente risco de rejeição irreversível.²⁰ Apesar disto, como em nosso estudo, alguns autores não encontraram relação positiva entre idade avançada e perda do enxerto.^{21,22}

Em relação à imunossupressão, a grande maioria dos pacientes (70%) foi tratada com o esquema clássico, incluindo ciclosporina, azatioprina e prednisona, que era utilizado, até alguns anos, em inúmeros centros de transplante; outros esquemas, incluindo MMF e FK506 foram utilizados em anos mais recentes, segundo indicações específicas para cada caso (30%). Talvez, por este motivo, não se tenha encontrado importância nesta variável para perda do enxerto. Vários autores reportam o papel do esquema de imunossupressão utilizado na sobrevida do enxerto. 4,5,10,14,22 Todavia, as vantagens a longo prazo, comparando diferentes protocolos de imunossupressão, ainda aguardam por estudos com períodos adequados de observação. 5,10,14

Glomerulonefrite como doença de base no receptor pode elevar o risco de perda do enxerto. 14,23 Fato que parece estar relacionado com a recidiva da doença no rim transplantado, que ocorre entre 1,8 e 6,5% e, raramente antes de dois anos pós transplante. 14 Em nossa amostra este fator não apresentou significância, talvez pelo fato de apenas 25% dos censurados apresentarem este diagnóstico de base.

A rejeição crônica do enxerto caracterizada por nefropatia, que apresenta várias alterações histológicas e funcionais no mesmo, é a principal causa de falência tardia do transplante. 4,5,14 Sua incidência varia entre 20 e 80% segundo diversas séries. 1,4,5,10,14 Sua etiologia parece ser multifatorial, com atuação de causas imunológicas e não imunológicas. Episódios de rejeição aguda precoces ou repetidos aumentam o risco deste evento. Destaca-se o papel da nefrotoxicidade induzida pelas drogas imunossupressivas, principalmente a ciclosporina. Em nosso estudo, 37,5% dos pacientes perderam o enxerto por rejeição crônica; entretanto, este número poderia ser maior se fossem incluídos os pacientes que ainda não evoluíram à insuficiência renal. A utilização de esquema tríplice, baseado em ciclosporina, na maioria dos pacientes, pode ter influenciado o resultado de nossa análise estatística.

CONCLUSÃO

A avaliação dos resultados iniciais deste programa de transplante renal demonstra sobrevida do enxerto e dos pacientes bastante satisfatórias. Óbito por causas não relacionadas ao transplante, ainda representa importante causa de perda do enxerto. Entre os fatores de risco dos doadores, nenhuma variável mostrou-se significativa para perda do enxerto. O tempo de diálise representou o fator de risco mais importante entre as variáveis dos receptores, seguido de complicações cirúrgicas, sorologia positiva para citomegalovírus e hepatite B ou C e rejeição crônica. Por isso, medidas no sentido de melhorar a avaliação clínica pré-operatória e atuar nos fatores de risco devem ser enfatizadas, visando melhorar os resultados em longo prazo do transplante renal de doador cadáver.

ABSTRACT

Objective: The renal transplantation program from cadaveric donor in Estado do Pará - Brazil has started in December 2000. This work aims to assess the early outcomes from this program, as well as identify the main risk factors related to the graft loss. **Methods:** 51 cadaveric donor kidney transplantations were retrospectively analyzed as for the graft survival and patient survival in 1, 3 and 5 years. The graft survival has served as censure while analyzing the importance of several risk factors. For survivals analysis the Kaplan-Meier method was used. The univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis was used for the risk factors. **Results:** The graft survival and patient survival in 1, 3 and 5 years were respectively 91%, 81% and 81% and 93%, 89% and 89%. Death with functioning graft occurred in 62.5% of patients. The donors' risk factors had no influence on graft loss. Chronic rejection, positive serology to cytomegalovirus and hepatitis B or C, surgical complications and dialysis time were significant in the univariate analysis for graft loss, among the recipient's risk factors. **Conclusion:** The early outcomes of this program were satisfactory. Death with functioning graft represented important failure cause. Measurement forward to improve the clinical pre-operative evaluation and to act in risk factors must be emphasized, aiming to improve the long-term outcomes of kidney transplantation from cadaveric donor.

Key words: Renal transplantation, Survival.

- Sirivongs D, Liawnoraset W, Pongskul C, Reungjui S. Graft survival analysis in kidney transplantion: A 12-year experience in a Thai Medical Center. Transplant Proc 2004; 36:2034-37.
- McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zeland, 1991-2001. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:2212-2219.
- Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for longterm clinical outcome. Transplant Int 2002; 15:10-16.
- Kim SJ, Lee HH, Lee DS, Lee KW, Joh JW, Woo DH et al. Prognostic factors affecting graft and patient survival in cadaveric and living kidney transplantation. Transplant Proc 2004: 36:2038-39.
- Cecka M. Clinical outcome of renal transplantation: Factors influencing patient and graft survival. Surg Clin North Am 1998; 78:133-47.
- Medina-Pestana JO, Vaz MLS, Park SI. Organ transplant in Brazil. Transplant Proc 2002; 34:441-443.
- Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. Transplantation 2003; 75:361-67.

- Yoshimura N, Oka Y, Nakane I, Aikawa M, Okamoto M, Akioka K, et al. Long-Term results and complications of living related kidney transplantation in a single center. Transplant Proc 2002; 34:1675-77.
- Howard RJ, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Patton PR, Pfaff WW et al. Graft loss and death: Changing causes after kidney transplantation. Transplant Proc
- Käble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. Guidelines on Renal Transplantation. European Urologic Association 2004; Update: 6-66.
- Roodnat JI, Mulder PGH, Van Riemsdijk IC, Ijzermans JNM, Van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. Transplantation 2003: 75:799-04.
- 12. Barama A, Kiberd BA, Belitsky P, McDonald AS, Bitter-Suermann H, West K et al. Finacial impact of cold ischemia time in renal transplantation. Transplant Proc 1997: 29:1563-1564.
- 13. Troppman C, Gillighan KJ, Gruessner RW, Dunn DL, Payne WD, Najarian JS et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. Transplantation 1996; 61:1331-1334.
- 14. Hariraran S. Long term kidney transplant survival. Am J Kid Dis 2001; 38 Suppl 6:S44-50
- 15. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis

- on the subsequent survival of renal transplants from living donors. New Engl J Med 2001: 344:726-31.
- 16. Bomfim, AC, Costa, JCM, Campagnari, JC, Srougi, M. Fístula urinária após transplante renal. Sinopse de Urologia 2002; no1:3-7.
- 17. Sert S, Gülay H, Hamaloglu E, Haberal M. Urological complications in 350 consecutive renal transplants. B J Urol 1990; 66:568-571.
- 18. Parada B, Figueredo A, Mota A, Furtado A. Surgical complications in 1000 renal transplants. Transplant Proc 2003; 35:1085-1086.
- 19. Corrêa JRM, Rocha FD, Peres AF, Gonçalves LF, Manfro RC. Efeito a longo prazo da infecção pelo vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados Renais. Rev Assoc Med Bras 2003; 49:389-94.
- 20. Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late allograft failure. Kidney Int 2002; 62:1848-54.
- 21. Sirivongs D, Liawnoraset W, Pongskul C, Reungjui S. Graft survival analysis in kidney transplantion: A 12-year experience in a Thai Medical Center. Transplant Proc 2004; 36:2034-37.
- 22. Xiao X, Li Y, Ao J, Chen Y. Analysis of prognostic factors affecting renal allograft survival. Transplant Proc 1992; 24:1442-46.
- 23. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:564-65.

BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE CARDÍACO: ESTUDO DESCRITIVO DO PROCEDIMENTO E ANÁLISE HISTOLÓGICA DOS FRAGMENTOS

Endomyocardial biopsy of patients submitted to heart transplantation: descriptive study and histologic analysis of the specimens

Josué V. Castro Neto ¹, Alexandre R. de Carvalho ², Carlos Mendez Contreras ², Reginaldo Cipullo ³, Marco Aurélio Finger ³, Paulo Chaccur ², Mabel Zamorano ⁴, Ricardo Manrique ⁵, Hélio M. Magalhães ⁶, Jarbas Jackson Dinkhuysen ⁷

RESUMO

Objetivo: descrever a técnica empregada, as complicações e as alterações histológicas de pacientes submetidos à biópsia endomiocárdica no pós-operatório de transplante cardíaco. **Métodos:** estudo transversal de 232 procedimentos de biópsia endomiocárdica do ventrículo direito em 38 pacientes que foram submetidos a transplante cardíaco entre janeiro de 2000 e dezembro de 2002. Os critérios de exclusão foram: óbitos hospitalares (sem realização de biópsia) e dados incompletos para preenchimento de protocolo. **Resultados:** A técnica empregada foi a da punção da veia jugular interna direita. O biótomo utilizado foi o de 2,2 x 510mm e a localização de sua ponta confirmada por fluoroscopia. Obtiveram-se, em média, 5,1 fragmentos por biópsia. Dez biópsias (4,3%) não foram interpretadas. Em 42 procedimentos (18,1%) não foi evidenciada rejeição (grau 0), segundo a classificação da sociedade internacional. Sendo que entre as rejeições, a mais comum foi a aguda, focal e discreta (grau IA) – 55 %. Até seis meses após o implante, o grau IA foi de 41,2% e o grau IB (difusa e discreta) de 32,4%. A partir do sexto mês, os graus foram de 56% e 12,5%, respectivamente. Ocorreram nove complicações (3,8%). A mais comum foi o hemopericárdio com necessidade de drenagem pericárdica (1,3%). **Conclusões:** A biópsia endomiocárdica do ventrículo direito foi um procedimento realizado com baixa morbidade, sendo a principal complicação o hemopericárdio. Pela avaliação do grau histológico de rejeição aguda, o principal tipo foi o grau IA, sendo 41,2% até seis meses e 56% após seis meses do transplante cardíaco.

Descritores: Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares, Transplante, Rejeição celular, Transplante cardíaco, Biópsia endomiocárdica.

Trabalho realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) - Av. Dante Pazzanese, 500 - São Paulo - SP - Brasil.

- 1. Doutor em Cirurgia Torácica e Cardiovascular FMUSP;
- 2. Especialista em Cirurgia Cardiovascular;
- 3. Especialista em cardiologia médico da Seção de Transplante Cardíaco IDPC;
- 4. Especialista em patologia médica do IDPC;
- 5. Especialista em imunohematologia médico da Seção de Transplante Cardíaco IDPC;
- 6. Professor Livre-Docente em Cardiologia FMUFG;
- 7. Professor Livre-Docente em Cirurgia Torácica e Cardiovascular FMUSP e Chefe da Seção de Transplante Cardíaco - IDPC.

Endereço para correspondência: Josué V. Castro Neto - Rua Rio Grande, 321/142 CEP: 04018-000 - São Paulo - SP - Fone: (85) 8724-2450 - E-mail: jvcn@uol.com.br

Recebido em: 30.06.2003 Aceito em: 20.01.2005

INTRODUÇÃO

A biópsia endomiocárdica com avaliação histológica dos fragmentos biopsiados permanece como método padrão para detecção da rejeição após transplante cardíaco. Em 1962, foi demonstrada a técnica do procedimento, além do desenvolvimento de um biótomo específico.¹ Dez anos após, foi aperfeiçoado o biótomo, criando-se o instrumento que se utiliza até os dias de hoje: o biótomo de Caves-Stanford.²

Outro grande passo nesse sentido foi dado com a uniformização da graduação histológica da rejeição do enxerto.³ Assim, os resultados apresentados por diversos grupos puderam ser melhor interpretados. Este trabalho objetiva descrever o procedimento que é realizado no Instituto e analisar os resultados histológicos dos fragmentos obtidos pela biópsia endomiocárdica (BEM) do ventrículo direito (VD) no pós-operatório de transplante cardíaco.

CASUÍSTICA E MÉTODO

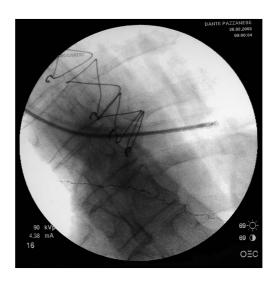
Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2002, 53 pacientes foram submetidos a transplante cardíaco. Entre esses, selecionaram-se 38 pacientes. Foi realizado um estudo transversal dos resultados histológicos dos fragmentos obtidos da BEM do VD. Os critérios de

exclusão foram: óbitos hospitalares nos quais não se realizou BEM e dados incompletos para preenchimento de protocolo.

A protocolo de realização de BEM no serviço é a seguinte: primeira biópsia ao redor do décimo dia de pós-operatório e mais duas biópsias semanais no primeiro mês; no segundo e terceiro meses, quinzenalmente; no quarto, quinto e sexto meses, mensalmente; a partir do sexto mês, semestralmente e após o primeiro ano, anualmente.

O procedimento é realizado via ambulatorial, entrando o paciente no centro cirúrgico pela manhã e permanecendo em observação por seis horas, quando são realizados eletrocardiograma e radiografia de tórax. O material utilizado para realização do procedimento consiste em: seringas, agulhas, introdutor percutâneo 7f, biótomo tipo MKA-6 2,2 x 510 mm (Fehling surgical instruments). Sob anestesia local e eventual sedação, por punção da veia jugular interna direita, introduzimos bainha 7f. Através dessa, o biótomo é posicionado no VD através de fluoroscopia (figura 1). São obtidos os fragmentos endomiocárdicos. Após isso, é retirado o introdutor e realizada compressão hemostática.

Os fragmentos são enviados para estudo histológico em solução contendo formalina a 10%. São desidratados com álcool a 95% e absoluto, diafanizados com xilol e preparados para corte com parafina. As lâminas são coradas com hematoxilina-eosina e tricrômio de Masson para estudo com microscopia óptica.



RESULTADOS

Foram realizados 232 procedimentos em 38 pacientes (6,1 procedimentos por paciente) no período estudado, sendo que em cada procedimento obteve-se, em média, 5,1 fragmentos. Dez biópsias (4,3%) não foram interpretadas. Duzentas e vinte e duas biópsias foram estudadas. Segundo a classificação padronizada de Billingham, 42 biópsias (18,1%) foram grau 0. Cento e oitenta biópsias variaram de graus I a IIIB. O efeito quilty esteve presente em 96 biópsias, sendo tipo A em 68 e tipo B em 28. Já rejeição humoral foi evidenciada em 59 oportunidades. O número de biópsias por grau histológico foi de: Grau IA – 99, Grau IB – 64, Grau II –12, Grau IIIA –3, Grau IIIB –2, Grau IV-0 (gráfico 1).

O grau I foi o mais prevalente (163 resultados), sendo o IA responsável por 55% das biópsias interpretadas.

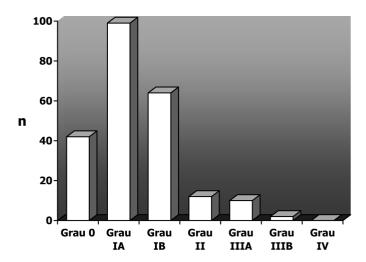


Gráfico1. Número de biópsias de acordo com o grau de rejeição histológica em 222 procedimentos realizados em 38 pacientes no pós-operatório de transplante cardíaco.

Dividiram-se as biópsias interpretadas por período realizado: até seis meses e após seis meses do transplante cardíaco. No primeiro período foram realizados 182 procedimentos, enquanto que no segundo período, 40 procedimentos.

Entre os seis primeiros meses os graus histológicos foram assim divididos: Grau 0 – 34 (18,6%), Grau IA – 75 (41,2%), Grau IB – 59 (32,4%), Grau II –10 (5,5%), Grau IIIA –2 (1,1%), Grau IIIB –2 (1,1%), Grau IV-0.

Após os seis primeiros meses, a divisão foi assim: Grau 0-8 (20%), Grau IA – 24 (56%), Grau IB – 5 (12,5%), Grau II –2 (5%), Grau IIIA -1 (2,5%), Grau IIIB -0, Grau IV-0 (gráfico 2).

As complicações estiveram presentes em nove procedimentos (3,8%). A mais comum foi o hemopericárdio que ocorreu em três pacientes (1,9%). Nesses três casos foi necessária drenagem pericárdica. Em dois casos ocorreu arritmia sem repercussão hemodinâmica. Pneumotórax, irritação neural, hematoma venoso local e punção carotídea em um caso de cada.

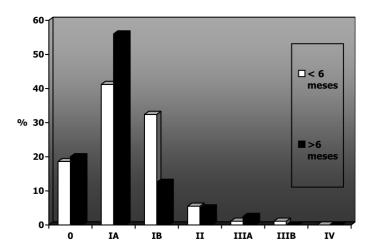


Gráfico 2. Graduação Histológica de 222 Biópsias Endomiocárdicas segundo o tempo de realização do procedimento. Antes de 6 meses após transplante (n = 182) e após 6 meses (n = 40).

DISCUSSÃO

Desde as primeiras descrições de tentativas de biópsia do coração transplantado, ^{1,2,4} a técnica de obtenção de fragmentos do miocárdio evoluiu significativamente. Hoje, o procedimento pode ser realizado com baixa morbidade e via ambulatorial.

No Instituto *Dante Pazzanese* de Cardiologia, o procedimento é realizado preferencialmente pelo acesso venoso do pescoço através da punção da veia jugular interna direita. Entretanto, outros sítios possíveis são as veias femoral e subclávia e a artéria femoral.⁵

Outro grande avanço foi a padronização da graduação histológica da rejeição aguda celular do enxerto cardíaco.³ Essa classificação (da sociedade internacional) permite o diagnóstico da ausência ou presença de rejeição celular em sete estágios.

Foram estudados os procedimentos de BEM do VD em 38 pacientes submetidos a transplante cardíaco ortotópico, pela técnica bicaval e bipulmonar. Enfatizou-se a avaliação da graduação histológica e das complicações do procedimento.

Foram realizadas 232 BEM do VD, perfazendo um total de 6,1 procedimentos por paciente no intervalo do estudo.

Em cada procedimento obtiveram-se, em média, 5,1 fragmentos. Esse número parece satisfatório, pois o ideal é mais que quatro fragmentos com pelo menos 50% desses sendo miocárdio.^{3,6} As dez biópsias (4,3%) não interpretadas foram devido à amostra inadequada.

Estudaram-se, portanto, 222 biópsias. Segundo a classificação padronizada de Billingham, em 42 biópsias (18,1%) o grau foi 0. As outras biópsias (180) variaram entre graus I e IIIB.

O efeito quilty esteve presente em 96 biópsias, sendo tipo A (sem envolvimento miocitário) em 68 e tipo B (com envolvimento miocitário) em 28. Controvérsia existe se esse efeito, que consiste em infiltrado linfocitário endocárdico, é benigno ou pode predizer rejeição. Já rejeição humoral foi evidenciada em 59 ocasiões.

A prevalência da graduação histológica em cada grupo foi: Grau IA – 99, Grau IB – 64, Grau II –12, Grau IIIA –3, Grau IIIB –2, Grau IV-0. A rejeição celular aguda, focal e discreta (IA), que traduz infiltração de grandes linfócitos perivasculares sem dano miocitário, foi a mais comum (55%).

Quando se dividiram as biópsias realizadas em dois períodos, até seis meses e após seis meses, verificou-se que a grande maioria foi realizada até os seis meses (n=182 procedimentos). Isso era esperado pelo fato de que em nosso protocolo o número de biópsias decresce ao longo do tempo de tal maneira que, após seis meses, as biópsias passam a ser realizadas semestralmente e anualmente; o estudo envolveu os pacientes operados entre 2000 e 2002, respeitando os critérios de exclusão.

Entre os seis primeiros meses (n=182), o número de biópsias em cada grau foi de: Grau 0-34 (18,6%), Grau IA -75 (41,2%), Grau IB -59 (32,4%), Grau II -10 (5,5%), Grau IIIA -2 (1,1%), Grau IIIB -2 (1,1%), Grau IV-0.

Após os seis meses (n=40), a divisão foi assim: Grau 0-8 (20%), Grau IA -24(56%), Grau IB -5(12,5%), Grau II -2(5%), Grau IIIA -1(2,5%), Grau IIIB -0, Grau IV-0(gráfico 2).

No primeiro semestre, o percentual de resultados de Grau IA e IB foi de 41,2% e de 32,4%, respectivamente. Já após o primeiro semestre, o percentual foi de 56% e 12,5%, respectivamente. Além do que, ocorreram dois casos de rejeição tipo IIIB no primeiro e nenhum caso no segundo.

Há concordância na literatura de que os episódios de rejeição decrescem com o tempo. Os dados apresentados, apesar de não avaliados por teste estatístico, mostram percentual menor de grau IB após seis meses de transplante.

Por fim, nosso índice de complicações foi maior que o demonstrado na literatura. Entretanto, se desconsiderarmos os dois casos de arritmia transitória sem repercussão hemodinâmica e o caso de hematoma venoso local, esse índice cairia para menos de 2%. Número ainda um pouco alto, mas próximo ao reportado por outros autores.

CONCLUSÃO

A biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, empregando a técnica de punção da veia jugular interna direita, foi um procedimento realizado com baixa morbidade, sendo a principal complicação o hemopericárdio. Pela avaliação do grau histológico de rejeição aguda, o principal tipo foi o grau IA, sendo 41,2% até seis meses e 56% após seis meses do transplante cardíaco.

ABSTRACT

Objective: to describe the technique, complications and histologic alterations of patients submitted to endomyocardial biopsy in the post-operative period of heart transplantation. **Methods:** we study 232 procedures of right ventricle endomyocardial biopsy of 38 patients operated between January 2000 and December 2002. **Exclusion criteria were:** in hospital mortality (not submitted to biopsy) and incomplete criteria for protocol. **Results:** all procedures were done through the right internal jugular vein. The bioptome utilized was a 2,2 x 510 mm - 7Fr. These were done under fluoroscopic guidance. In average we obtain 5,1 pieces by procedure. In 48 (18,1%) procedures no cellular rejection (grade 0) was evidenced. Between rejections, the most common was acute, focal and mild (grade IA)-55%. In the 6 months period after surgery, grade IA was 41,2% and grade IB (diffuse and mild) 32,4%. After 6 months, were 56% and 12,5%, respectively. There were 9 complications (3,8%). The most common was hemopericardium with pericardial drainage (1,3%). **Conclusions:** Right ventricle endomyocardial biopsy was accomplished with low morbidity. The principal complication was hemopericardium. Avaliation of standardized histologic grading revealed that the principal type was grade IA and that in the 6 months period after surgery it was 41,2% and after 6 months it was 56%.

Key words: Cardiovascular surgical procedures, Transplant, Celular rejection, Heart transplantation, Endomyocardial biopsy.

- Sakakibara S, Konno S. Endomyocardial biopsy. J Dis Chest 1963; 44:345-350.
- Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneos transvenous endomyocardial biopsy in human hearts recipients - experience with a new technique. Ann Thorac Surg 1973; 16(4):325-335.
- Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. J Heart Lung Transplant 1990;9:587-593.
- Shirey EK, Hawk WA, Mukerji D, Effler DB. Percutaneos myocardial biopsy of the $left\ ventricle:\ experience\ in\ 198\ patients.\ Circulation\ 1972;\ 46:112-122.$
- 5. Anderson JL, Marshall HW. The femoral venous approach to endomyocardial biopsy: comparison with internal jugular and transarterial aproaches. Am J Cardiol 1984;53:833-837.
- Bourge RC, Rodriguez ER, Tan CD. Cardiac allograft rejection. In:Kirklin JK, Young JB, Mc Giffin DC (eds). Heart transplantation. Churchill Living stone; 2002.pp464-520.
- Luthringer DJ, Yamashita JT, Czer LS, Trento A, Fishbein MC. Nature and significance of epicardial lymphoid infiltrates in cardiac allografts. J Heart Lung Transplant 1995;14:537-543.
- Bhat G, Burwig S, Walsh R. Morbidity of endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. Am Heart J 1993;125:1180-1181.

EVOLUÇÃO DE UM GRUPO DE PACIENTES NA LISTA ÚNICA DE ESPERA ANALISADOS À LUZ DO MELD

Waiting list patient group evolution analyzed through MELD (Model For End-Stage Liver Disease)

Bruno Zilberstein ¹, Rony Eshkenazy ², Marcos Tulio Meniconi ³, Catia Rejânia Ribeiro Melo ⁴, Edílson Duarte dos Santos Jr. ⁵, Fábio Marcondes Brasileiro ⁶, Fabiana Correa ⁷

RESUMO

O modelo para doença hepática terminal (MELD) foi desenvolvido em 2000, na tentativa de predizer a mortalidade após 90 dias de realização de shunt porto cava por via transjugular em pacientes portadores de hipertensão portal. **Objetivo:** demonstrar a facilidade e a confiabilidade do uso do MELD em pacientes na lista de espera nacional do SUS, bem como vislumbrar a possibilidade de novas discussões na tentativa de mudar a legislação para que tenhamos menor mortalidade na lista de espera. **Método:** foram analisados 43 pacientes inscritos na lista única de espera para transplante de fígado do Hospital Bandeirantes de junho de 2002 até março de 2005. Trinta e três eram do sexo masculino e dez do feminino. A idade média foi de 48,7 anos variando de 20 a 65 anos **Resultados:** O MELD calculado no momento da inscrição na lista de transplantes variou de sete até 39, sendo a média de 14. O MELD calculado no momento atual variou de seis até 40 com média de 20. Observamos 6% de mortalidade na lista de espera para transplante hepático. A análise estatística mostrou valor de p foi igual a 0,001 ocorrendo diferença significante entre o MELD inicial dos pacientes e o atual. **Conclusão:** Os pacientes têm piora significativa na sua função hepática após sua inscrição na lista de espera até o momento do transplante quando analisados a luz do MELD.

Descritores: MELD, Transplante de fígado, Função hepática, Lista de espera, Cirrose.

Trabalho Realizado na Instituição Gastromed - Instituto Zilberstein e Hospital Bandeirantes.

- 1. Professor Livre-Docente e Diretor do Departamento de Cirurgia do Estômago e Intestino Delgado da Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo e Chefe da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed -Instituto Zilberstein;
- 2. Pós-graduando da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo e Cirurgião da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed - Instituto Zilberstein;
- 3. Doutor em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Faculdade de Medicina -Universidade de São Paulo e Cirurgião da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed - Instituto Zilberstein;
- 4. Médica Hepatologista da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed - Instituto Zilberstein;
- Mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Faculdade de Medicina -Universidade de São Paulo e Cirurgião da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed - Instituto Zilberstein;
- 6. Residente da Gastromed Instituto Zilberstein e da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed - Instituto Zilberstein;
- 7. Enfermeira da Equipe de Transplante de Fígado do Hospital Bandeirantes / Gastromed - Instituto Zilberstein.

Endereço para correspondência: Bruno Zilberstein - Av. 9 de Julho, 4440 - CEP: 01406-100 - São Paulo - SP - Fones: (11) 3082-8000 - Fax: (11) 3081-8809 - E-mail: brunozilb@uol.com.br

Recebido em: 16.01.2005 Aceito em: 01.03.2005

INTRODUÇÃO

O modelo para doença hepática terminal (MELD) foi desenvolvido em 2000, na tentativa de predizer a mortalidade após 90 dias de realização de shunt porto cava por via transjugular (TIPS) em pacientes portadores de hipertensão portal.1 Em 2001, a performance do MELD foi analisada em pacientes cirróticos com vários graus de severidade e diversas etiologias e mesmo assim encontrou no MELD um bom fator preditivo de mortalidade após 3 meses da análise.² Após estes autores, vários outros se seguiram publicando artigos que demonstravam ser o MELD excelente preditor para mortalidade de 3 meses.^{3,4,5} Estes autores utilizaram, como referência, pacientes cirróticos com sangramento por varizes de esôfago, pacientes com hepatite alcoólica e, em última instância, pacientes com falência de função hepática pós-transplante. Baseada em parte destes resultados, em fevereiro de 2002 a United Network for Organ Sharing (UNOS), nos EUA, adotou o MELD como referência para classificar e estabelecer prioridades para os pacientes em lista de espera.⁶

No Brasil, a lista única de espera está aumentando cada vez mais e, conseqüentemente, os pacientes têm aguardado mais tempo para o recebimento de um órgão. Desta forma, o índice de mortalidade na lista tem aumentado e, até o momento, não existe nenhuma forma de priorização para que pacientes mais graves recebam um figado antes de pacientes relativamente estáveis que poderiam aguardar mais

tempo na lista. O principal objetivo do sistema de priorização da lista visa diminuir a mortalidade na mesma sem sacrificar a eficácia do sistema, porém devem ser lembrados sempre os conceitos éticos, legais e de não discriminação. Em alguns países da Europa, como França e Espanha, não existe lista única de pacientes para todos os centros de transplante. Os pacientes estão listados em cada serviço e, conforme os órgãos são oferecidos a cada serviço, os médicos priorizam pela gravidade ou o melhor receptor para cada órgão, levando-se em conta sempre o tempo de espera de cada paciente. Este artigo tem como objetivo demonstrar a facilidade e confiabilidade do uso do MELD em pacientes na lista de espera nacional do SUS, bem como vislumbrar a possibilidade de novas discussões na tentativa de mudar a legislação para que tenhamos menor mortalidade na lista de espera.

MATERIAL E MÉTODO

Foram analisados 43 pacientes inscritos na lista única de espera para transplante de fígado do Hospital Bandeirantes de junho de 2002 até março de 2005. Esses pacientes foram classificados segundo a idade e etiologia da cirrose. O índice de MELD foi aplicado em todos os pacientes no momento de sua inscrição na lista de espera e no momento atual. Todos os pacientes eram avaliados em consultas de rotina, sendo os exames laboratoriais solicitados. Os pacientes mais graves, ou seja, com MELD acima de 20, eram consultados todo mês, porém somente a última medida foi utilizada e chamada de MELD atual. Os pacientes menos graves com MELD entre 10 e 20 eram consultados a cada três meses e os exames levados em conta novamente foram os últimos realizados. Os indivíduos com MELD abaixo de dez somente eram consultados a cada seis meses, sendo novamente os últimos exames levados em consideração. Foi realizado teste qui-quadrado para demonstrar a diferença entre o índice de MELD no momento da inscrição e atualmente (última consulta). Foram analisados também os óbitos nos transplantes realizados e os dos pacientes em lista de espera.

RESULTADOS

Dentre os pacientes analisados, 33 eram do sexo masculino e dez do feminino. A idade média foi de 48,7 anos, variando de 20 a 65 anos. Quando observamos a etiologia da cirrose, pudemos constatar que 45% dos pacientes possuíam vírus da hepatite C, 24% de cirrose decorrente de uso abusivo de álcool, 9% portadores de vírus B e 22% de outras causas mais raras, dentre as quais incluem-se cirrose criptogenética, doença de Wilson e hepatites auto-imunes. O MELD calculado no momento da inscrição na lista de transplantes variou de sete até 39, sendo a média de 14. O MELD calculado no momento atual variou de seis até 40, com média de 20. Observamos 6% de mortalidade na lista de espera para transplante hepático. Ao aplicarmos o teste de qui-quadrado o p foi igual a 0,001 demonstrando diferença significante entre o MELD inicial dos pacientes e o atual demonstrando piora da função hepática.

DISCUSSÃO

Recentemente, o número de pacientes colocados nas listas de espera para transplante hepático tem sobrepujado, e muito, a doação de órgãos. O incremento na doação de órgãos deve ser realizado para que maior número de pacientes tenha acesso a esse tipo de tratamento, porém a priorização da lista para pacientes mais graves também deve ocorrer visando melhores resultados dos transplantes e menor mortalidade na lista de espera.

Devido ao grande aumento no tempo de espera, a maior parte dos centros de transplante mundial tem adotado a política de transplantar os pacientes mais graves antes. A UNOS adotou este sistema nos EUA propondo a troca da classificação de Child-Pugh pelo MELD.6 O MELD já é considerado excelente modelo de gravidade em doenças hepáticas, auxiliando na indicação do transplante de fígado.⁷

Atualmente existem na literatura vários modelos para analisar função hepática. Dentre estes se destacam: Child-Pugh,8 Modelo de Freeman,9 Modelo de Guardiola, 10 Modelo Emory. 11 Ainda não existe consenso na literatura de qual método seria o melhor para analisar gravidade de doença hepática e talvez priorizar pacientes na lista de espera. O MELD parece ser um bom modelo, porém possui algumas restrições como não levar em conta se o paciente possui ou não câncer, o que é fundamental nos critérios de doença hepática. Com a melhora da tecnologia e o aumento dos transplantes intervivos, os pacientes que possuíam função hepática normal, mas que apresentavam nódulo de hepatocarcinoma, puderam ser beneficiados. Os pacientes com função hepática em franca deterioração, contudo, não podem ser beneficiados por esta técnica por motivos óbvios. Estes são os pacientes que seriam privilegiados com a adoção do critério de gravidade na lista única do transplante hepático. Como na maioria dos centros de transplante mundial, os pacientes quando são colocados na lista de espera têm MELD muito melhor do que o calculado no momento do transplante. 12,13,14 Esta piora progressiva afeta os resultados finais do transplante. Em nossa casuística, os pacientes foram colocados na lista a partir de insuficiência hepática evolutiva sem chance de outro tratamento. O MELD em média desta população foi de 14, o que demonstrou a gravidade dos pacientes. A pequena porcentagem de óbito na lista relatada em nossa casuística deve-se, provavelmente, ao pequeno número de pacientes analisados e ao pequeno seguimento de três anos, devendo ser maior quando analisarmos grandes grupos de pacientes por maior período de tempo. A adoção do MELD fará com que os pacientes mais graves sejam transplantados primeiramente. Em um momento inicial, talvez os resultados não sejam bons devido à cirurgia ocorrer em pacientes mais graves, porém, em um segundo tempo, quando a lista estiver equilibrada e quando medidas de doação de órgãos forem mais divulgadas, com certeza teremos resultados melhores dos que os atuais.

CONCLUSÃO

Os pacientes têm piora significativa na sua função hepática após sua inscrição na lista de espera até o momento do transplante, quando analisados a luz do MELD.

ABSTRACT

The model for hepatic terminal disease (MELD) was developed in 2000 with the intention to predict the mortality rate in patients 90 days after transjugular intrahepatic porto systemic shunt (TIPS). Objective: demonstrate the facility and reliability of MELD application in national SUS waiting list patients, as well as raise the possibility of its uses as legal criteria, aiming to reduce the mortality of the waiting list. **Method:** Forty three patients inscribed in the unique waiting list for liver transplantation at Hospital Bandeirantes between June 2002 and March 2003 were analyzed. Thirty three male and 10 female, with an average age of 48,7 years old, varying from 20 to 65. **Results:** The MELD calculated at that moment when patients were inscribed varied from 7 to 39, with an average of 14. Actually, the MELD calculated varied from 6 to 40 with an average of 20. A rate of 6% of mortality was observed in the waiting list. As the Chi square test was applied, p was 0,001, having a significant difference between the MELD calculated at the list inscription and recently, highlighting the reduction in their hepatic function. **Conclusion:** The analysis based on MELD score shows a worsening situation of the patients' hepatic function since their inscription in the waiting list, until their transplantation.

Key words: MELD, Liver transplantation, Hepatic function, Waiting list, Cirrhosis.

- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000 Apr;31(4):864-71.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb:33(2):464-70. Review
- Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. Hepatology. 2002 May;35(5):1282-4.
- Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. BMC Gastroenterol. 2002;2(1):2. Epub 2002 Jan 22.
- Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. Hepatology. 2004 Jan;39(1):230-8.
- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, et al; UNOS/ OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl. 2002 Sep;8(9):851-8.
- 7. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, et al. Predicting

- Survival among Patients Listed for Liver Transplantation: An Assessment of Serial MELD Measurements. Am J Transplant. 2004 Nov;4(11):1798-804.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973 Aug;60(8):646-9.
- Freeman RB, Rohrer RJ, Katz E, Lewis WD, Jenkins R, et al. Preliminary results of a liver allocation plan using a continuous medical severity score that de-emphasizes waiting time. Liver Transpl. 2001 Mar;7(3):173-8.
- Guardiola J, Xiol X, Escriba JM, Castellvi JM, Castellote J, et al. Prognosis assessment of cirrhotic patients with refractory ascites treated with a peritoneovenous shunt. Am J Gastroenterol. 1995 Dec;90(12):2097-102.
- Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. Gastroenterology. 2000 Jan;118(1):138-44.
- Schaffer RL 3rd, Kulkarni S, Harper A, Millis JM, Cronin DC 2nd.The sickest first? Disparities with model for end-stage liver disease-based organ allocation: one region's experience. Liver Transpl. 2003 Nov;9(11):1211-5.
- Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Hepatol. 2002 Apr;36(4):494-500.
- Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, et al. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. Liver Transpl. 2003 Jan;9(1):12-8.

EVOLUÇÃO DO TRANSPLANTE RENAL APÓS SUSPENSÃO DA AZATIOPRINA EM PACIENTES ESTÁVEIS COM IMUNOSSUPRESSÃO TRÍPLICE

Progression of renal transplant following removal of azathioprine in stable triple immunosuppressed patients

Euler Pace Lasmar ¹, Augusto Cesar Santos Junior ², Rafael Lage Madeira ², José de Resende Barros Neto ², Leonardo Faria Lasmar ⁴, Julienne Borges Fuji ⁴, Marcus Faria Lasmar ⁵

RESUMO

Introdução: Até 1997, a imunossupressão clássica era tríplice, constituída pela associação da ciclosporina, azatioprina e prednisona. Entretanto, em alguns casos, a azatioprina era retirada devido a reações colaterais importantes. Objetivo: Comparar a evolução de pacientes transplantados renais, em que a azatioprina foi retirada do esquema imunossupressor de base inicial, com ciclosporina, azatioprina e prednisona, a pacientes que mantiveram a imunossupressão. Método: Estudo, retrospectivo e observacional. Foram avaliados trinta e quatro pacientes submetidos a primeiro transplante que apresentavam as mesmas características, divididos em dois grupos: no grupo 1, com dezessete pacientes, a azatioprina foi suspensa, e, no grupo 2, foi mantida e associada à ciclosporina e à prednisona. Resultados: A função renal, incidência de proteinúria, hipertensão arterial, dislipidemia, infecções e outras complicações foram semelhantes em ambos os grupos. Conclusão: A retirada da azatioprina do esquema de imunossupressão inicial, com ciclosporina e prednisona, em pacientes com mais de três meses de transplante, não determinou complicações importantes na evolução do enxerto.

Descritores: Azatioprina, Transplante, Evolução, Suspensão e Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

Desde a introdução da ciclosporina como droga imunossupressora, a sobrevida do enxerto renal melhorou consideravelmente.^{1,2,3} A imunossupressão tríplice com ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) e prednisona (PRED) foi iniciada em transplante renal (Tx) em 1987 ^{4,5} com a finalidade de reduzir a dose e os efeitos colaterais da ciclosporina. Os resultados da associação desses imunossupressores resultou na melhora substancial da sobrevida do enxerto.^{6,7} Entretanto, a AZA pode determinar reações colaterais importantes,⁸ sendo necessária sua suspensão ou substituição por outra droga imunossupressora, como o micofenolato mofetil ou o sódico e o sirolimo.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a função renal do enxerto (desfecho primário) e a ocorrência de outras complicações (desfecho secundário) em pacientes transplantados renais estáveis (mais de três meses de Tx), com seguimento de dois anos, após a retirada da AZA do esquema imunossupressor de base inicial, com CsA, AZA, PRED.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo tipo coorte, retrospectivo e observacional. Foram avaliados trinta e quatro pacientes, com, no mínimo, três meses do primeiro Tx, sem proteinúria no exame de urina, no período de 1992 a 1995, divididos em dois grupos. No grupo 1 (n = 17), a AZA foi retirada do esquema imunossupressor devido à necessidade de tratamento

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas - Hospital Mater Dei - Unidade de Transplante Renal - Belo Horizonte - MG.

- 1. Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Coordenador do Serviço de Nefrologia e Transplante Renal do Hospital Mater Dei;
- 2. Médico Residente em Nefrologia do Hospital Felício Rocho;
- 3. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais;
- 4. Professora de Estatística da UNILESTE;
- Médico Assistente da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Paulista de Medicina -UNIFESP;

Endereço para correspondência: Euler Pace Lasmar - Rua Newton, 89 - Santa Lúcia - CEP: 30360-200 - Belo Horizonte - MG - Fone/Fax: (31) 3295-5000 - E-mail: lasmar@superig.com.br

Recebido em: 31.01.2005 Aceito em: 01.03.2005

de gota grave (41,2%), anemia importante (17,7%), hepatotoxicidade (17,7%), pancreatite (11,8%) e hepatite B ou C (11,8%). No grupo 2 (n = 17), o esquema tríplice foi mantido. O pareamento foi realizado observando-se a idade, o sexo, a data do transplante e o tipo de doador. A imunossupressão inicial com CsA foi feita na dose de 8 a 10mg/kg dia, a fim de se manter o through level entre 250 a 400 ng/ml (TDX monoclonal, Abbott) nos seis primeiros meses e 100 a 200 ng/ml após esse período. A AZA foi utilizada na dose de 2 mg/kg/dia e a PRED na dose de carga de 1 mg/kg; a seguir, reduzida para 0,5 mg/kg/dia e, progressivamente, 0,1 mg/kg/dia, semanalmente, até o terceiro mês. Em seguida 5,0 a 7,5 mg por dia. Os grupos não apresentaram diferenças estaticamente significativas quanto às variáveis demográficas e laboratoriais (Tabela 1). A doença de base é mostrada na Tabela 2. A função renal foi estimada pela fórmula de Cockroft-Gault e os resultados foram expressos por média desvio padrão. O teste t de Student foi utilizado para análise estatística. A significância foi estipulada para p < 0,05.

Tabela 1 – Características demográficas e laboratoriais dos pacientes

Variável	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Idade (média em anos)	38,2±10,1	34,9±7,0	0,31
Sexo (M / F)	12/05	12/05	
Raça (B / M/ N)	11/04/02	12/05/00	
Tempo de suspensão da			
AZA (média em meses)	61,8±34,5	61,1±34,5	0,69
Doador (DVR/Cad)	14/3	14/3	
Dose da CsA (média antes)	268,7±121,5*	200,2±156,7*	0,14
Dose da CsA (média após)	384,1±316,3*	530,0±436,0*	0,14
Dose de AZA (média antes)	102,5±45,4*	105,8±40,4*	0,38
Dose de AZA (média após)		108,7±39,5*	0,001
Dose de PRED (média		*	
antes)	8,7±4,3*	7, ±2,2	0,12
Dose de PRED (média após)	7,1±1,3*	6,9±1,1*	0,67

DVR = vivo relacionado; Cad = cadáver; B= Branca; M= Mulata; N= Negra;

† mg/dl

Tabela 2 - Etiologia da doença básica

Doença	Grupo 1	Grupo 2
Glomerulonefrite crônica	4	4
Nefroesclerose hipertensiva	4	1
Nefropatia diabética	0	1
Nefropatia do refluxo	1	0
Indeterminada	8	11
Total	17	17

RESULTADOS

A média da depuração de creatinina estimada no grupo 1 foi de 51,6 ± 23,1 ml/min (inicial) e 57,2 ± 18,8 ml/min (final), com p de 0,33; e, no grupo 2, de 58,4 ± 15,59 (inicial) e 61,6 ± 24,2 ml/min (final), com p de 0,49 (Tabela 3). Os dois grupos apresentaram como complicações: hipertensão arterial, dislipidemia, proteinúria, gota, anemia, infecções bacterianas e viróticas (CMV), leucopenia e outras (Tabela 4). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto à função renal e às complicações entre os dois grupos durante o período avaliado, sendo que não ocorreram episódios de rejeição aguda, perdas de enxertos e óbitos no seguimento.

Tabela 3 - Desfecho primário da suspensão da azatioprina

Função renal	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Depuraçãoda creatinina inicial(CG)	$51,6 \pm 23,1$	$58,4 \pm 15,5$	0,33
Depuração da creatinina final(CG)	57,2 ± 18,8	$61,6 \pm 24,2$	0,49

CG = Cockroft-Gault

Tabela 4- Desfechos secundários da suspensão da azatioprina

Desfechos	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
Hipertensão arterial	9	13	NS
Dislipidemia	5	2	NS
Proteinúria	3	2	NS
Gota	1	2	NS
Anemia	1	1	NS
Infecção bacteriana	2	1	NS
Citomegalovirose	1	0	NS
Leucopenia	1	1	NS
Outros	8	4	NS

DISCUSSÃO

Desde a década de 1960 a AZA, um análogo da mercaptopurina, é utilizada na imunossupressão em transplantes renais, 9 sendo seu mecanismo de ação feito através da inibição da síntese das purinas com o conseqüente bloqueio da proliferação dos linfócitos T e B. É bem absorvida no tubo digestivo, apresentando nível sanguíneo de pico (C max) 1 a 2 horas após a administração oral. A metabolização dá-se no fígado pela ação da enzima xantina oxidase, sendo excretada sob forma de metabólitos inativos pelo rim.

Efeitos adversos como leucopenia, trombocitopenia, anemia, infecções, distúrbios gastrointestinais, pancreatite, hepatoxicidade, doença hepática veno-oclusiva e predisposição a neoplasias são atribuídas ao seu uso. Além disso, em casos de hiperuricemia importante, a administração conjunta de alopurinol e AZA resulta na inibição da enzima xantina oxidase pelo alopurinol, resultando em uma maior exposição a 6-mercaptopurina, provocando

mielotoxicidade grave. Quando é necessária a administração conjunta dessas drogas, recomenda-se reduzir a dose de AZA para 65 a 75% da dose habitual, ou suspendê-la em alguns casos, ou, atualmente, substituí-la por outras drogas antiproliferativas, como o micofenolato ou sirolimo.

Quando a AZA foi retirada do esquema de imunossupressão nos pacientes estudados, não se dispunha ainda de informações consistentes na literatura sobre a evolução, a longo prazo, com regime terapêutico baseado em duas drogas (CsA e PRED), além da inexistência de outras drogas antiproliferativas, que pudessem substituí-la. Uma meta-análise, realizada em 1997, sugere a equivalência entre os dois regimes.¹⁰

Em nosso estudo, as principais causas para retirada da AZA da terapia imunossupressora foram a necessidade de tratamento da hiperuricemia pelo alopurinol, hepatotoxicidade, pancreatite, anemia importante e pacientes portadores de hepatite B ou C.

A hepatite por AZA é caracterizada pela icterícia associada à colestase intra-hepática, com rápida regressão clínicolaboratorial, após suspensão da droga. Em pacientes transplantados renais, a hepatite por AZA parece ser facilitada ou induzida pela infecção crônica do vírus da hepatite B ou C. A redução ou suspensão das doses de AZA, na ocorrência de possível hepatotoxicidade, deve ser combinada à avaliação diagnóstica e ao tratamento das doenças hepáticas virais.¹¹

A suspensão da AZA do esquema com CsA e PRED reduz a potência da imunossupressão e, por consequência, seus efeitos colaterais, 12,13 principalmente, a anemia e as infecções, o que não ocorreu neste estudo. A proteinúria, provavelmente decorrente da nefropatia crônica do enxerto, foi semelhante em ambos os grupos.

Concluindo, a retirada da AZA do esquema de imunossupressão com CsA e PRED em pacientes com mais de três meses de Tx não determinou complicações importantes na evolução do enxerto renal, no período de 2 anos, sendo semelhantes quando comparadas ao do esquema CsA, AZA e PRED. Entretanto, devido ao número pequeno de pacientes incluídos neste trabalho, a poucas publicações na literatura, e, ao seguimento de apenas dois anos, julgamos necessários estudos com um maior número de pacientes e uma análise mais tardia.

ABSTRACT

Introduction: Until 1997 classical immunosuppression included three drugs, namely cyclosporine, azathioprine and prednisone. However, in selected cases azathioprine was removed due to significant adverse effects. Objective: To compare the progression of renal transplant patients in which following azathioprine was removed from the immunosuppression regimen of cyclosporine, azathioprine and prednisone, to patients maintained under the triple immunosuppression regimen. **Method:** The study was a cohort, retrospective and observational investigation. Thirty-four similar patients submitted to first transplant were divided into two groups: azathioprine was removed in the 17patient group 1 and was maintained in the group 2, together with cyclosporine and prednisone. Results: Renal function, proteinuria, arterial hypertension, dyslipidemia, infection and other complications were similar in both groups. Conclusion: The removal of azathioprine from the initial immunosuppression regimen, which also includs cyclosporine and prednisone, in renal transplant patients with at least three months of following transplant, did not cause significant complications in the progression of the graft.

Key words: Azathioprine, Transplant, Progression, Removal and immunosuppression.

- Cecka JM, Terasaki PI. The Unos Scientific Renal Transplant Registry. In: Clinical Transplants 1992. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1993.
- Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney drug regimen outcome. Transpl 1994; 58:443.
- Burke JF, Pirsch JD, Ramos El et al. Long term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. N Engl J Med 1994; 331:358.
- Simmom RL, Carafax DM, Fryd DS et al. New immunosuppression drug combinations for mismatch related and cadaveric renal transplantation. Transplant Proc 1986;18 (suppl 1):36.
- Fries D, Kechrid C, Charpentier B et al. A prospective study of a triple association: cyclosporin, corticoesteroids and azathioprine in immunologically high risk renal transplantation. Transplant Proc 1985;17:1213.
- 6. Fries D, Hiesse C, Charpentier B et al. Triple combination of low dose cyclosporin, azathioprine and steroids in first cadaver donor renal allografts. Transplant Proc 1987; 19:1911.

- 7. Jones RM, Murie JA, Allen RD, Triple therapy in cadaver renal transplantation. Br
- Danovitch G. Handbook of kidney transplantation. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2001.
- 9. Opelz T. Collaborative transplant study: 10 year report. Transplant Proc 1992; 24.2342
- 10. Kunz R, Neumayer H. Maintenance therapy with triple versus double $immuno suppressive\ regimen\ in\ renal\ transplantation:\ a\ metaanalysis.\ Transpl\ 1997;$
- 11. Pol S, Cavalcant R et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: a predisposing role of chronic renal hepatitis. Transpl 1996;61(12):1774.
- 12. Lindholm A, Albrecht D, Karlberg I et al. A randomized trial of cyclosporine, azathioprine and prednisolone in primary cadaveric renal transplantation. Transpl 1992: 54:624.
- 13. Ponticelli C, Tarantino A, Montagmino G et al. A randomized trial comparing triple drug and double drug therapy in renal transplantation. Transpl 1998;45:913.

EXPERIÊNCIA COM USO DE BASILIXIMAB (SIMULECT®) EM UM ÚNICO SERVIÇO DE TRANSPLANTE RENAL

Experience with Basiliximab (Simulect ®) in a particular Kidney Transplant Unity

Tereza Matuck ¹, Luciano Morgado ¹, Maria de Fátima Alvarenga ¹, Álvaro Borela ², Ana Cláudia Pires ¹, Marília Drumond Reis ¹, Miguel Luis Graciano ³, Jayne Almeida da Trindade ¹, Deise Monteiro de Carvalho ¹

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia e a segurança do uso de Basiliximab, anticorpo monoclonal quimérico que atua bloqueando o receptor de interleucina-2, na profilaxia de rejeição aguda em transplantes renais de alto risco realizados entre agosto/1999 e agosto/2002. **Métodos:** Foram analisados 75 receptores de transplante renal, considerados de alto risco para rejeição, que receberam Basiliximab como terapia de indução, na dose de 20mg no dia zero e no quarto dia após o transplante, com exceção das crianças com menos de 40kg de peso que tiveram a dose reduzida à metade. Os pacientes foram avaliados quanto ao sexo, idade, raça, doença de base, tipo de doador, tempo em diálise, tempo de isquemia fria, reação ao medicamento, incidência de rejeição e de infecção, sobrevida do paciente, causas de perda do enxerto e óbitos. **Resultados:** Episódios de infecção ocorreram em 70,6% dos casos, sendo o sítio mais freqüente o trato urinário (38,7%). O tempo de aparecimento foi em média 2,27 ± 1,8 meses. Rejeição ocorreu em 17,6% dos pacientes, sendo que nenhuma córtico-resistente. Apenas um paciente (criança) apresentou efeito colateral (crise convulsiva). Um paciente perdeu o enxerto por problema técnico e dois foram ao óbito com rim funcionante. A sobrevida do paciente em seis meses foi de 97,6%. **Conclusão:** O uso de Basiliximab foi seguro e eficaz na profilaxia da rejeição neste grupo de pacientes de alto risco.

Descritores: Eficácia, Profilaxia, Rejeição, Transplante renal, Basiliximab.

INTRODUÇÃO

O Basiliximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga à sub-unidade CD25 do receptor de Interleucina-2 (IL-2), a qual se expressa exclusivamente na superfície de células T ativadas, impedindo a expansão e a proliferação clonal dos linfócitos.¹ Vem sendo utilizado na prevenção de rejeição celular aguda em transplantes renais (Tx),² sendo que sua utilidade na profilaxia da rejeição já foi comprovada em vários estudos multicêntricos.³-7 O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e a segurança da terapia de indução com uso de Basiliximab em Tx de alto risco.

Pacientes e Métodos

No período de agosto de 1999 a agosto de 2002, foram realizados 75 transplantes renais considerados de alto risco para rejeição (criança, doador cadáver, retransplante, doador vivo não relacionado, reatividade contra painel > 30%), que receberam como terapia de indução Basiliximab, na dose de 20mg no dia zero e no quarto dia de pós-operatório, com exceção das crianças com menos de 40kg, que tiveram a dose reduzida à metade. Foi feita análise retrospectiva deste grupo de pacientes, levando-se em consideração sexo, idade, raça, doença de base, tempo em diálise, tipo de doador, tempo de isquemia fria para os pacientes que receberam rim de doador cadáver, esquema de imunossupressão, reação adversa ao medicamento, incidência de rejeição, incidência e tempo de

Trabalho realizado na Unidade de Transplante Renal - Serviço de Nefrologia - Hospital Geral de Bonsucesso - Ministério da Saúde - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

- 1. Médico Nefrologista;
- 2. Mestre em Nefrologia;
- 3. Doutor em Nefrologia.

Endereço para correspondência: Dra. Deise Monteiro de Carvalho - Av. Sernambetiba, 3300-Bloco 2 - Apto. 202 - Barra da Tijuca - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22630-010 - Fone/Fax: (21) 2491-5482 / (21) 2561-5073 - E-mail: deisemc@cybernet.com.br

Recebido em: 30.06.2003 Aceito em: 20.01.2005

aparecimento de infecção, sobrevida do paciente, causas de perda e sobrevida do enxerto. A Comparação entre as médias foi realizada pelo teste t de Student. A análise das proporções foi feita pelo x² (Fisher ou Yates conforme o indicado).

RESULTADOS

Dos 75 receptores analisados, a idade variou entre 8 e 67 anos, com média de 40.5 ± 13.6 anos. A maioria era do sexo masculino (54,4%) e da raça branca (60%). A doença de base mais frequente foi glomerulonefrite crônica (36,4%); seguida por nefroesclerose (28,4%); pielonefrite crônica (13,5%); doença policística (6,8%); diabetes mellitus (2,2%) e outras causas (12,2%).

Quanto ao doador 57,3% (n= 43) foi doador cadáver (DC); 18,6% (n= 14) doador vivo não aparentado (DVNR); 24,0% (n= 18) doador vivo aparentado compreendendo 17,3% haplo-idêntico (DVH) (n=13 sendo 09 crianças e 04 retransplantes) e 6,6% (n= 5) doadores com HLA distintos (DVD).

Neste grupo de pacientes, o tempo médio de permanência em diálise pré Tx foi de 6.3 ± 4.6 anos, tempo prolongado devido ao grande número de receptores de rim de doador cadáver no grupo. Observouse também que o tempo de isquemia fria nos receptores de rim de doador cadáver variou de 11 a 36 horas, com média de $25 \pm 8,5$ horas. Os dados demográficos podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas dos receptores de transplante renal.

Idade	8-67 anos (média = 40 <u>+</u> 6)			
Sexo	Masculino 54,4% (n=40)			
	Feminino 45,6% (n=35)			
Raça	Branca 60% (n=45)			
	Não Branca 40% (n=30)			
Tipo de doador	DC 57,3% (n=42) DVH - 13 (17,3 %)			
	DVNR 18,9% (n=13) DVD - 5 (6,6%)			
	DVR 24,4% (n=18)			
HLA (nº mismatches)	I - 1			
	II - 2			
	III - 9			
	IV - 5			
	V - 4			
	VI - 7			
	Não realizado - 47*			

^{*} Neste período não era tipado o doador cadáver. DC = doador cadáver, DVNR = doador vivo não-aparentado, DVH = doador vivo haplo, DVD = doador vivo distinto.

Nesta série de casos, o esquema imunossupressor mais utilizado foi tacrolimus (Tac), micofenolato mofetil (MMF) e prednisona (Pred) em 50,8% dos pacientes; Ciclosporina (CyA), MMF e Pred em 33,3%; Azatioprina (AZA), CyA e Pred em 13,3; MMF, Rapamicina e Pred em 2,6%.

Em relação às possíveis complicações ou efeitos colaterais do uso do Basiliximab foi observado que infecções que necessitaram tratamento medicamentoso ocorreram em 53 pacientes, sendo a do trato urinário (38,7%) a mais prevalente, seguida de

citomegalovirose (14,7%), infecção das vias aéreas superiores -IVAS (8%), pneumonia comunitária (6,6%), infecção da incisão cirúrgica (4%), septicemia (1,3%) e outras (10%). O tempo de aparecimento das infecções foi em média 2,27 ± 1,8 meses. A distribuição dos episódios de infecção segundo o esquema imunossupressor pode ser vista nas tabelas 2a-2c. O único evento adverso ocorrido foi crise convulsiva em uma criança, imediatamente após a injeção de basiliximab.

Tabela 2 - complicações (nº de casos) segundo esquema imunosupressor

Tabela 2a - Infecção*

	presente	ausente
aza + cya + pred	3	6
cya + mmf + pred	14	11
tac + mmf + pred	19	20

Tabela 2b – Infecção do trato urinário*

	presente	ausente
aza + cya + pred	2	7
cya + mmf + pred	5	20
tac + mmf + pred	11	28

Tabela 2c – Infecção por CMV*

	presente	ausente
aza + cya + pred	0	9
cya + mmf + pred	5	20
tac + mmf + pred	4	35

Tabela 2d – Rejeição aguda*

	presente	ausente
aza + cya + pred	3	6
cya + mmf + pred	7	18
oya p.oa	•	
Tac + mmf + pred	6	33

Diferenças estatísticamente não significativas.

Todos os pacientes receberam basiliximab. Aza = azatioprina, cya = ciclosporina, pred = predinisona, mmf = micofenolato mofetil e tac =t acrolimus.

Quanto ao enxerto, a avaliação da função renal no 1°, 3° e 6° meses pós Tx, a média da creatinina sérica foi 1.8 ± 0.2 mg/dl, 1.3 ± 0.1 mg/dl e 1.3 ± 0.1 mg/dl respectivamente e a incidência de episódios de rejeição aguda foi de 17.6%, sendo que nenhum córtico-resistente. A única perda de enxerto ocorreu nos primeiros seis meses e foi devida a problema técnico. A distribuição dos episódios de rejeição segundo o esquema imunossupressor pode ser vista na tabela 2d. A sobrevida do paciente em seis meses foi de 97.6%, tendo havido dois óbitos: um após cinco meses devido à septicemia e outro após seis meses em decorrência de complicações anestésicas durante cirurgia para tratamento de linfocele, ambos com rim funcionante.

DISCUSSÃO

Ao se instituir uma nova terapêutica imunossupressora, a principal preocupação é que a medicação seja capaz de reduzir a taxa de rejeição sem aumentar a incidência de infecção. No nosso estudo, a adição de Basiliximab aos esquemas imunossupressores não acarretou uma maior incidência de infecção do que o relatado na literatura para receptores de transplante renal que não receberam indução. Observamos infecção em 70,6% dos pacientes, enquanto que vários estudos mostraram incidência de infecção em pacientes não-induzidos de 86% dos casos, 73%, 70% e 65%.8 Os mesmos estudos mostraram incidência de infecção nos pacientes induzidos

respectivamente de 84%, 74,5%, 62,7% e 65,4%. Embora a proporção de episódios de infecção geral, infecção por CMV ou rejeição aguda tenham sido maiores nos pacientes que receberam ciclosporina do que nos que receberam tacrolimus, as diferenças não foram estatísticamente significantes. De forma diversa, os pacientes que receberam tacrolimus tiveram mais infecção urinária e, novamente, não houve diferença estatística entre os grupos.

Quanto à rejeição, no presente estudo foi detectada uma incidência de 17,6% enquanto que nos trabalhos supra citados foi de 43,9%, 45,6%, 26,5% e 29,0%, respectivamente, nos pacientes sem indução⁸ e de 29,8%, 32,9%, 15,2% e 18,4% naqueles induzidos com Basiliximab,⁸ colocando nossos resultados dentro de uma média observada internacionalmente.

CONCLUSÃO

Considerando-se que esse grupo era constituído por pacientes de maior risco para rejeição e perda do enxerto devido ao grande número de receptores de DC (com TIF elevado), DVNR, DVD, crianças, retransplantes, pacientes hipersensibilizados, de raça negra e com tempo prolongado de tratamento dialítico (receptores de DC que estavam em lista de espera) concluímos que o Basiliximab foi seguro e eficaz na profilaxia da rejeição e que não houve aumento da incidência de infecção.

ABSTRACT

Objective: To evaluate if Basiliximab, a chimeric monoclonal antibody that blocks interleukin-2 receptor, is safe and effective in preventing acute rejection in high risk renal transplant recipients that were received a kidney allograft between august/1999 and august/2002. **Methods:** We analyzed 75 high-risk renal transplants. All patients received 20mg of Basiliximab on day zero and on day four post-transplant except children under 40kg that received 10 mg on both days. Sex, age, race, cause of end stage renal dysfunction, type of donor, dialysis vintage, immunosuppression regimen, side effects, incidence of rejection, incidence of infections, graft and patient survival were analyzed. **Results:** Infection rate was 70,6% and the most frequent site was urinary tract (38,7%). The time of appearance was 2,27 ± 1,8 months. Rejection episodes were diagnosed in 17,6% of the patients, with good answer to steroid therapy. The only important side effect occurred in a child: seizure. One patient lost the graft due to technical problem and two died with good graft function. The patient survival rate at 6 months a was 97,6%. **Conclusion:** Basiliximab use was safe and effective in the prevention of acute rejection in high-risk renal transplant recipients.

Key words: Efficacy, Prophylaxis, Rejection, Renal transplantation, Basiliximab.

- Waldman TA, O'Shea J. The use of antibodies against the IL-2 receptor in transplantation. Curr Opin Immunol 1998; 10: 507-512.
- Mulloy LL, Wright F, Hall ML, Moore M. Simulect (basiliximab) reduces acute cellular rejection in renal allografts from cadaveric and living donors. Transplant Proc 1999; 31:1210-1213.
- Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. Am J Transplant 2003; 3: 306-311.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. Lancet 1997; 350:1193-1198
- 5. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular

- rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric antiinterleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. Transplantation 1999; 67: 276-284.
- Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al.; Simulect Phase IV Study Group. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. Transplantation 2001; 72:1261-1267.
- Lawen JG, Davies EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, et al.; Simulect International Study Group. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. Transplantation 2003; 75: 37-43.
- Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2003; 326:789.

NEFRECTOMIA LAPAROSCÓPICA VERSUS ACESSO ANTERIOR TRANSPERITONEAL EM DOADORES VIVOS PARA TRANSPLANTE RENAL.

Laparoscopic nephrectomy versus transperitoneal anterior approach in living donors for renal transplantation

Rafael Fabio Maciel 1, Isadora Felski 2, Hugo Sakaguchi 2, Thais Costa2

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é fazer uma análise comparativa entre as duas modalidades técnicas para acesso cirúrgico em nefrectomias de doador vivo para transplante: nefrectomia laparoscópica e acesso anterior transperitoneal. **Métodos:** No período de janeiro de 2001 a outubro de 2003 realizamos 63 transplantes de rim com doadores vivos. O acesso anterior transperitoneal foi utilizado em 36 casos e a nefrectomia laparoscópica assistida com a mão em 27. Comparamos o tempo de internação, analgesia no pós-operatório e a qualidade do enxerto. **Resultados:** O tempo de internação médio foi de 4,7 dias no grupo submetido ao acesso anterior transperitoneal e 3,7 dias no grupo submetido à laparoscopia assistida com a mão (p<0,005). A utilização de analgésicos no pós-operatório foi menos freqüente no acesso laparoscópico, com expressiva significância estatística (p<0,001). As complicações cirúrgicas e a qualidade dos enxertos foram semelhantes. **Conclusão:** Concluímos que os pacientes submetidos à Nefrectomia Laparoscópica apresentaram menor tempo de internação, menos dor no pós-operatório, melhor resultado estético e qualidade dos enxertos equivalente quando comparados com o acesso anterior transperitoneal.

descritores: Transplante renal, Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, Cirurgia laparoscópica, Nefrectomia laparoscópica de doador, Resultado de tratamento.

INTRODUÇÃO Nos EUA, as do

Nos EUA, as doações de rim com doadores vivos demonstram crescimento, enquanto as de origem cadavéricas tendem à estabilização. No Brasil a maioria dos transplantes renais em 2003 foi realizada a partir de doações em vida, diferente dos principais centros transplantadores da Europa que têm o perfil de doadores predominantemente cadavéricos.

Há um número cada vez maior de pacientes que ingressam na fila à espera de um rim e, por outro lado, fato inquestionável, a oferta de doadores cadavéricos não supre a demanda crescente de pacientes que são cadastrados para transplantes.

O aperfeiçoamento nas técnicas de acesso para nefrectomia, diminuindo as complicações, dando maior conforto e melhorando o resultado estético, principalmente com o advento do Acessos Anterior Transperitoneal (AAT) ⁴ e laparoscópico, tem influenciado de forma capital o resultado da nefrectomia para transplante renal em doador vivo.

O acesso laparoscópico exige, além de cirurgiões transplantadores, a presença de profissional treinado e com experiência em vídeo-cirurgia, assim como, material e equipamento cirúrgicos adequados para o desenvolvimento perfeito do ato operatório.⁵

Na atualidade, a adoção da cirurgia minimamente invasiva tem sido aplicada com o propósito de minimizar riscos e aumentar

Trabalho realizado pelo Serviço Cirúrgico de Transplante. Hospital Municipal São José de Joinville, Santa Catarina, Brasil.

Médico residente, Hospital Municipal São José, Joinville, Santa Catarina, Brasil.
Enderço para correspondência: Rafael Fábio Maciel - Casa de Saúde Santa Efigênia - Rua Gonçalo Coelho, 40 - Caruaru - PE - CEP: 55014-020 - E-mail: rfmaciel@uol.com.br
Recebido em: 24.02.2005
Aceito em: 01.03.2005

Médico Cirurgião responsável técnico pelas equipes de transplante, Casa de Saúde Santa Efigênia. Caruaru - PE:

benefícios, visando oferecer ao doador opção e condição favorável para a realização do procedimento. Quanto ao aspecto custo, tem-se observado que a menor taxa de permanência hospitalar, aliada ao retorno breve à atividade laborativa do paciente, faz-nos acreditar que o acesso laparoscópico apresenta um diferencial de vantagens em relação à cirurgia aberta.6

OBJETIVO

Realizar um estudo comparativo dos resultados obtidos da Nefrectomia Laparoscópica (NLA) com o AAT em doadores vivos para transplante renal, analisando: tempo de permanência hospitalar, complicações, analgesia na recuperação pós-operatória e qualidade do enxerto.

MÉTODOS

No período compreendido entre janeiro de 2001 a outubro de 2003 foram realizados (63) sessenta e três nefroureterectomias para transplante renal intervivos em dois centros transplantadores da cidade de Joinville por uma mesma equipe. Em 36 intervenções foi utilizado o AAT e em 27, NLA. A idade dos pacientes foi em média 39,5 anos (20-59), sendo dezessete pacientes masculinos (44,75 %) e vinte e um femininos (55,25%). Foram analisados e comparados o tempo de internação, as complicações cirúrgicas, quantidade de analgesia empregada e qualidade do enxerto conforme o acesso cirúrgico utilizado.

RESULTADOS

O tempo de internação para o grupo submetido ao acesso laparoscópico foi em média de 3,7 dias e para aqueles submetidos ao acesso aberto, de 4,7 dias (p < 0.005).

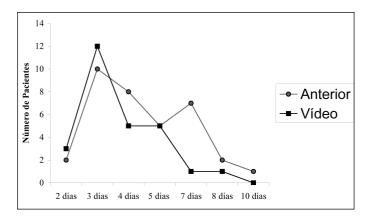


Figura 1. Tempo de internação por tipo de acesso: Anterior transperitoneal e Nefrectomia laparoscópica assistida com a mão.

Quanto às complicações, no AAT foram três: um hematoma e duas infecções de FO (8,3%). Na NLA, um caso necessitou de laparotomia pela liberação do clip (LT 300) da artéria renal (3,7%). O tempo cirúrgico, sangramento e o tempo de isquemia quente estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1. Tempo cirúrgico e de isquemia quente e sangramento por tipo de acesso.

	NLA	AAT
Tempo cirúrgico	121 minutos (55-210)	110 minutos (90-180)
Sangramento	110 ml (30-700)	140 ml (100-300)
Isquemia quente	210 segundos (90-660)	190 segundos (90-210)

NLA = Nefrectomia Laparoscópica

AAT = Acesso Anterior Transperitoneal

O uso de analgésicos foi significativamente menor nos pacientes submetidos a NLA e poucos necessitaram de analgesia com opióides (p < 0.001). Figura 2.

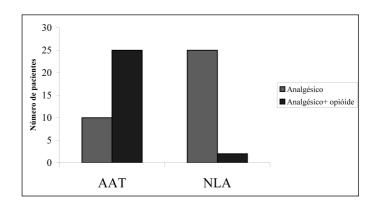


Figura 2. Demonstração do uso de analgésico (paracetamol/cetoprofeno) e opióides de acordo com o acesso. Poucos foram os pacientes submetidos a NLA que necessitaram de opióides (meperidina/cloridato de tramadol).

Todos os pacientes receptores desta casuística apresentaram diurese no pós-operatório imediato, independente do método cirúrgico ao qual foi submetido o doador. O aspecto estético da NLA, como nas cirurgias minimamente invasivas, é substancialmente superior. Figura 3.



Figura 3. Resultado estético no primeiro dia de pós-operatório.

DISCUSSÃO

Os procedimentos minimamente invasivos, sem dúvida, trazem mais conforto aos pacientes no pós-operatório, com resultados estéticos significativamente atrativos. O acesso tradicional (lombotomia) para retirada de rim de doadores vivos para transplante, com retirada ou não da última costela, em breve, entrará em desuso. A cirurgia aberta está mais susceptível às complicações, tipo: herniação da parede abdominal, sangramento, coleções, dor no pós-operatório e demasiado tempo para a volta do paciente a suas atividades. O acesso laparoscópico, além de oferecer menos agressão aos tecidos, trás mais conforto, melhores resultados estéticos e retorno ao trabalho em duas ou três semanas, sem

alterar os resultados imediatos do transplante, tais como: condições técnicas de implante, diurese imediata e queda da creatinina.⁷

CONCLUSÃO

Concluímos que os métodos equivalem-se quanto à qualidade do enxerto para o evento operatório de transplante, pois todos apresentaram diurese imediata. Foi menor o tempo de internação dos pacientes submetidos ao método laparoscópico, com mais conforto no pós-operatório e menos complicações. Como a maioria dos doadores vivos em nossa casuística são mulheres, os resultados estéticos foram relevantes.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to compare two different surgical approaches for living donor nephrectomy, transperitoneal anterior approach and hand-assisted laparoscopic nephrectomy. **Methods:** Between January 2001 and October 2003 we performed 63 kidney transplantations with living donors. The transperitoneal anterior approach was used in 36 cases and the hand-assisted laparoscopic nephrectomy in twenty-seven. They were compared in terms of hospital stay, post-operative analgesia and quality of graft. **Results:** Mean hospital stay was 4,7 days in the transperitoneal anterior approach group and 3,7 days in the hand-assisted laparoscopic group (p<0.005). The dosage of post-operative analgesia was significantly lower in the hand-assisted laparoscopic group (p<0.001). Surgical complications and graft quality were similar. **Conclusion:** We have concluded that hand-assisted laparoscopic nephrectomy patients had less hospital stay and less pain in the post-operative period, with better cosmetic results and equivalent graft quality compared to transperitoneal anterior approach patients.

Key words: Renal transplant, surgical procedures, minimally invasive, Laparoscopic surgery, Laparoscopic donor nephrectomy, Treatment outcome.

- 1. UNOS. OPTN/UNOS Kidney/Pancreas Commitee e Meeting. In; 2003.
- ABTO. Registro Brasileiro de Transplante. São Paulo: Associação Brasileira de transplante; 2003 Jan-Dez. Report No.: 2.
- 3. Garcia VD. Por uma política de transplantes no Brasil. São Paulo: Office Editora; 2000.
- Maciel R, Deboni LM, Vieira JA, Guterrez J, Luz Filho H. Nephroureterectomy for transplantation from a live donor: transperitoneal anterior access. Transplant Proc 2003;35(3):1069-70.
- Maciel RF, Branco AJ, Branco AW, Guterres JC, Silva AE, Ramos LB, et al. Renal artery aneurysm in hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy: case report. Transplant Proc 2003;35(8):2858-9.
- Lotan Y, Duchene DA, Cadeddu JA, Koeneman KS. Cost comparison of hand assisted laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy: analysis of individual parameters. J Urol 2003;170(3):752-5.
- Cruz J, Cruz HMM, Barros RT. Atualidades em Nefrologia. 8 ed. São Paulo: SARVIER; 2004.

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS PEDIÁTRICOS – CASOS CLÍNICOS E REVISÃO DE LITERATURA

Dermatologic manifestations in pediatric transplant patients - cases report and literature review

Ana Paula Dornelles da Silva Manzoni 1, Vanessa Santos. Cunha 2, Ricardo Lapa Kruse 3, Carina Troian 4, Tania Ferreira Cestari 5

RESUMO

Introdução: O transplante de órgãos é um exemplo do enorme progresso atingido pela Medicina atual, com os benefícios e problemas inerentes a esse avanço. Muitas dessas conseqüências têm manifestações cutâneas importantes que devem ser bem conhecidas e estudadas. Métodos: Os autores apresentam três casos clínicos de crianças submetidas a transplante de medula óssea, fígado e rim com suas alterações dermatológicas observadas no transcorrer dos seis primeiros meses, ilustrando os diversos aspectos das lesões observadas nesses pacientes, aparados por ampla revisão da literatura. Conclusões: Diante do aumento do número de pacientes transplantados e sua maior perspectiva de vida, muitas são as doenças cutâneas encontradas. Todavia, existe pouco subsídio teórico sobre os achados dermatológicos nos transplantes pediátricos. Desta forma, é fundamental alcançar melhor conhecimento sobre a vasta gama de doenças em prol de sua adequada prevenção e tratamento.

Descritores: Pele, Transplante, Crianças, Farmacodermia, Tumores de pele, Doença do enxerto contra hospedeiro, Infecções.

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre -Rua Ramiro Barcellos, 2350 – Porto Alegre - RS.

- Dermatologista e Pediatra. Mestra pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da UFRGS
- 2. Dermatologista e mestra pelo Curso de Pós Graduação UFRGS;
- 3. Doutorando da Faculdade de Medicina da UFRGS;
- 4. Doutoranda da Faculdade de Medicina da UFRGS;
- Professora Adjunto-Doutora de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do (UFRGS).

Endereço para correspondência: Ana Paula D.S. Manzoni - Rua Afonso Taunay, 180/504 - Boa Vista - CEP: 90520-540 - Porto Alegre - RS - Fone/Fax: (51) 3338-7914 / 2101-8570 - E-mail: anamanzoni@terra.com.br

Recebido em: 21.09.2004 Aceito em: 20.01.2005

INTRODUÇÃO

Os transplantes de órgãos vêm aumentando em número e complexidade. Com as diversas drogas imunossupressoras, novas técnicas cirúrgicas e a sofisticação na assistência ao transplantado, houve um acréscimo significativo na expectativa de vida dos pacientes, principalmente os pediátricos.¹

Os transplantados possuem risco aumentado de apresentar alterações cutâneas. Estas podem ser decorrentes do uso de múltiplos fármacos, inclusive os imunossupressores, que acrescem o risco de infecções e tumores cutâneos.² Como conseqüência, abriu-se um novo capítulo dermatológico de doenças agudas e crônicas em transplantados.

Neste estudo serão apresentados casos clínicos de transplante de medula óssea, rim e fígado de crianças acompanhadas nos seus seis primeiros meses de transplante, revisando as principais implicações cutâneas presentes nos transplantados pediátricos.

Caso Clínico 1

Paciente masculino de nove anos de idade, portador de insuficiência renal crônica devido à Síndrome de Alport. No ano de 2003 foi submetido a um transplante renal alogênico de doador cadáver. Ao exame dermatológico, realizado no pós-operatório imediato, apresentava petéquias disseminadas e equimoses no saco escrotal. Após a primeira semana do transplante iniciou com septicemia, sendo tratado com antibióticos de amplo espectro. Logo após, surgiu erupção cutânea de aspecto rendilhado, predominantemente no tronco, compatível com farmacodermia por vancomicina. Com a evolução do quadro, houve necessidade de aumento dos imunossu-

Alterações Dermatológicas em Transplantados 271

pressores pelo risco de rejeição do enxerto. A partir deste momento, o paciente apresentou mucosite grau III e alopecia tipo telógena, com importante rarefação capilar. Após a estabilização do quadro clínico infeccioso e do risco de rejeição do enxerto, surgiram lesões no dorso compatíveis com tinha do corpo e onicomadese nos quirodáctilos. No quarto mês do transplante, o paciente compareceu à consulta médica com extenso zoster à altura da 8ª vértebra torácica, com áreas necróticas e vésico-bolhas umbilicadas disseminadas na cabeça, tronco e membros (fig.1).

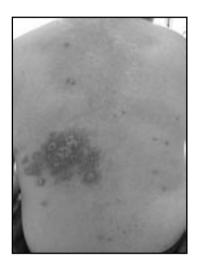


Figura 1: Vésico-bolhas confluente, umbilicadas sobre base eritematosa limitadas na porção média antero-posterior esquerda. Lesões papulosas e vesiculares de aspecto variceliforme disseminadas por todo o tegumento.

Caso Clínico 2

Paciente masculino de dois anos de idade com diagnóstico de neuroblastoma e falha terapêutica com uso da associação quimioterapia, radioterapia e neurocirurgia. No ano de 2003 foi submetido a transplante de medula óssea (TMO) do tipo autólogo, após indução de aplasia medular com quimioterapia e radioterapia. No período pós-transplante imediato, ao exame dermatológico, apresentava alopecia total do tipo anágena e hipercromia difusa pelos quimioterápicos, mucosite grau II e radiodermite aguda e crônica na região cervical posterior. Após a primeira semana do transplante surgiram petéquias, sufusões hemorrágicas e descamação cutânea do tipo pelagróide nas áreas submetidas à fricção como a região cervical, axila e períneo (fig.2). No primeiro mês de tratamento, iniciou com xerose, queilite labial, prurido e escoriações devido à introdução de isotretinoína como quimioterapia oral. Com dois meses de transplante esteve na consulta médica com dermatite pápulo-erosiva de Jacquet. Durante internação para tratamento de pneumonia, apresentou erupção cutânea por vancomicina.

Caso Clínico 3

Paciente feminina de dois anos de idade com insuficiência hepática crônica devido a atresia de vias biliares. No ano de 2003 foi submetida a transplante hepático alogênico de doador cadáver. No pós-operatório imediato, apresentava icterícia e petéquias nos membros inferiores. Após o 3º mês de transplante a paciente iniciou com alopecia areata na região interparietal do couro cabeludo (fig.3).



Figura 2: Hipercromia difusa em todo tegumento com descamação de aspecto pelagróide nas áreas de fricção.



Figura 3: Placa de alopecia areata na região parietal direita com presença de pêlos finos e brancos típicos destas doenças.

DISCUSSÃO

1) Alterações cutâneas secundárias ao uso de fármacos

As manifestações dermatológicas decorrentes do uso de medicações variam desde pigmentações ungueais até eritema multiforme maior com suas expressões graves. 1,3 Os pacientes transplantados, pela multiplicidade de fármacos a que são expostos, estão mais sujeitos a apresentar efeitos-colaterais. O transplantado renal e o de medula óssea acima citados tiveram erupção morbiliforme generalizada secundária ao uso da vancomicina necessária para o controle de septicemia. Esta forma de farmacodermia pode acometer aproximadamente 10% dos pacientes que utilizam a droga sendo considerado o para-efeito mais freqüente. 3,4 A onicomadese presente no transplantado renal pode ser explicada pelo quadro sistêmico, grave ou secundária ao nível sérico alto de ciclosporina utilizado no controle do processo de rejeição do enxerto. No caso clínico, correspondente ao transplante

de medula óssea, são identificados os clássicos efeitos colaterais do uso da isotretinoína (xerose e queilite labial). Esta medicação, atualmente, é utilizada como parte da quimioterapia oral pós-transplante de medula óssea em tumores como o Meduloblastoma.⁴ As alterações vasculares descritas podem ser decorrentes da plaquetopenia induzida pelos quimioterápicos pré-TMO, da corticoterapia em altas doses utilizadas no transplantado renal ou das alterações de coagulação secundárias à hepatopatia prévia da transplantada de fígado.⁴ Quanto à gênese da alopecia areata (fig.3), descrita na transplantada de fígado, pode-se aventar que seja secundária ao uso de Tacrolimus ou ao estresse do próprio transplante.3 Sabe-se que este tipo de alopecia é bem descrita em hepatopatas e, na sua maioria, melhora após o transplante. Todavia, no caso clínico apresentado, a paciente apresentou seu primeiro episódio após o transplante.⁴ Já o paciente transplantado renal teve alopecia difusa do tipo telógena provavelmente secundária ao quadro sistêmico grave do momento ou pelo uso de imunossupressores como corticóides, azatioprina e tacrolimus para o controle de rejeição do enxerto.⁵ A alopecia universal tipo eflúvio anágeno no paciente transplantado de medula óssea é esperada quando são usados quimioterápicos pré-TMO como ciclofosfamida, etoposide, carmustina e citarabina.^{3,4}

Os principais antibióticos, antifúngicos, anti-virais e imunossupressores utilizados nos transplantes pediátricos e seus respectivos para-efeitos cutâneos estão apresentados no quadro 1.

2) Alterações cutâneas secundárias ao condicionamento do TMO

O transplante de medula óssea é utilizado para reconstruir a função medular. Todos os receptores de medula óssea são submetidos à terapia de condicionamento, cuja finalidade é induzir uma imunossupressão que permita a enxertia das células infundidas e, no caso de doenças neoplásicas, também erradicar o tumor residual do paciente. Para isso, são utilizados quimioterápicos e irradiação corporal.⁶

Os quimioterápicos utilizados pré-TMO, na maioria das vezes, não seriam aplicados caso não houvesse a reposição de medula óssea no transplante, pois podem acarretar danos irreversíveis incompatíveis com a sobrevivência do paciente. A pele apresenta alguns desses para-efeitos como as alterações vasculares e a alopecia tipo eflúvio anágeno já citadas acima. A pigmentação difusa por drogas, como a ciclofosfamida, o etoposide e o busulfan, é facilmente diagnosticada pela equipe médica. Já a pigmentação em áreas de fricção, é causada por quimioterápicos como a carmustina e pode adquirir um aspecto pelagróide causando dúvida diagnóstica já que estes pacientes são submetidos a grande espoliação de vitaminas (fig.2). No quadro 2 estão apresentados os principais quimioterápicos com seus para-efeitos cutâneos.3,4

Os pacientes submetidos à radioterapia podem apresentar radiodermites. Na forma aguda, após alguns dias da aplicação, surgem lesões semelhantes à queimadura solar, com edema e eritema que podem evoluir para descamação ou até formar bolhas superficiais, mais acentuadas nas dobras, regiões genitais e lombosacras. É comum que ocorra hiperpigmentação acinzentada que regride sem cicatrizes. Na forma crônica, meses ou anos após a exposição, a pele pode mostrar-se atrófica, com hiperpigmentação, telangectasias e alopecia.^{2,6} O paciente transplantado de medula óssea foi submetido à radioterapia na região occipital tanto na tentativa de contenção do seu meduloblastoma nos primeiros meses de tratamento quanto para o condicionamento pré-transplante, por isso apresenta manifestações clínicas de radiodermite aguda e crônica concomitantemente.

A grande maioria dos pacientes com TMO apresenta mucosite no trato gastrointestinal. A quimioterapia em 40% e a radioterapia de cabeça e pescoço em 80% determinam o seu desenvolvimento.^{6,7,8} Os quimioterápicos mais comumente associados à mucosite são a bleomicina, a dactinomicina, a daunorubicina, o docetaxel, a doxorubicina, o edatrexate, o fluoracil, o metotrexate, o tomudex e o topotecan. O diagnóstico de mucosite é clínico, iniciando com dor, edema e eritema na mucosa oral. Posteriormente surgem erosões e ulcerações, causando intensa dificuldade na alimentação. ^{6,8} Menos comumente, a mucosite pode ser vista secundária a outras causas de imunossupressão, como foi apresentado no transplantado renal.

3) Alterações cutâneas secundárias à Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH)

A DECH é uma síndrome grave caracterizada por alterações hepáticas, intestinais e cutâneas. Ela é observada, fundamentalmente, após transplante alogênico de medula óssea e, com uma freqüência bem menor, após transplantes autólogos, transfusões sangüíneas e transplantes de órgãos sólidos como figado e pulmão.^{8,9} O risco de DECH nos TMO alogênicos HLA-compatíveis é de 40 a 50% e nos singênicos (entre gêmeos) é de 5 a 30%. Pacientes com doadores relacionados têm uma probabilidade em torno de 20% de desenvolver a doença, enquanto que nos receptores de doadores não relacionados a chance é de até 80%. A DECH incide em cerca de 13% das crianças com TMO antes dos 10 anos de idade e em 30% daguelas entre os 10 e 19 anos. A forma aguda manifesta-se a partir da "pega" do enxerto, podendo ocorrer, por definição, até o 100o dia pós-transplante e caracteriza-se, na sua maioria, por lesões máculo-papulosas nas regiões palmo-plantares, tronco, pavilhões auriculares e peri-ungueais. 8,9 A forma crônica da DECH ocorre, por definição, após o 100º dia do TMO e, na pele, assume aspecto liquenóide ou esclerodermiforme, principalmente. A pele é afetada em 90 a 100% dos pacientes com DECH crônica. O tipo liquenóide caracteriza-se por pápulas liquenóides, violáceas, assintomáticas ou ligeiramente pruriginosas localizadas mais na região periorbitária, nas orelhas e nas extremidades. A forma esclerodermiforme é mais rara e tardia. Apresenta-se principalmente no tronco, nádega e coxas, através de placas endurecidas e não pregueáveis que podem coalescer.8 Muitas vezes o diagnóstico da DECH é difícil sendo importante verificar a ocorrência de alterações hepáticas e de diarréia para selar a principal tríade diagnóstica da síndrome. ^{6,8,9}

4) Alterações cutâneas secundárias à presença de infecções

O estado de imunossupressão leva a um aumento significativo do número e da gravidade das infecções, além da ocorrência de manifestações atípicas.¹ Ao mesmo tempo, os transplantados são pacientes de alta complexidade e exigem internações hospitalares frequentes que os colocam em contato com microorganismos nosocomiais muitas vezes resistentes às terapêuticas utilizadas. As infecções foram o segundo achado cutâneo mais frequentemente encontrado em crianças transplantadas de rim (70%).²

As infecções fúngicas estão bastante associadas à morbi-mortalidade dos transplantados. 10 Sua prevalência varia conforme o tipo de transplante (5% dos transplantes de rim até 50% dos transplantes de fígado). A maioria destas infecções ocorre nos primeiros 180 dias pós-transplante.11 Este fato foi evidenciado no caso 1 que apresentou tinha do corpo próximo ao 90°dia de transplante. As infecções fúngicas mais comumente encontradas são:

Alterações Dermatológicas em Transplantados

Quadro 1: Principais alterações cutâneas secundárias a medicações antiinfecciosas e imunossupressores usados por pacientes transplantados pediátricos*

ANTIBIÓTICOS		
Amicacina	Exantema (3,7%) e prurido.	
Ampicilina	Exantema (>10%), reação alérgica cutânea (1-10%), prurido (1-5%), eritema multiforme (<1%), erupções bolhosas (1%). Outros: dermatite de contato, pustulose exantematosa generalizada aguda.	
Cefalosporinas	Exantema (1-10%), prurido (1-5%). Outros:	
Cefepime	urticária, angioedema, eritema multiforme. a) Erupção maculosa (51%), prurido (1-10%), urticária (1.8%) e exantemas (1.8%). Outras:	
Ceftazidima	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson. b) Angioedema (2%), eritema multiforme (2%), prurido (2%), exantema (2%) e necrólise epidérmica tóxica (2%). Outros: pênfigo eritematoso, eritema tóxico, pustuloderma tóxico.	
Ciprofloxacina	Erupção maculosa (1-10%), angioedema (<1%), eritrodermia (<1%), dermatite esfoliativa (<1%), hiperpigmentação (<1%), fotossensibilidade (<1%), prurido (<1%), vasculite (<1%) e necrólise epidérmica crônica (<1%). Outros: eritema anular centrífugo, lúpus eritematoso, psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, urticária, vasculite, dermatite esfoliativa.	
Imipenem	Erupção maculosa (4%), reações alérgicas cutâneas (1-3%) e prurido (0,3%). Outras: necrólise epidérmica tóxica, flushing , diaforese, candidose, urticária, eritema multiforme.	
Metronidazol	Prurido (1-5%). Outros: urticária, flushing , exantema, pustulose exantematosa aguda generalizada.	
Piperacilina	Reações alérgicas cutâneas (2-4%), erupção maculosa (1%) e reação de Jarisch-Herxheimer (<1%). Outros: exantema, urticária, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.	
Vancomicina	Calafrios, erupção eritematosa (>10%), rubor (1-10%), eritema grave(1-10%), angioedema (1-10%), síndrome de Stevens-Johnson (<1%) e vasculite (<1%). Outros: necrólise epidérmica tóxica, urticária, exantema, eritema multiforme, pustulose exantematosa aguda generalizada, lúpus eritematoso, erupções bolhosas, dermatite esfoliativa, prurido.	
ANTIVIRAIS		
Aciclovir	Prurido (1-10%), exantema (1-5%) e acne (<3%). Outros: dermatite de contato, edema periférico, síndrome de Stevens-Johnson.	

Ganciclovir	Erupção maculosa (<10%), prurido (<5%), flebite (<2%), acne (<1%), erupção bolhosa (<1%), edema (<1%), erupção fixa (<1%), edema facial (<1%), fotossensibilidade (<1%), alopécia (<1%), pigmentação (<1%), urticária (<1%). Outros: psoríase, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, hiperplasia gengival, calafrios, dermatite esfoliativa.	
Foscarnet	Pigmentação (>5%), diaforese (>5%), exantema (>5%), flushing (>5%), edema facial (>5%), estomatite ulcerativa (>5%), prurido (>5%), dermatite seborréica (>5%), ulcerações (>5%), psoríase (<1%), alopécia (<1%), edema (<1%), herpes simples (<1%), edema nas pernas (<1%). Outros: necrólise epidérmica tóxica, úlceras perineais, leucoplasia oral, exantema.	
	ANTIFÚNGICOS	
Anfotericina B	Flushing (1-10%), exantema (<1%). Outras: púrpura, prurido, fenômeno de Raynaud.	
Fluconazol	Exantema (1,8%) e palidez (<1%). Outras: necrólise epidérmica tóxica, angioedema, prurido, eritema multiforme.	
IMUNOSSUPRESSORES		
Corticoide	Estrias, face cushingóide, hipertricose, púrpuras, telangectasias, alopecia, acne, tumores cutâneos não melanoma.	
Ciclosporina	Hiperplasia gengival, alopecia, hipertricose, reação anafilática, edema de face e extremidades, cistos epidérmicos, foliculite, hidradenite, onicopatia, hiperplasia sebácea, urticária. ulcerações orais, surgimento de cristas transversais nas unhas, pigmentação cutânea aumentada, alterações tromboembólicas.	
Tacrolimus	Hiperplasia gengival (menos significativa que a Ciclosporina), alopecia (mais significativo que ciclosporina), púrpura trombocitopênica	
Azatioprina	Acne, alopecia, angioedema, úlceras orais, eritema localizado, erupções cutâneas, principalmente máculo-papulosas.	
Micofenolato mofetil	Acne, edema facial e de extremidades, úlceras orais, púrpura trombocitopênica, prurido, erupções acneiformes e morbiliformes, flebite causada pelo extravasamento cutâneo quando utilizado por via parenteral.	
Sirolimus (Rapamicina)	Síndrome do cabelo quebradiço, púrpura trombocitopênica, erupções acneiformes, exantemas, prurido, hipertrofia cutânea, ulcerações, equimose, celulite, hirsutismo e edema facial.	
Muromonab CD3 (OKT3):	Erupções morbiliformes generalizadas e prurido.	

a. Candidoses

Leveduras do gênero Candida sp, causam as infecções fúngicas mais frequentes dos transplantados.^{1,11} A forma mucocutânea é a mais frequente. Quando se torna sistêmica, o comprometimento cutâneo está presente em 5 a 10% dos pacientes através de máculas ou pápulas eritematosas que podem tornar-se purpúricas, ulceradas

Quadro 2: Quimioterápicos comumente usados no condicionamento do transplante pediátricos de medula óssea e seus principais efeitos colaterais cutâneos*

Busulfan	Urticária, eritema e alopécia (>10%), pigmentação cutânea e ungueal (1-10%). Outras: vasculite, exantema, queilite, eritema nodoso, eritema multiforme, siringometaplasia escamosa écrina, dermatite esfoliativa, porfiria cutânea tarda.	
Carmustina	Alopécia e <i>flushing</i> (1-10%), dermatites (<1%). Outras: dermatite de contato, pigmentação e irritação local (por contato), telangectasias, siringometaplasia escamosa écrina.	
Ciclofosfamida	Alopécia e erupção cutânea (1-10%), flushing (1-10%), necrólise epidérmica tóxica (<1%), pigmentação cutânea e ungueal (<1%), eritema multiforme (<1%). Outras: carcinoma epidermóide, urticária, síndrome de Stevens-Johnson, linfoma, eritema acral, irritação local por extravasamento, vasculite, hidradenite neutrofílica écrina, siringometaplasia escamosa écrina, porfiria cutânea tarda e intermitente aguda, dermatite herpetiforme, dermatite por recuperação de linfócitos, discromia no cabelo	
Citarabina	Alopécia e erupção cutânea (>10%), prurido, alopécia e sardas (1-10%). Outras: eritema acral, síndrome de eritrodisestesia acral, ceratose seborréica, hidradenite neutrofílica écrina, vasculite, exantema, ceratose actínica e seborréica, necrólise epidérmica tóxica, siringometaplasia escamosa écrina.	
Etoposide	Alopecia (8-66%), reação alérgica cutânea (1-2%) e flushing (<1%). Outras: exantema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema, irritação local por extravasamento, pigmentação cutânea e ungueal, eritema acral, urticária, siringometaplasia escamosa écrina, dermatite por recuperação de linfócitos.	
Melfalan	Prurido, erupção maculosa, alopécia, vasculite e vesiculação (1-10%). Outras: urticária, exantema, angioedema, irritação local por extravasamento, pigmentação ungueal, eritema acral.	
Isotretinoína	Reações cutâneas alérgicas, púrpura, acne fulminante, alopecia, equimose, queilite, xerose, epistaxe, xantoma eruptivo, fragilidade cutânea, alterações do cabelo, hirsutismo, hiper ou hipopigmentação, descamação palmo-plantar, reações fotoalérgicas, prurido, erupção morbiliforme, distrofia ungueal, paroníquia, eritema facial, queimadura solar, diaforese, dermatite seborréica, eczema, urticária.	

ou necróticas.² As espécies mais encontradas são *Candida albicans* (70%), C. glabrata (8%), C. tropicalis (6,9%), C. parapsilosis (1,9%), e C. Krusei (1,7%).¹¹

b. Dermatofitoses

São determinadas pelos mesmos gêneros de fungos causadores de infecções em indivíduos imunocompetentes: Microsporum, Trichophyton e Epidermophyton. 11 Todavia, os imunos suprimidos tendem a apresentar formas mais exuberantes. 10 A onicomicose branca proximal é própria dos pacientes imunocomprometidos, sendo o Trichophyton rubrum o seu causador mais comum.¹²

c. Pitiríase versicolor

A imunossupressão é fator predisponente da pitiríase versicolor e podem afetar 14,5% dos transplantados pediátricos de órgãos sólidos.² A manifestação clínica tende a ser mais exuberante e apresentar-se também em locais atípicos.1

d. Aspergilose

É a segunda infecção fúngica oportunística mais frequente em imunossuprimidos. A espécie mais comum é o Aspegillus fumigatus, mas o Aspegillus flavus é o mais encontrado nas lesões cutâneas primárias. As infecções cutâneas primárias ocorrem em torno do orifício de cateteres ou incisões.² Manifestam-se como celulites, pápulas ou placas eritematosas, exantemas máculo-papulosos similares aos causados por drogas, ou lesões pustulosas e necróticas de difícil diagnóstico diferencial.^{1,10}

e. Criptococose

Ocorre, em geral, após o 6° mês do transplante. Cerca de 10% dos pacientes têm formas disseminadas da doença com lesões cutâneas morfologicamente muito variáveis, como pápulas, pústulas, placas, paniculites, áreas edematosas, abscessos e ulcerações. 10,11

d. Histoplasmose

A infecção cutânea pelo Histoplasma capsulatum é comum nos transplantados e provoca lesões diversas como ulcerações, pústulas, pápulas, nódulos, vegetações, púrpuras, paniculites e abscessos. As formas tegumentares mais frequentes ocorrem em mucosas como ulcerações na boca, língua e faringe. Quando a infecção é generalizada, o eritema nodoso é comum.^{10,11}

e. Feohifomicose

Determina lesões nódulo-císticas inflamatórias em áreas expostas, com freqüência após trauma local com retenção de corpo estranho. Quando há comprometimento sistêmico ele é predominantemente neurológico.10,11

Infecções Virais

a. Infecções herpéticas: o Herpesvirus hominis (HV) tem tendência à maior ativação e replicação em pacientes com imunossupressão iatrogênica. Por consequência, as lesões são mais graves e extensas e o tempo de evolução e cura é mais demorado. É comum ocorrer ulceração, necrose e os surtos serem subentrantes.1 Conforme

Alterações Dermatológicas em Transplantados 275

literatura, 4,8% das crianças transplantadas renais apresentaram episódios de herpes simples e 2,8%, de herpes zoster.² Normalmente, as lesões são muito dolorosas e, no caso do Herpes zoster, há maior tendência à nevralgia pós-herpética.^{1,2} No transplantado renal apresentado, evidenciou-se um zoster generalizado.(fig.1).

b. Infecções pelo Vírus Papiloma Humano (HPV)

Caracteriza-se pela maior extensão e persistência das lesões em relação aos imunocompetentes. A ocorrência de verruga vulgar é comum chegando a 53% de acometimento.^{1,2}

c. Molusco contagioso

Aproximadamente 7% dos transplantados pediátricos apresentam lesões de molusco contagioso.² As manifestações clínicas são típicas, porém são mais numerosas e freqüentes em locais atípicos como na face e genitais.^{2,1}

d. Citomegalovirose (CMV)

É a virose oportunística mais freqüente nos transplantados (10 a 20%).² Cerca de 80% das infecções ocorrem após a 2ª semana do transplante. As lesões variam desde exantemas e máculas isoladas até petéquias e ulcerações, principalmente nas mucosas.^{1,2} O prognóstico dos pacientes com CMV cutânea é ruim, pois quase sempre há envolvimento sistêmico.¹³

Infecções Bacterianas

a. Bactérias Gram-positivas

As infecções bacterianas mais encontradas nos transplantados são as estrepto e estafilococcias. Elas tendem a ter maior gravidade e apresentar quadros atípicos como celulites por estreptococos apenas com edema e foliculites somente com crostas. 1.2

b. Bactérias Gram-negativas

A *Pseudomonas* é o patógeno com maior potencial de produzir infecções graves.^{1,2} As septicemias estão associadas, em 10% dos casos, com lesões cutâneas e o ectima gangrenoso é a expressão mais clássica.¹ Outras manifestações são: as vesículas, foliculites, nódulos subcutâneos, celulite, petéquias e púrpuras.¹³

c. Micobacterioses

São representadas mais comumente pelo complexo *Mycobacterium avium intracellulare*.^{10,13} As lesões variam podendo localizar-se na pele e subcutâneo através de pápulas, nódulos, lesões úlcero-crostosas e verrucosas.^{1,2}

Infecções Parasitárias

São encontrados casos típicos de escabiose e pediculose nos transplantados, porém com expressões mais exuberantes. A escabiose crostosa é mais freqüente nos transplantados devido à imunossupressão e caracteriza-se por lesões espessas e crostosas, placas cinzas ou amareladas em localizações típicas da escabiose ou disseminadas. Possui grande infecciosidade e o prurido é variável.^{1,13}

5) Tumores cutâneos

Indivíduos imunossuprimidos, particularmente os transplantados, desenvolvem tumores cutâneos benignos e malignos com maior frequência do que a população normal. Há um aumento de até 40% de lesões benignas e pré-malignas. 14,15 O tumor maligno que mais acomete as crianças transplantadas é o linfoma (50% dos tumores), seguido pelas neoplasias cutâneas (20%). 1,15 O câncer de pele mais comum nos transplantados pediátricos é o carcinoma epidermóide (73,5% dos tumores), seguido pelo melanoma (15% dos tumores e 5,5 vezes mais frequente do que na população em geral). 14,15 Em estudo comparativo sobre a incidência de tumores cutâneos malignos entre transplantados e imunocompetentes, a incidência de tumores foi de 43% versus 4%, respectivamente. Entre os fatores envolvidos na predisposição aumentada às neoplasia cutâneas estão: a radiação ultravioleta, imunossupressores e seu efeito cumulativo, fototipos baixos, exposições solares agudas durante a infância e tempo de residência em climas quentes antes do transplante. A formação precoce de tumores é favorecida por vários mecanismos. Entre eles estão a diminuição da vigilância imunológica, o efeito de vírus oncogênicos como algumas cepas do HPV e o uso cada vez maior de drogas como a ciclosporina, tacrolimus e azatioprina que, sabidamente, aumentam a chance de neoplasias por ação autônoma.¹⁴ O aparecimento de tumores depende do tempo de imunossupressão e a maioria deles ocorrem ao redor dos 10 anos pós-transplante. As neoplasias tendem a desenvolver-se mais precocemente e com expressão mais agressiva do que nos indivíduos imunocompetentes, podendo levar a um aumento de 5 a 8% na mortalidade dos transplantados.14,15

SUMMARY

Introduction: Organ transplant is an example of the great progression achieved by the current medicine, along with its benefits and problems concerning to this advance. Many of these consequences have important cutaneous manifestations which should be known and studied. **Methods:** The authors present three clinical cases of pediatric transplant - bone marrow, liver and kidney – with its dermatological manifestations observed within the first six months post transplant. Further, a review of the literature on dermatological manifestations in pediatric transplant is carried through. **Conclusions:** Face to the increasing number of transplant patients and their life perspectives, a large number of cutaneous diseases in this group is found. Controversially, there is a little literary subsidy concerning dermatological manifestations in pediatric transplant. For this reason, we should have better knowledge of the great variety of disorders to provide an adequate prevention and therapeutic guidance to the pediatric transplant patient.

Key words: Skin, Transplant, Children, Drugs eruption, Skin cancer, Graft-versus-host-disease, Infections.

- 1. Blauvelt A. Mucocutaneous manifestation of the non-HIV-infected imunossupressed host. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), 6a ed, Dermatology in General Medicine, New York: McGraw-Hill 2003: 1152-64.
- Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Cambazard F, Claudy A. Skin diseases in children with organ transplants. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 932-9.
- Rose BD. Up to Date version 12.2 CD Room. 2004 [online] http://uptodate.com
- Litt JZ. Drug Eruption Reference Manual. New York: The Partenon Publishing Group, 2001: 441p.
- Armitage JO. Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994; 330: 827-38.
- Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. Eur J Cancer Care 2002; 11: 33-43.
- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemoterapy. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 367-98.
- Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. J Am Dermatol 1998; 38: 369-92.

- Horn TD. Graft versus host disease In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) 6a ed, Dermatology in General Medicine, New York (USA): McGraw-Hill 2003: 1144-52.
- 10. Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes Baviinck JN. Skin infections in renal transplant recipients. Clin Transplant 2001; 15: 32-8
- 11. Marques S. Micoses em imunodeprimidos. In. Zaitz C. Compêndio de micologia médica. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1998: 325-46.
- 12. Vettorato G, Carvalho AVE, Lecompte SM, Trez EG, Garcia VD, Keitel E. Freqüência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. An Bras Dermatol 2003; 78: 283-8.
- 13. Snydman DR. Infection in solid organ transplantation. Transpl Inf Dis 1999; 1: 21-28.
- Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P e Claudy A. Skin Cancer following Pediatric Organ Transplantation. Dermatol Surg 2004:30:616-21.
- 15. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancer after organ transplantation. N Engl J Med 2003; 348: 1681-91.

Normas de Publicação 277

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387, órgão oficial da ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, destina-se à publicação de artigos da área de transplante e especialidades afins, escritos em português, inglês ou espanhol.

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem às "Instruções aos Autores" e estiverem de acordo com a política Editorial da Revista, após aprovação pelo Conselho Editorial, serão encaminhados para análise e avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para as modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Somente após aprovação final dos editores e revisores, os trabalhos serão encaminhados para publicação. Serão aceitos Artigos Originais, Artigos de Revisão, Apresentação de Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Ciências Básicas Aplicadas aos Transplantes, Opinião Técnica, Prós e Contras, Imagem em Transplante e Literatura Médica e Transplantes.

ARTIGOS ORIGINAIS

São trabalhos destinados à divulgação de resultados da pesquisa científica. Devem ser originais e inéditos. Sua estrutura deverá conter os seguintes itens: Resumo, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências e Abstract. Devem ter, no máximo, 35 referências.

ARTIGOS DE REVISÃO

Constituem da avaliação crítica e sistemática da literatura sobre um assunto específico, podendo ser: Revisão Acadêmica, Revisão de Casos, Revisões Sistemáticas, etc. O texto deve esclarecer os procedimentos adotados na revisão, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e ou recomendações e ter, no máximo, 50 referências.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Relata casos de uma determinada doença, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc... incluindo breve revisão da literatura, com 15 referências, no máximo.

CARTAS AO EDITOR

Tem por objetivo discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Devem ter, no máximo, três laudas e cinco referências.

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

Artigos de revisão sobre temas de ciência básica, cujo conhecimento tem repercussão clínica relevante para Transplantes. Devem ter, no máximo, dez laudas e 15 referências e serão feitas apenas a convite do JBT.

OPINIÃO TÉCNICA

Destina-se a publicar uma resposta a uma pergunta de cunho prático através de opinião de um especialista (Quem? Quando? Como? Onde? Por quê?). Devem ter, no máximo, seis laudas e apresentarem três referências.

PRÓS E CONTRAS

Frente a uma questão, dois autores serão escolhidos pela editoria do JBT, para discutirem os aspectos positivos e os negativos de um assunto controvertido. São dois autores, um escrevendo a favor e o outro contra uma determinada proposição. Cada autor deve escrever no máximo três laudas e cinco referências.

IMAGEM EM TRANSPLANTE

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, de, no máximo, 15 linhas e três referências.

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja importante para o conhecimento do médico transplantador, poderá ser revisado, e o resumo do trabalho original será publicado, seguido de um pequeno resumo comentado ressaltando sua importância. O resumo deve ter até duas laudas e apresentar a referência completa do trabalho. Autores serão convidados para esse tipo de publicação, mas poderão ser considerados para publicação no JBT trabalhos enviados sem convites quando considerados relevantes pelos editores.

As normas que se seguem, devem ser obedecidas para todos os tipos de trabalhos e foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126;36-47, e atualizado em outubro de 2001. Disponível no endereço eletrônico: http://www.icmje.org

Obs.: Uma lauda = 2.800 toques (incluindo espaços), formato Word for Windows, A4, cp.12, espaço 1,5.

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

Requisitos técnicos

- a) O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando cada seção em uma nova página, na seqüência: página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas. Se impresso, deverão ser enviadas duas cópias, em papel tamanho ISO A4 (210x297mm), mais uma cópia digital (disquete ou CD-ROM)
- b) Permissão à ABTO para reprodução do material;
- c) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- d) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico, contendo assinatura de todos os autores.
- e) Conflitos de interesse de cada autor.

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada por e-mail ou, se impresso, em duas vias, com cópia em disquete 3½ ou em CD-ROM. Os originais não serão devolvidos.

Somente o JBT-Jornal Brasileiro de Transplantes poderá autorizar a reprodução em outro periódico, dos artigos nele contidos.

O Corpo Editorial poderá aceitar a publicação de trabalhos de outra natureza ou escritos em outra língua.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- b) Nome completo de cada autor, com o seu grau acadêmico e afiliação institucional;
- c) Nome do departamento e instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído;
- d) Nome, endereço completo, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência;
- e) fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 250 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo destacar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações. Abreviaturas devem ser evitadas. Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo 5 e no máximo 10 descritores (keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: http://decs.bvs.br. Os resumos em português e inglês deverão estar em páginas separadas.

TEXTO

Iniciando em nova página, o texto deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho. A citação dos autores no texto deverá ser numérica e seqüencial, utilizando algarismos arábicos, sobrescritos, após a pontuação e sem parênteses. Os nomes dos autores não deverão ser citados no texto; apenas a indicação numérica e següencial, correspondente à referência.

AGRADECIMENTOS

Após o texto, em nova página, indicar os agradecimentos às pessoas ou instituições que prestaram colaboração intelectual, auxílio técnico e ou de fomento, e que não figuraram como autor.

REFERÊNCIAS

Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/linkout/journals/jourlists.cgi?typeid=1&t ype=journals&operation=Show

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Lê Moine O, et al. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. Transplantation 2003; 75:902-4.

Papini H, Santana R, Ajzen, H, Ramos, OL, Pestana, JOM. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. J Bras Nefrol 1996;18:356-68.

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

Raia S, Massarollo PCP, Baia CESB, Fernandes AONG, Lallee MP, Bittencourt P et al. Transplante de fígado "repique": receptores que também são doadores [resumo]. JBT J Bras Transpl 1998;1:222.

LIVROS

Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu: 2001.

CAPÍTULOS DE LIVROS

Raia S, Massarollo PCB. Doação de órgãos. In: Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1113-20.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whitington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1°.World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

Couto WJ, Transplante cardíaco e infecção [tese]. São Paulo:Universidade Federal de São Paulo: 2000.

Pestana JOM. Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

Matsuyama M, Yoshimura R, Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Kadotani Y, et al. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia reperfusion injury. Transplantation [serial online] 2003 [cited 2003 Aug 25];76:786-91. Available from: URL: http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi.

Obs: Dados não publicados, comunicações pessoais, deverão constar apenas em "notas de rodapé". Trabalhos enviados para a revista devem ser citados como trabalhos no "prelo", desde que tenham sido aceitos para publicação. Deverão constar na lista de Referências, com a informação: [no prelo] no final da referência, ou [in press] se a referência for internacional.

TABELAS, FIGURAS, LEGENDAS E ABREVIATURAS

Devem ser confeccionadas com espaço duplo. A numeração deve ser seqüencial em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Não devem conter linhas verticais. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado. Somente duas tabelas deverão ser enviadas.

Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações)

As figuras devem ser apresentadas em papel brilhante, tamanho não superior a 203 x 254 mm, contendo no verso, em uma etiqueta, sua numeração, conforme citada no manuscrito e uma seta indicando sua posição. Quando gravadas em disquete ou CD-ROM, deverão estar no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi. Somente duas figuras, em preto e branco, deverão ser enviadas para publicação. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada.

Imprimir as legendas para as ilustrações usando espaço duplo, uma em cada página separada. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada ilustração e na ordem que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título e no resumo.

ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados para: e-mail: abto@abto.org.br ou

Jornal Brasileiro de Transplantes - JBT A/C Dr. Mário Abbud Filho Av. Paulista, 2001, 17º andar - Cj. 1704/1707 CEP 01311-300 - São Paulo - SP Telefax.: (11) 3283-1753