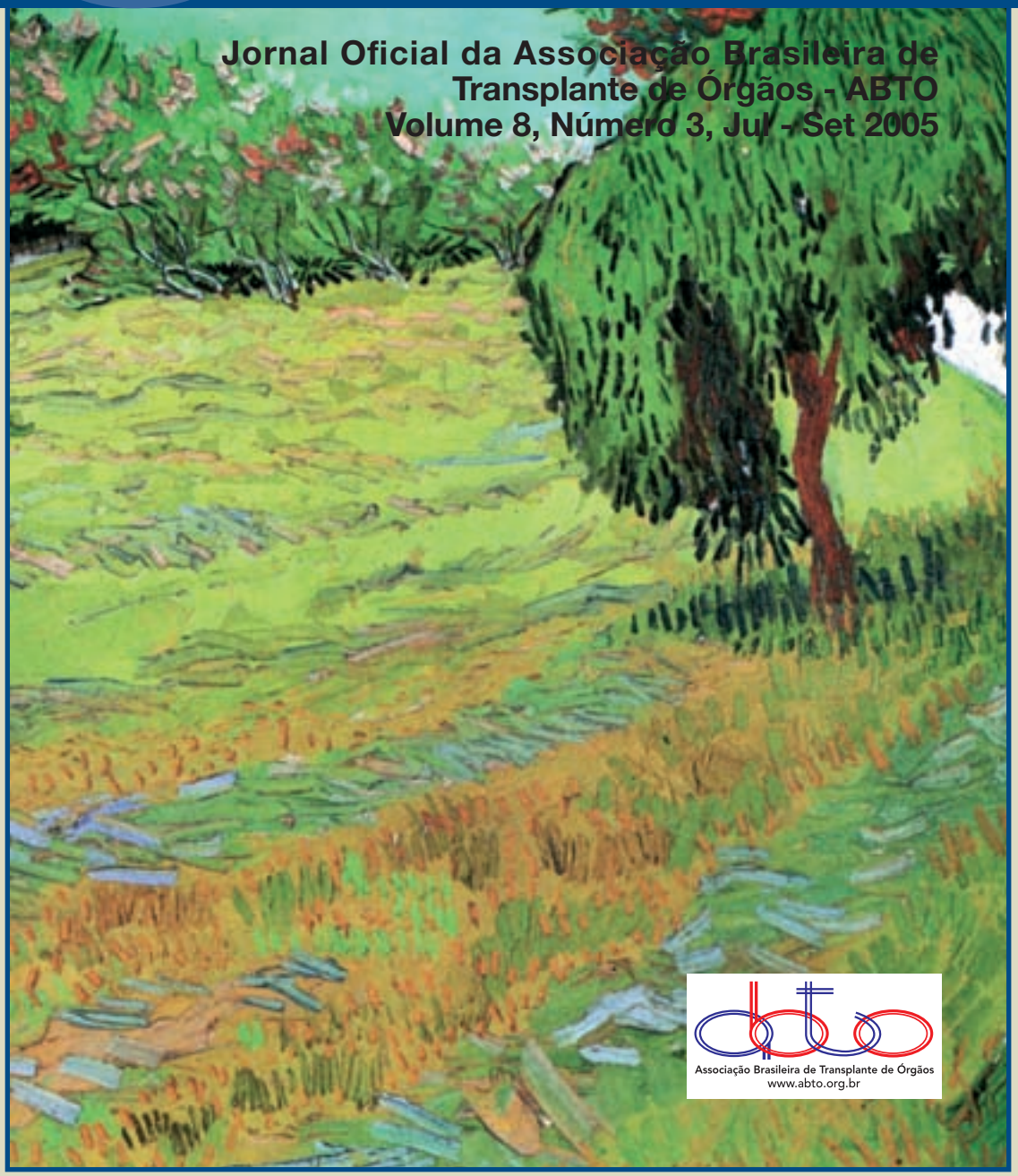
ISSN 1678-3387

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 8, Número 3, Jul - Set 2005



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
www.abto.org.br

JBT - Jornal Brasileiro de Transplante - Jul - Set 2005

Vol. 8, Num. 3, pag. 353-416

Qualidade Reconhecida em todo o Brasil.

Reg. MS
1.3794.0083.001-3

Publicidade voltada para a Classe Médica

1º Genérico de Micofenolato Mofetil

* Segurança e eficácia clínica
* Presente nos maiores hospitais do país
* Garante aos pacientes maior acesso ao tratamento
* Estudos de bioequivalência e biodisponibilidade.

Micofenolato Mofetil Genérico - FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: Comprimidos revestidos de 500 mg. Caixa com 5 blisters de 10 comprimidos. INDICAÇÕES: MICOFENOLATO MOFETIL está indicado na profilaxia da rejeição de órgãos e para o tratamento de rejeição refratária de órgãos em pacientes que receberam transplante renal alogênico. MICOFENOLATO MOFETIL deve ser usado concomitantemente com ciclosporina e corticosteróides. CONTRA-INDICAÇÕES: MICOFENOLATO MOFETIL ESTÁ CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO MICOFENOLATO MOFETIL OU ÁCIDO MICOFENÓLICO. PRECAUÇÕES: PACIENTES QUE RECEBEM MICOFENOLATO MOFETIL COMO PARTE DE UM REGIME IMUNOSSUPRESSIVO TEM MAIS RISCO DE DESENVOLVEREM LINFOMAS E OUTRAS MALIGNIDADES, PARTICULARMENTE DA PELE. O USO PARECE ESTAR MAIS RELACIONADO À INTENSIDADE E DURAÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO DO QUE AO USO DE UM AGENTE ESPECÍFICO. EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS RECEBENDO MICOFENOLATO MOFETIL, JUNTAMENTE COM OUTROS AGENTES IMUNOSSUPRESSORES, DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA OU LINFOMA SE DESENVOLVERAM EM APROXIMADAMENTE 1% A 2,6%, RESPECTIVAMENTE DOS PACIENTES. EM PACIENTES COM RISCO AUMENTADO DE CÂNCER DE PELE, A EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR E À LUZ UV DEVE SER LIMITADA. POUPAS DE PROTEÇÃO E PROTETOR SOLAR COM ALTO FATOR DE PROTEÇÃO DEVERÃO SER UTILIZADOS. OS PACIENTES QUE ESTÃO RECEBENDO MICOFENOLATO MOFETIL DEVEM SER AVISADOS A RELATAR IMEDIATAMENTE QUALQUER EVIDÊNCIA DE INFECÇÃO, EQUIMOSES INESPERADAS, SANGRAMENTO OU QUALQUER OUTRA MANIFESTAÇÃO DA DEPRESSÃO DA MEDULA ÓSSEA. NA OCORRÊNCIA DE NEUTROPENIA, MENOS DE 1000 CÉLULAS/mL, DEVE-SE REDUZIR A POSOLOGIA OU SUSPENDER. O USO DE MICOFENOLATO. PACIENTES EM TRATAMENTO COM MICOFENOLATO MOFETIL DEVEM REALIZAR HEMOGRAMA COMPLETO SEMANALMENTE DURANTE O PRIMEIRO MÊS, QUINZENALMENTE NO SEGUNDO E TERCEIRO MESES, E POSTERIORMENTE MENSALMENTE AO LONGO DO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO. COMO MICOFENOLATO MOFETIL ESTÁ ASSOCIADO COM AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS DO SISTEMA DIGESTIVO, INCLUINDO CASOS POUCO FREQÜENTES DE ULCERAÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL, HEMORRAGIA E PERFURAÇÃO, ELE DEVE SER ADMINISTRADO COM CUIDADO EM PACIENTES COM DOENÇAS ATIVAS DO SISTEMA DIGESTIVO. EM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO RENAL DEVE-SE AVALIAR O RISCO/BENEFÍCIO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DO MICOFENOLATO MOFETIL. APESAR DE NÃO EXISTIREM ESTUDOS ADEQUADOS E BEM CONTROLADOS, MICOFENOLATO MOFETIL DEVE SER USADO EM MULHERES GRÁVIDAS SOMENTE SE OS BENEFÍCIOS SUPERAREM OS RISCOS POTENCIAIS PARA O FETO. NÃO SE RECOMENDA INICIAR A TERAPIA COM MICOFENOLATO MOFETIL ATÉ QUE SE OBTENHA CONFIRMAÇÃO DE TESTE NEGATIVO DE GRAVIDEZ. CONTRACEPÇÃO EFETIVA DEVE SER REALIZADA ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM MICOFENOLATO MOFETIL, DURANTE O TRATAMENTO E ATÉ 6 SEMANAS APÓS O TÉRMINO DO USO DE MICOFENOLATO MOFETIL. VISTO QUE MUITAS DROGAS SÃO EXCRETADAS NO LEITE MATERNO E DEVIDO AO RISCO POTENCIAL DE REAÇÃO ADVERSA PELO MICOFENOLATO MOFETIL EM CRIANÇAS NA FASE DE AMAMENTAÇÃO, DEVE-SE DECIDIR PELA DESCONTINUAÇÃO DA AMAMENTAÇÃO OU DA MEDICAÇÃO, LEVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO A IMPORTÂNCIA DA DROGA PARA A MÃE. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O USO CONCOMITANTE DE OUTROS IMUNOMODULADORES (GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA, AZATIOPRINA, CLORAMBUCILA, CORTICOSTERÓIDES, GLICOCORTICOIDES, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, MERCAPTOPURINA, MURONOMAB-CD3) AUMENTA O DESENVOLVIMENTO DE LINFOMAS E DE OUTRAS DOENÇAS MALIGNAS EPIDÊMICAS OU AUMENTA A SUSCEPTIBILIDADE DE INFECÇÕES. A ABSORÇÃO DE MICOFENOLATO MOFETIL FOI DIMINUÍDA QUANDO ADMINISTRADO COM ANTIÁCIDO. MICOFENOLATO MOFETIL PODE AFETAR ADVERSAMENTE A EFICÁCIA DO CONTRACEPTIVO ORAL. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: A dose inicial recomendada é de 1 g duas vezes ao dia nas 72 horas após a cirurgia de transplante, associado com ciclosporina e corticosteróides. Para o tratamento da rejeição refratária a dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia foi usada, em estudos clínicos, para o tratamento inicial e como dose de manutenção. Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m²) fora do período imediatamente após o transplante, doses maiores que 1 g administradas duas vezes ao dia devem ser evitadas. Esses pacientes devem também ser cuidadosamente observados. Não se faz necessário ajuste de dose em pacientes com retardo da função do órgão transplantado. SUPERDOSAGEM: Não se tem experiência com superdosagem de MICOFENOLATO MOFETIL em humanos. O MPA não pode ser removido por hemodiálise. Entretanto, em concentrações plasmáticas elevadas (> 100 µg/mL) pequenas porções de MPAG são removidas. Os sequestrantes do ácido biliar, tal como a colestiramina, podem remover o MPA aumentando a excreção da droga. Reg. M.S. Nº. 1.3794.0083.001-3 - Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante solicitação ao Dpto. Médico da Cellofarm. Medicamento de venda sob prescrição médica.

Cellofarm Ltda.
Escritório: Av. das Américas, 8445 - Sala 803
Barra da Tijuca - Rio de Janeiro, RJ
Cep: 22793-080 Tel: (21) 2105-6305
Fábrica: Rodovia BR 101, Km 271 - Contorno de Vitória
Carapina - Serra, ES. Cep: 29160-970 Tel: (27)2121-9255

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800-262395

CELLOFARM
Farmacêutica
Adicionando vida em nossas vidas.

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.3, p. 353-416, jul/set 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
Edna Frasson de Souza Montero
Elcio H. Sato
Érika Bevilaqua Rangel
Euler Pace Lasmar
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin
Irene de Lourdes Noronha
João Eduardo Nicoluzzi
Jorge M. Neumann
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 - Elias 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

ISSN 1678-3387

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.3, p. 353-416, jul/set 2005

Diretoria (Biênio 2006 - 2007)

Presidenta Maria Cristina Ribeiro de Castro
Vice-Presidente Jorge Milton Neumann
Secretário Paulo Celso Bosco Massarolo
2º Secretário Rafael de Aguiar Barbosa
Tesoureiro Cláudio Santiago Melaragno
2º Tesoureiro José 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
Vincent Van Gogh – 1853-1890 – Netherlands Sunny Lawn in a Public Park

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 XXXXXXXXXXXXXXXX

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

Todos os direitos em língua portuguesa reservados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO.
É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização expressa desta associação.

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.3, p. 353-416, jul/set 2005

SUMÁRIO

EDITORIAL

Prova cruzada pela técnica por citometria de fluxo: um exemplo de dilema do tipo custo X benefício 359
Mario Abbud Filho

ARTIGOS ORIGINAIS

Complicações vasculares nos pacientes adultos submetidos a transplante renal intervivos no Serviço de Urologia da Santa Casa de São Paulo (101 casos).....361
Luiz Renato Montez Guidoni, Fernando Korkes, Roni De Carvalho Fernandes, Marjo Cardenuto Perez, Augusto Modesto, Álvaro Bosco, Gunther Krahembul

Relevância clínica de baixos títulos de aloanticorpos preformados detectados em prova cruzada somente por citometria de fluxo no pré-transpante renal.....364
Michelon T, Schroeder R, Fagundes I, Canabarro R, Sporleder H, Rodrigues H, Silveira J, Montagner J, Garcia V, Keitel E, Neumann J, Graudenz M

Efeito da rapamicina sobre a apoptose em cultura de linfócitos humanos periféricos.....372
Taísa Aozani Prochnow, Virna Nowotny Carpio, Esther Cristina Aquino Dias, Roberto Ceratti Manfro, Luiz Felipe Santos Gonçalves

Efeitos dos filtros higroscópico no clearance do muco e barreira de bactérias em pacientes com doença hepática 376
Eliane Maria Carvalho Silva, Maria Rita Montenegro Isern, Paulo C. B. Massarollo, Paulo Hilário Nascimento Saldiva, Sérgio Mies & Geraldo Lorenzi-Filho

Perfil dos pacientes candidatos à lista de transplante renal doador falecido em um grande centro de terapia renal substitutiva no Brasil 384
André Barreto Pereira, Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Milton Soares Campos Neto, Gustavo Mário Capanema Silva

ARTIGO REVISÃO

Otimização do uso dos enxertos pancreáticos 390
Paolo Rogério de Oliveira Salvalaggio, Marcelo Perosa e José Maria Figueiró

RELATO DE CASO

Conversão de drenagem entérica para vesical por fístula duodenal após transplante de pâncreas 396
Tércio Genzini, Giovanni Scala Marchini, Fábio César Miranda Torricelli, Fábio Crescentini, Marcelo Perosa de Miranda

Carcinoma de células renais em rim transplantado: relato de caso e revisão da literatura.....401
Fernando Korkes, Luiz Renato Montez Guidoni, Alvaro Alexandre Dias Bosco, Roni de Carvalho Fernandes, Marília Germanos de Castro, Moacyr Fucs, Marjo Deninson Cardenuto Perez

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.3, p. 353-416, jul/set 2005

SUMÁRIO

OPINIÃO TÉCNICA

A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem em transplantes de órgãos e tecidos 404
Karina Dal Sasso, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira e Cristina Maria Galvão

Proposta para implantação do programa de transplantes intestinais no Brasil 407
Alexandre Bakonyl Neto

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.3, p. 353-416, jul/set 2005

EDITORIAL

Prova cruzada pela técnica por citometria de fluxo: um exemplo de dilema do tipo custo X benefício

Desde 1969, época de sua introdução na prática clínica dos transplantes, a técnica de citotoxicidade dependente de complemento (CDC) tem sido utilizada como o principal teste para detecção de anticorpos pré-formados contra os antígenos HLA e prevenção da rejeição hiperaguda do transplante renal.[1]

Outras técnicas foram posteriormente desenvolvidas para essa finalidade, entre elas a prova cruzada feita pela técnica da citometria de fluxo (PCCF), descrita em 1983, com maior sensibilidade que a CDC.[2]

Entretanto, a relevância clínica dos anticorpos do tipo IgG detectados pela PCCF, mas não pela CDC, ainda não está bem definida. É possível que baixos títulos desses anticorpos aumentem o risco de perda precoce do enxerto, especialmente em receptores hipersensibilizados e retransplantes.[3]

Neste número do JBT, *Michelon e cols* apresentam os resultados de um estudo onde 157 receptores de transplante renal (RTx) foram avaliados para presença de anticorpos pré-formados anti-HLA pela técnica de CDC e também pela PCCF. Os autores mostraram que 48% dos RTx com CDC negativa apresentavam PCCF positiva, demonstrando assim baixos títulos de anticorpos não detectados pelo teste convencional. Esse elevado percentual de resultados falso-negativos, embora preocupante à primeira vista, não causaram impacto negativo nos desfechos imunológicos e clínicos avaliados pelos autores.

Embora sem significância estatística, é interessante notar que, quando os resultados foram analisados conforme a positividade ou não da PCCF, aplicado às subpopulações linfocitárias, RTx com PCCF positiva somente para linfócitos B apresentaram tendência a piores desfechos clínicos quando comparados a PCCF para linfócitos T ou T e B. A relevância da prova cruzada com linfócitos B positiva têm sido motivo de debate entre os centros transplantadores com relação ao seu significado para predizer a perda do enxerto e os resultados de Michelon e cols adicionam ainda mais controvérsia ao assunto. Certamente, o seguimento em longo prazo desses RTx poderá trazer mais esclarecimentos sobre a relevância da PCCF com linfócitos B.

Embora com uma série reduzida de pacientes hipersensibilizados (PRA+) os autores do presente trabalho observaram maior freqüência de enxertos nunca funcionantes, níveis de creatinina sérica mais elevados e mais óbitos no final do 1o ano de transplante quando a PCCF foi positiva. Entretanto, os próprios autores reconhecem que o estudo não permitiu estabelecer relação causal entre PCCF+ e PRA+, e essa associação permitiu apenas a identificação de RTx com maior risco clínico e imunológico. Algumas variáveis importantes que enriqueceriam ainda mais o trabalho, tais como concomitante análise do soro histórico do paciente pela PCCF e a freqüência de rejeição grave tratada com OKT3 na série estudada, não foram relatadas pelos autores.

Sem dúvida, a proposta de utilização da PCCF em pacientes hipersensibilizados é coerente e lógica, pois as vantagens desse teste são múltiplas: -detecção de antígenos HLA classe I e II; 2-detecção de outros anticorpos além daqueles contra HLA; 3-identificação de isotipos de imunoglobulinas que não fixam complemento; 4-dispensa a separação das subpopulações linfocitárias; 5-descarta a subjetividade da avaliação visual existente no teste CDC. Por outro lado, contrariamente ao teste realizado por CDC, a PCCF não é um teste para analisar função linfocitária, medindo apenas a ligação do anticorpo específico ao seu alvo. O fato de ligar-se ao alvo não necessariamente implica na ocorrência de citotoxicidade e conseqüentemente, a presença desses anticorpos detectados pela PCCF, não tem obrigatoriamente significado patológico.[4]

Essa falha na capacidade de discriminar a relevância clínica da PCCF positiva tem motivado questionamentos sobre a especificidade do teste para avaliar a compatibilidade pré-Tx do doador-receptor. Em virtude disso, foram desenvolvidas novas técnicas para identificação e purificação dos anticorpos específicos contra os antígenos HLA, protocolos de remoção dos receptores Fc, e ainda de depuração prévia dos complexos imunológicos que poderiam ligar-se de forma inespecífica aos linfócitos do doador.[5]

A pergunta que inevitavelmente surge é o porquê do não uso rotineiro da PCCF no lugar da prova cruzada por CDC.

Como a PCCF parece ser um refinamento da técnica de investigação de anticorpos e conseqüentemente, determinação do risco imunológico do receptor, várias perguntas ainda existem para serem respondidas: Alguns anticorpos específicos dirigidos contra o doador são clinicamente mais relevantes do que outros? O título de anticorpos afeta o desfecho clínico do enxerto? Será que alguns anticorpos anti-HLA poderiam desencadear sinais benéficos para a sobrevida do enxerto em vez de destruir seus alvos? A expressão de antígenos considerados relevantes nas células alvos dos anticorpos pode ser variável entre os diferentes receptores? Essas questões infelizmente ainda não puderam ser respondidas pela PCCF.

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.3, p. 353-416, jul/set 2005

Tratando-se de um procedimento de alto custo para a realidade brasileira, que ainda necessita de implementação tecnológica para torná-la um método com maior credibilidade,w é inevitável questionar o custo - benefício do da PCCF.

É evidente que, se tratando de progresso tecnológico incorporado através de um método científico, não poderemos privar os pacientes necessitados de seus benefícios imediatos, mas é também nosso dever avaliar seu custo para a sociedade brasileira.

Dessa forma, uma proposta sensata seria a capacitação de alguns centros regionais para a introdução rotineira do teste, pagamento justo pelo método e direcionamento dos potenciais candidatos, considerados como de risco imunológico elevado, para serem submetidos à PCCF.

Como a matemática aplicada à biologia da vida pode ter conseqüências trágicas, é crucial que esses centros realizem estudos prospectivos dos resultados clínicos, obtidos em prazo longo e, paralelamente, seja desenvolvida análise econômica sobre o método proposto. Até que esses objetivos sejam alcançados teremos que conviver com o inconfortável dilema do custo-benefício que a PCCF nos apresenta.

MARIO ABBUD FILHO
Editor chefe do JBT

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harmer AW. Utilization of crossmatch techniques for renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertert 1998; 7:687.
2. Garavoy MR, Rheinschmidt MA, Bigos M. et al. Flow cytomerty analysis: a high technology crossmatch technique facilitating transplantattion. Transplant Proc 1983; 15:1939.
3. Scornik JC, ClappW, Patton PR et al. Outcome of kideny transplantationin patients known to be flow cytometry crossmatch positive. Transplantation 2001; 71(8): 1098.
4. Cai J & Terasaki PI. Incidence and role of antibody in graft injury: how can it best be monitored. Transplant Rev 2004;18 (4);192.
5. Gebel HM & Bray RA. Laboratory assessment of HLA antibodies circa 2006: making sense of sensitivity. Tranplant Rev 2006; 20:189.

COMPLICAÇÕES VASCULARES NOS PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL INTERVIVOS NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO (101 CASOS)

Vascular complications after living donor renal transplantation at Santa Casa de Misericórdia São Paulo (101 cases)

Luiz Renato Montez Guidoni[1], Fernando Korkes[1], Roni De Carvalho Fernandes[2], Marjo Cardenuto Perez[3], Augusto Modesto[4], Álvaro Bosco[5], Gunther Krahembul[6]

RESUMO

Introdução: O receptor de um transplante renal é mais suscetível a complicações cirúrgicas, se comparado a uma cirurgia convencional. Dentre as complicações cirúrgicas, destacam-se as vasculares. **Objetivo:** Analisar as complicações vasculares dos transplantes renais. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 101 casos de transplante renal intervivos realizados em adultos, na Santa Casa de São Paulo, entre Jun/1977 e Mar/2005. Destes, 60 eram homens e 41, mulheres. **Resultados:** Houve oito casos de complicações vasculares (7,9%), sendo: seis arteriais e duas venosas. Destes pacientes, seis evoluíram com perda da função do enxerto e/ou óbito, dos quais dois foram submetidos a transplantectomia. Houve dois óbitos (1,9%), sendo um após trombose arterial e o outro após rotura da artéria renal." **Conclusão:** As complicações vasculares foram eventos pouco freqüentes em nossa casuística, e, na maioria dos casos, levaram à perda do enxerto ou mesmo a óbito.

Descritores: transplante renal, adulto, intervivos, complicações, vasculares.

Grau acadêmico:

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. Médico Pós Graduando de Urologia da Santa Casa de São Paulo
5. Médico Residente de Cirurgia Geral da Santa Casa de São Paulo
6. Acadêmico da FCM Santa Casa de São Paulo

Instituição:
Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo

Correspondência:
Luiz Renato Montez Guidoni
End: Av. Lacerda Franco 206, Cambuci - São Paulo – SP – CEP 01536000
Email: Guidoni@Medscape.Com
Fax: 55 11 3209 5553.

Recebido em: 30/07/2005 Aceito em: 30/09/2005

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o melhor tratamento para a maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica, superando os processos dialíticos e apresentando menor custo com melhor resultado. O receptor de um transplante renal é particularmente suscetível a complicações cirúrgicas, se comparado a uma cirurgia convencional. Dentre as complicações cirúrgicas, destacam-se as vasculares, em seus diferentes módulos: estenose arterial (a mais comum), trombose arterial e venosa e sangramentos decorrentes de falha técnica ou secundárias à infecção. Outra complicação não freqüente é a ruptura renal, causada principalmente por trombose de veia renal ou rejeição aguda. Essas complicações podem afetar tanto a sobrevida do enxerto quanto a do receptor.[1] As complicações vasculares no período pós-operatório imediato são pouco freqüentes após transplante renal e apresentam conseqüências desastrosas. Em geral, a exploração cirúrgica imediata encontra-se indicada visando a revascularização do enxerto, porém os índices de sucesso são desapontadores.[2]

OBJETIVO

Avaliar as complicações vasculares dos transplantes renais intervivos realizados na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

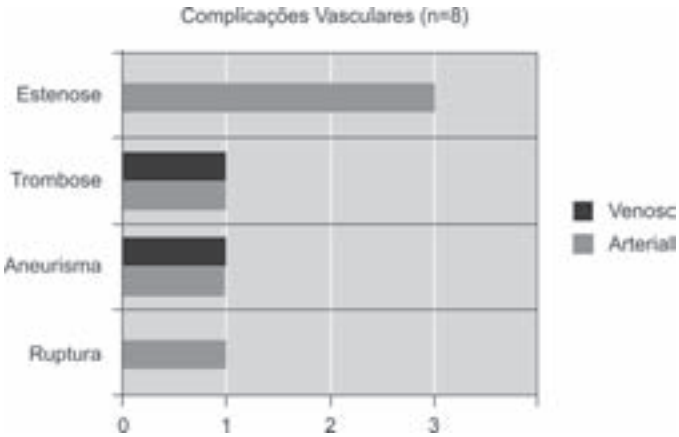
MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo de 101 casos consecutivos de transplantes renais intervivos, realizados em adultos, no serviço de transplante da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, entre junho de 1977 e março de 2005. Do total de pacientes transplantados, 60 eram do sexo masculino e 41 do feminino, com média etária de 36 anos. Os casos que apresentaram complicações vasculares foram analisados individualmente e em relação aos possíveis fatores relacionados.

RESULTADOS

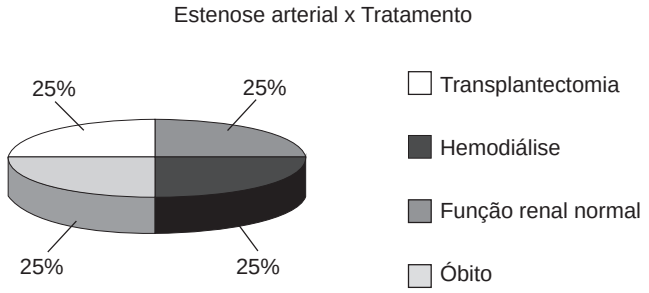
Dos 101 pacientes submetidos a transplante renal intervivos, houve oito casos de complicações vasculares (7,9%). Dos pacientes que apresentaram complicações, sete eram do sexo masculino (87,5%) e um do feminino (12,5%) e a média de idade foi de 34,8 anos. Dos oito casos de complicações vasculares, houve um de trombose venosa (0,9%), um de trombose arterial (0,9%), três de estenose arterial (2,8%), um caso de aneurisma de veia renal (0,9%), um caso de aneurisma de artéria renal (0,9%) e um caso de ruptura de artéria renal devido a infecção (0,9%) (Figura 1). Destes pacientes, seis evoluíram com perda da função do enxerto e/ou óbito, dos quais dois foram submetidos a transplantectomia.

Figura 1 – *Estratificação das complicações*



Dos pacientes com estenose arterial, dois mantiveram função renal normal durante, ao menos, cinco anos, e o terceiro apresentou rejeição crônica e piora da função renal. Os casos de trombose venosa e arterial foram submetidos a transplantectomia. O caso de aneurisma venoso evoluiu com piora da função do enxerto após dois anos e o aneurisma arterial faleceu no segundo mês pós-operatório, após correção cirúrgica com enxerto protético. O caso de deiscência anastomótica arterial foi decorrente de abscesso peri-renal, que também ocasionou óbito, somando entre todos os transplantes, portanto, dois óbitos (1,9%) (Figura 2).

Figura 2 – *Evolução dos pacientes que apresentaram complicações vasculares*



DISCUSSÃO

Trombose vascular, estenose da artéria renal transplantada e eventos hemorrágicos ocorrem desde o advento do transplante renal e podem comprometer a sobrevida do paciente e do enxerto.[1] Muitas dessas complicações são devidas a falhas técnicas ou associadas a torsão ou "kinking" durante a colocação do enxerto.[3]

Nossa taxa de trombose vascular foi de 1,8%, que se encaixa na parte inferior da taxa de 0,8 a 6%, dados estes com transplantes com enxerto de doador falecido, e se encontra acima dos 0,5% da grande seqüência de 1200 transplantes intervivos de um trabalho egípcio, que é um dos poucos na literatura a respeito.[1,4,5] Mas, de qualquer forma, sugere que o transplante intervivos tem melhor resultado técnico.

A estenose da artéria renal, que em nosso serviço foi de 2,8%, ocorre em até 5% dos transplantes, geralmente no local da anastomose.[6] Ela pode ser devida a arteriosclerose, torsão, lesão da intima arterial ou falha técnica.

CONCLUSÃO

As complicações vasculares do transplante renal intervivos em adultos foram eventos pouco freqüentes em nossa casuística e, na maioria dos casos, levaram à perda do enxerto ou mesmo, a óbito.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant subjects are more likely to present surgical complications than any other conventional surgery. Among these, vascular complications are the most outstanding. **Objective:** The aim of this study was to analyze vascular complications and its outcomes in kidney transplant recipients. **Methods:** A retrospective study consisting by 101 adults who underwent living donor renal transplantation at Sao Paulo Santa Casa between 1977 and 2005 (60 male; 41 female) was performed. **Results:** There were 8 cases of vascular complications (7.9%): six of them were arterial and two venousus complications. Six of those patients had lost their graft's function or died and 2 had their kidney graft removed. There were two fatal complications (1.9%): one after arterial

thrombosis, and the remaining after renal artery rupture. **Conclusion:** Vascular complications were uncommon events but led to severe complications with graft dysfunction in almost every case and even fatal outcomes.

Keywords: renal transplantation, adult, living donor, complications, vascular

REFERÊNCIAS

1. Osman, Y; Shokeir, A; Ali-El-Dein, B; Tantawy, M; Wafa, EW.; Shehab El-Dein, AB; et al.: Vascular Complications After Live Donor Renal Transplantation: Study of Risk Factors and Effects on Graft and Patient Survival. J Urol 169: 859-862, 2003.
2. Hobart, MG; Streem, SB; Gill, IS: Renal transplant complications. Urol Clin Nort Am 27:787-798, 2000.
3. Odland, M. D.: Surgical technique/post-transplant surgical complications. Surg Clin North Am, 78: 55, 1998
4. Bakir, N., Sluiter, W. J., Ploeg, R. J., van Son, W. J. and Tegzess, A. M.: Primary renal graft thrombosis. Nephrol Dial Transplant, 11: 140, 1996.
5. Groggel, G. C.: Acute thrombosis of the renal transplant artery: a case report and review of the literature. Clin Nephrol, 36: 42, 1991
6. Jordan, ML; Cook GT; Cardella CJ: Ten-year experience with vascular complication in renal transplantation. J Urol 128:689-692, 1992

RELEVÂNCIA CLÍNICA DE BAIXOS TÍTULOS DE ALOANTICORPOS PREFORMADOS DETECTADOS EM PROVA CRUZADA SOMENTE POR CITOMETRIA DE FLUXO NO PRÉ-TRANSPLANTE RENAL

Clinical relevance of low levels of preformed alloantibodies detected by flow-crossmatch in deceased kidney transplant

Michelon T[1], Schroeder R[2], Fagundes I[3], Canabarro R[3], Sporleder H[3], Rodrigues H[2], Silveira J[2], Montagner J[2], Garcia V[4], Keitel E[5], Neumann J[6], Graudenz M[7].

RESUMO

Objetivo: Avaliar a importância da prova cruzada pré-transplante positiva por citometria de fluxo e identificar subgrupos com potencial benefício para o primeiro ano pós-transplante renal. **Pacientes e Métodos:** Foram estudados 157 transplantes renais realizados após prova cruzada negativa por citotoxicidade contra linfócitos T e B. O soro pré-transplante foi retestado por citometria. Os desfechos clínicos foram: não-função primária (n=14; 8,9%), função retardada (n=107; 68,1%), rejeição aguda (n=68; 43,3%) e perda do enxerto (n=25; 15,9%), óbito (n=16; 10,2%) e sobrevida do enxerto. A função do enxerto foi avaliada pela creatinina. Foram estudados subgrupos: pré-sensibilizados (n=24); diabetes (n=29), rim+pâncreas (n=22), doador limítrofe (n=55), hipersensibilizados (n=8) e re-transplantes (n=8). Foram empregados testes do Qui Quadrado ou exato de Fisher, t Student e Kaplan Meier. Para análises bivariadas considerou-se P<0,05 e para interações (Cochran-Mantel-Haentzel) P<0,10. **Resultados:** Houve 30% (n=47) de citotoxicidade negativa contra linfócitos T e 36% (n=56) contra B que eram positivas na citometria. As características gerais e eventos clínicos pós-transplante foram semelhantes entre os pacientes citometria negativa e positiva. Pacientes pré-sensibilizados com citometria positiva tiveram creatinina superior (2,0+0,7 x 1,3+0,3 mg/dl; P=0,020) e menor sobrevida do enxerto (80% x 43%; P=0,074) em um ano comparados aos pré-sensibilizados com citometria negativa. A interação pré-sensibilização e citometria positiva foi significativa para perda do enxerto (OR=9,1; P=0,098) e óbito (OR=12,1; P=0,088). Os demais grupos não tiveram benefício na investigação por citometria. **Conclusão:** Pré-sensibilizados com prova cruzada positiva por citometria têm creatinina mais elevada e maior risco para perda do enxerto e óbito no primeiro ano pós-transplante renal.

Descritores: aloanticorpos, transplante renal, citometria de fluxo, prova cruzada

Grau acadêmico:

1. Médica nefrologista do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre, doutora em Patologia, Pesquisadora PRODOC-CAPES do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
2. Bióloga do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
3. Farmacêutica do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.
4. Médico nefrologista, Doutor em Nefrologia, diretor do serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre.
5. Médica nefrologista do serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre, Doutora em Clínica Médica.
6. Médico imunologista, Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.
7. Médica patologista, Doutora em Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

Instituição:

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Santa Casa de Porto Alegre - Laboratório de Imunologia de Transplantes e Serviço de Transplante Renal

Correspondência:

Tatiana Michelon

Hospital Dom Vicente Scherer

Av. Independência, 75 – CEP 94035-075 – Porto Alegre/RS – Brasil

Tel/Fax: 55 51 3214 8670/3214 8629

E-mail: tatimich@yahoo.com

Recebido em: 12/09/2005 Aceito em: 05/10/2005

INTRODUÇÃO

Desde 1964, a prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) tem sido a técnica padrão para a avaliação da presença de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador antes de um transplante. Aloanticorpos pré-formados assim detectados podem causar rejeição hiperaguda e perda imediata do enxerto. Anticorpos anti-HLA detectados após a exposição ao enxerto também têm potencial deletério e têm sido associados à rejeição aguda precoce, rejeição crônica e menor sobrevida do enxerto renal, cardíaco, hepático e corneano.

É razoável, portanto, se considerarmos que alguns eventos desfavoráveis ainda hoje observados no pós-transplante precoce, tais como não-função primária do enxerto (ENF) e função retardada do enxerto (FRE), possam resultar de algum grau de envolvimento humoral não diagnosticado através das técnicas tradicionalmente empregadas na avaliação imunológica pré e pós-transplante.

O emprego de técnicas mais sensíveis poderia permitir a detecção de anticorpos específicos contra o doador e potencialmente prejudiciais ao enxerto em títulos muito baixos, de outra forma não identificados. A técnica mais sensível para a detecção de aloanticorpos é a citometria de fluxo (CF), a qual vem sendo empregada na prática dos transplantes desde 1983. Esta tem sido a técnica-padrão para o diagnóstico de atividade humoral através da detecção de baixos

títulos de aloanticorpos circulantes. Prova cruzada através desta técnica é capaz de detectar anticorpos anti-HLA em pacientes que tiveram resultado negativo em prova cruzada por CDC. Pode ser 50 vezes mais sensível do que a CDC e até 15 vezes mais sensível do que a CDC com anti-globulina humana (AGH).

No Brasil, nenhum centro de transplante tem rotineiramente tomado suas decisões clínicas baseado nos resultados de provas cruzadas por CF (PCCF). Após mais de dez anos de experiência com a CDC em nosso centro, um grupo de pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido com provas cruzadas negativas contra linfócitos T e B por CDC foram acompanhados, a fim de se estudar a relevância clínica de baixos títulos de aloanticorpos específicos contra o doador, detectados somente por PCCF imediatamente antes do transplante, e identificar eventuais subgrupos específicos de pacientes que se beneficiariam de avaliação rotineira por PCCF no pré-transplante.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Entre os 182 pacientes submetidos a transplante renal com doador falecido na Santa Casa de Porto Alegre entre novembro de 2001 e outubro de 2003, 157 foram elegíveis para o presente estudo. Pacientes menores de 18 anos de idade (n=13), ausência de células congeladas do doador (n=8) ou de soro pré-transplante do receptor (n=1), pacientes submetidos a transplante com prova cruzada positiva contra linfócitos T com antiglobulina humana (AGH) e ditiotreitol (DTT; T-CDC+AHG+DTT) (n=1) ou contra linfócitos B com DTT (B-CDC+DTT, n=2) no soro atual foram excluídos da análise.

A avaliação imunológica pré-transplante incluiu a tipagem HLA, o teste de reatividade contra painel de células (PRA) e a prova cruzada pré-transplante por CDC. O teste de PRA inicialmente era realizado através de técnica de imunoensaio enzimático (ELISA, screening LAT-M; One Lamda) e, quando este era positivo, realizava-se também o PRA quantitativo por CF. Todos os pacientes foram submetidos ao transplante após o resultado negativo de ambas as provas cruzadas por CDC: T-CDC+AGH+DTT e B-CDC+DTT, simultaneamente. A avaliação do risco imunológico no momento do transplante também considerou a história de gestações, transfusões sanguíneas e transplantes prévios. A escolha do esquema de drogas imunossupressoras considerou a presença das características descritas acima mais o tipo de transplante (rim isolado ou transplante combinado) e tipo de doador falecido (tradicional ou limítrofe para a função do enxerto).

O soro estocado e previamente utilizado para a prova cruzada pré-transplante por CDC foi submetido à análise por CF retrospectivamente, após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. As medidas de creatinina sérica foram realizadas conforme o protocolo institucional e as biópsias foram classificadas conforme os critérios de Banff 97.

Prova Cruzada por Citometria de Fluxo

Para a realização das provas cruzadas contra linfócitos T e B por CF aplicou-se o protocolo anteriormente publicado, em um equipamento FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA), utilizando o software CellQuest (Becton Dickinson, San Jose, CA) para a análise. A prova cruzada quantitativa foi realizada utilizando-se técnica com três cores, incluindo um conjugado anti-IgG humana marcado com ficoeritrina (PE; Sigma, Saint Louis, MO) para identificar anticorpos IgG anti-doador e anticorpos monoclonais marcados com isotiocianato de fluoresceína (FITC) dirigidos contra linfócitos T (anti-CD3; Becton-Dickinson, San Jose, CA) e B (anti-CD20; Becton-Dickinson, San Jose, CA). Todas as reações foram comparadas a um controle positivo e a um controle negativo. A média da intensidade de fluorescência >40 canais acima da média da intensidade de fluorescência do controle negativo foi considerada prova T positiva (mean channel shift >40). Testes contra linfócitos B foram classificados conforme o resultado da prova contra linfócitos T: a) mean channel shift >60 quando a prova T era negativa, e B) mean channel shift >100 quando a prova T era positiva.

Para as análises comparativas, os pacientes foram divididos conforme os resultados da prova cruzada pré-transplante em PCCF- e PCCF+. Um paciente realizou PCCF apenas contra linfócitos T devido à ausência de linfócitos totais congelados para a análise retrospectiva.

Desfechos Clínicos

Os eventos clínicos analisados incluíram: não-função primária do enxerto (ENF), função retardada do enxerto (FRE), rejeição aguda celular (RAC), creatinina sérica, óbito e perda do enxerto no primeiro ano pós-transplante. A função do enxerto foi avaliada pelos níveis séricos de creatinina coletados semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e também no sexto e décimo segundo meses. Pacientes que apresentaram ENF foram excluídos da análise da função renal. ENF foi definido como os casos em que o enxerto nunca assumiu função suficiente para o abandono da diálise. FRE foi definida como a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante. A sobrevida do enxerto foi avaliada mensalmente durante o primeiro ano pós-transplante e analisada de forma atuarial.

Análise Estatística

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 11.0). Os resultados foram descritos como porcentagem e média e desvio-padrão. A significância estatística foi avaliada através de teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher e t de Student. A sobrevida atuarial do enxerto foi estimada pelo método de Kaplan Meier. As análises de interação foram realizadas através do procedimento de Cockran-Mantel-Haentzel. Consideram-se significativos valores de $\alpha=0,05$ para as comparações bivariadas e de $\alpha=0,10$ para as análises de interação.

RESULTADOS

Estudo da População Geral

Prova Cruzada por Citometria de Fluxo Negativa x Positiva:

A presença de anticorpos não diagnosticados por prova cruzada T-CDC+AGH+DTT e/ou B-CDC+DTT foi observada em 75 pacientes. Isto representou uma incidência de 47,8% de pacientes com anticorpos em baixos títulos não detectados pela técnica tradicionalmente empregada imediatamente antes do transplante: 12% (n=19) contra linfócitos T, 18% (n=28) contra linfócitos B e 18% (n=28) contra linfócitos T e B simultaneamente. Desta forma, 30% (n=47) dos pacientes foram submetidos a transplante renal com anticorpos dirigidos contra linfócitos T e 36% (n=56) deles tinha anticorpo dirigido contra os linfócitos B do doador que não puderam ser detectados pela técnica CDC tradicionalmente empregada. (Figura 1)

Foram realizados 26 transplantes combinados (17%), sendo 22 de

rim e pâncreas, dois de rim e coração e dois de rim e fígado. O grupo PCCF+ incluiu mais pacientes diabéticos (65,5 x 34,5%; P=0,04) e transplantes combinados (22,7 x 11,0%; P=0,056) do que o grupo PCCF-. Observou-se uma associação entre diabete tipo I e PCCF+ contra linfócitos B, com risco relativo de 2,75 (1,1-7,0).

Os pacientes PCCF- e PCCF+ foram semelhantes quanto às características demográficas, tipo de transplante e de imunossupressão utilizada, risco imunológico pré-transplante e evolução clínica após a realização do transplante. Estes resultados

Figura 1. *Descrição da População Avaliada Retrospectivamente Através de Prova Cruzada por Citometria de Fluxo (PCCF)*

estão descritos na Tabela 1. O protocolo inicial imunossupressor não foi diferente entre os grupos, sendo a associação mais comumente empregada ciclosporina, mofetil micofenolato e prednisona (52,4% nos pacientes CF- e 42,7% nos pacientes CF+).

A incidência de ENF entre pacientes com PCCF+ foi duas vezes mais alta do que em pacientes com PCCF-, mas isso não foi estatisticamente significativo (12,0% x 6,1% P=0,264). As causas para ENF puderam ser identificadas em seis pacientes com PCCF+ (uma trombose vascular, uma rejeição aguda grave com síndrome hemolítico-urêmica e quatro mortes ainda sob tratamento dialítico) e em quatro pacientes com PCCF- (uma trombose vascular, uma rejeição aguda com necrose cortical e duas mortes no primeiro mês ainda sem função do enxerto). Dentre os oito pacientes hipersensibilizados (PRA >75%), cinco tiveram PCCF+ (62,5%) e dois deles (40%) nunca puderam manter-se sem diálise. Dentre os 24 pacientes PRA+, nove (37,5%) apresentaram PCCF+ no momento do transplante renal e quatro (44,4%) deles evoluíram como ENF. Fatores de risco imunológicos e desfechos clínicos, de acordo com a positividade da PCCF, contra linfócito T e/ou B, podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 1. *Características demográficas e clínicas e evolução do transplante renal conforme o resultado da prova cruzada pré-transplante por citometria de fluxo*

	PCCF+ (n=75)	PCCF- (n=82)	P
Gênero Masculino (n; %)	44 (58,7)	46 (56,0)	0,750
Média de idade (anos, média+DP)	45,5+13,8	43,0+12,0	0,224
Gestação Prévia* (n; %)	12/25 (48,0)	13/30 (43,3)	0,790
Transfusão de sangue prévia** (n; %)	42/73 (57,5)	44/79 (57,5)	0,871
PRA+ (n=24) (n; %)	9 (12,0)	15 (18,3)	0,375
PRA>75% (n=8) (n; %)	5 (6,7)	3 (3,6)	0,480
Re-transplante (n; %)	4 (5,3)	4 (4,9)	1,000
>3 HLA-MM(n; %)	37 (49,3)	32 (39,0)	0,259
Tempo de isquemia fria (h; meas+SD)	20,1+6,4	20,6+5,1	0,541
Terapia de Indução (n; %)	43 (57,3)	47 (57,3)	1,000
Doador Falecido Limítrofe (n; %)	23 (30,7)	32 (39,0)	0,316
ENF (n; %)	9 (12,0)	5 (6,1)	0,264
FRE (n; %)	49 (65,3)	58 (70,7)	0,497
RAC (n; %)	30 (40,0)	38 (46,3)	0,519
Perda do enxerto no primeiro ano (n; %)	13 (17,3)	12 (14,6)	0,668
Óbito no primeiro ano (n; %)	8 (10,7)	8 (9,8)	1,000

PCCF: prova cruzada por citometria de fluxo
DP: Desvio padrão
****Variável estudada entre 55 pacientes femininas (12 casos sem informação)***
***** 5 casos sem informação***
PRA: teste de reatividade contra painel
PRA+: PRA positivo por técnica de imunoensaio enzimático (LAT-M screeening)
PRA>75%: PRA quantitativo através de citometria de fluxo (realizado quando PRA+)
HLA-MM: incompatibilidades HLA
ENF: enxerto primariamente nunca funcionante
FRE: função retardada do enxerto
RAC: rejeição aguda celular

A creatinina sérica foi semelhante entre os grupos PCCF- e PCCF+ nos diferentes tempos analisados durante o primeiro ano pós-transplante. O nível mais baixo de creatinina sérica atingida no período de estudo também não diferiu entre os grupos. Da mesma forma, PRA+ isolado (independente dos resultados da PCCF) não afetou a função do enxerto no primeiro ano. A sobrevida do enxerto no primeiro ano foi semelhante entre os grupos estudados e isso está demonstrado na Figura 2. Quando os transplantes combinados foram excluídos da análise, os mesmos resultados foram obtidos.

Análise de subgrupos de pacientes

• PRA Positivo (Screening LAT-M)

Pacientes com PRA+ na avaliação pré-transplante constituíram 15,3% (n=24) da população estudada, e 37,5% (n=9) deles foram submetidos a transplante renal com PCCF+, comparados a 49,6% dos pacientes com PRA- (P=0,375). Os resultados das PCCF nestes

Tabela 2. *Desfechos clínicos de acordo com o resultado da prova cruzada por citometria de fluxo no momento do transplante renal*

	PCCF- (n=81)*		PCCF+ Anti-Linfócito T (n=19)		PCCF+ Anti-Linfócito B (n=28)		PCCF+ Anti-Linfócito T+B (n=28)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PRA Negativo	66	(81,5)	18	(94,7)	25	(89,3)	23	(82,1)
PRA>10%	15	(18,5)	1	(5,3)	3	(10,7)	5	(17,9)
PRA>75%	3	(3,7)	1	(5,3)	1	(3,6)	3	(10,7)
Re-transplante	4	(4,9)	1	(5,3)	1	(3,6)	3	(10,7)
ENF	5	(6,2)	0	-	5	(17,9)**	4	(14,3)
FRE	58	(71,6)	10	(52,6)	22	(78,6)	17	(60,7)
RAC	30	(37,1)	8	(42,1)	12	(42,9)	10	(35,7)
Perda de enxerto***	12	(14,8)	2	(10,5)	6	(21,4)	5	(17,9)
Óbito***	8	(9,9)	1	(5,3)	5	(17,9)	2	(7,1)

PCCF: prova cruzada por citometria de fluxo
****1 paciente foi excluído da análise por não ter sido testado para anti-classe II devido à ausência de célula B congelada***
PRA: teste de reatividade contra painel de células
ENF: enxerto nunca funcionante
FRE: função retardada do enxerto
RAC: rejeição aguda celular
*****P=0,060 quando comparado ao grupo com citometria negativa***
****** no primeiro ano pós-transplante***

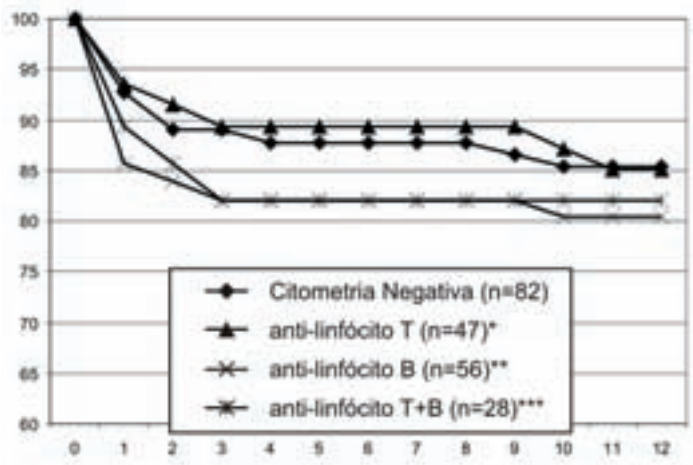
pacientes foram: 4,2% (n=1) positivo contra linfócitos T, 12,5% (n=3) contra linfócitos B e 20,8% (n=5) contra linfócitos T e B simultaneamente.

Os pacientes com PRA+, quando comparados em relação ao resultado da PCCF, foram semelhantes quanto às características demográficas (sexo, idade, doença de base), história de gestações e de transfusões sanguíneas prévias, esquema imunossupressor inicial, utilização de terapia de indução e de rim proveniente de doador limítrofe. O número de incompatibilidades HLA do par doador-receptor foi em média 3,1+1,2 no grupo PCCF- e 3,3+1,6 no grupo PCCF+ (P=0,636). Re-transplantes representaram 13,3% (n=2) do grupo PCCF- e 44,4% (n=4) dos pacientes PCCF+ (P=0,088), e hipersensibilidade (PRA>75%) ocorreu em 20% (n=3) e em 55,6% (n=5), respectivamente (P=0,099).

Comparando os pacientes PRA+, a incidência de ENF foi de 20,0% (n=3) entre pacientes PCCF- e 44,4% (n=4) entre pacientes PCCF+ (P=0,356). Entre os quatro pacientes PRA+ e PCCF+ que evoluíram com ENF, dois eram positivos contra linfócitos B e outros dois contra linfócitos T e B simultaneamente. FRE ocorreu em 60,0% (n=9) e 55,6% (n=5) nos grupos PCCF+ e PCCF-, respectivamente (P=1,000).

Foi observada uma tendência a uma incidência mais baixa de RAC em pacientes PCCF+ (53,3% x 11,1%; P=0,080). A tendência oposta foi vista para perda de enxerto no primeiro ano (20,0% x 55,6%, respectivamente; P=0,099). Houve 66,7% de perda de enxerto entre os pacientes com PCCF+ contra linfócitos B (n=2) e 60% (n=3) entre os PCCF+ contra linfócitos T e B simultaneamente. As causas para a perda do enxerto foram: óbito com enxerto funcionante (n=1); óbito no primeiro mês sem função do enxerto (n=4), rejeição aguda grave (n=1) e indeterminada (n=2). Quanto a causas potencialmente imunológicas para a perda do enxerto, houve 6,7% (n=1) no grupo PCCF- e 22,7% (n=2) em pacientes PCCF+ (P=1,000).

Figura 2. *Sobrevida de enxerto renal no primeiro ano de acordo com o resultado de prova cruzada pré-transplante por citometria de fluxo*



Comparado ao grupo PCCF-:
****P=0.780***
*****P=0.636***
******P=0.867***

Da mesma forma, óbito no primeiro ano ocorreu em 13,3% (n=2; uma doença cardio-vascular e uma hemorragia peri-operatória) no grupo PCCF- e 44,4% (n=4; uma complicação anestésica, uma hemorragia peri-operatória, uma sepsis e uma hialinose pontina) no grupo PCCF+ (P=0,150).

Pacientes com PRA+ e PCCF+ tiveram pior função de enxerto medida por creatinina sérica no primeiro ano, desde o segundo até o décimo-segundo meses. No final do primeiro ano, os níveis de creatinina foram respectivamente 1,3+0,3mg/dl em pacientes PCCF- e 2,0+0,7mg/dl em pacientes PCCF+ (P=0,020). O nível mais baixo de creatinina alcançado durante o primeiro ano foi também mais

elevado em pacientes transplantados com PCCF+ (1,2+0,3mg/dl em PCCF- e 1,7+0,7mg/dl em PCCF+; P=0,030).

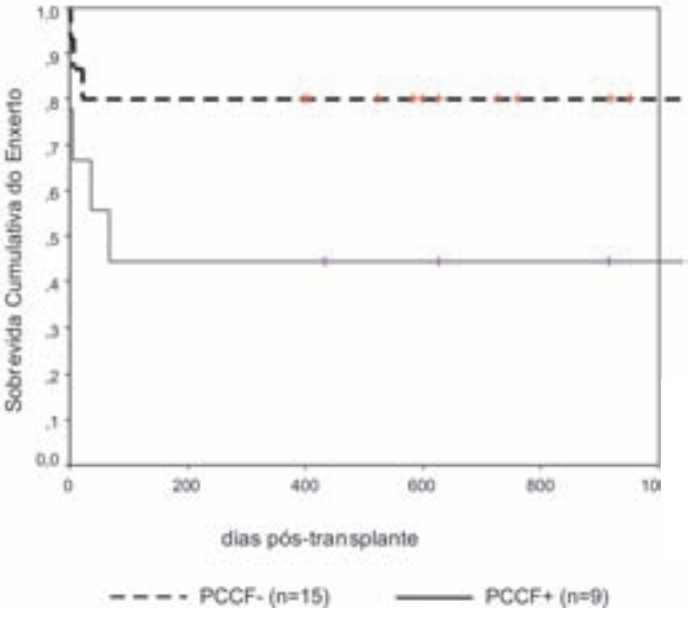
A sobrevida do enxerto no primeiro ano em pacientes com PRA+ e PCCF+ foi significativamente menor quando comparada aos pacientes pré-sensibilizados (PRA+) com PCCF - imediatamente antes do transplante. Esses resultados são mostrados na Figura 3.

Análise Estratificada da Interação PRA e Prova Cruzada Pré-Transplante por Citometria de Fluxo

PRA+ no pré-transplante constituiu um fator de risco independente para a ocorrência de ENF, com odds ratio (OR) de 7,4. Quando pacientes com PRA+ foram transplantados com prova cruzada por CF negativa a incidência de ENF foi de 20%, comparados a uma incidência de apenas 3% entre os pacientes com PRA-. Diante da PCCF+, a incidência de ENF foi de 44% quando o PRA era positivo e de 8% quando o PRA era negativo. Desta forma o OR variou de 8,1 para 9,8 entre os pacientes com PRA+ submetidos ao transplante com PCCF- ou PCCF+, respectivamente, sem diferença significativa (P=0,881).

Para a perda do enxerto no primeiro ano, PRA+ também foi fator de risco isolado, aumentando a chance de perda em 3,4 vezes (OR=3,4). Todavia, pacientes com PRA+ transplantados com PCCF- tiveram risco de 1,6 (OR=1,6) de perda do enxerto no primeiro ano, comparados a um risco de 9,1 (OR=9,1) quando

Figura 3. *Sobrevida de enxerto em pacientes com PRA>10% de acordo com o resultado da prova cruzada por citometria de fluxo (PCCF) pré-transplante*



foram transplantados com PCCF+ (incidência de 20% e 56%, respectivamente; P=0,098).

Óbito no primeiro ano também foi mais freqüente entre os pacientes PRA+ (25% entre os pacientes PRA+ x 7% entre os PRA-; OR=4,1). Para os pacientes com PRA+ o risco de óbito no primeiro ano passou de 1,6 quando transplantados com PCCF- (13%, OR=1,6) para 12,4 quando transplantados com PCCF+ (44%; OR=12,4; P=0,088). Estes dados estão detalhados na Tabela 3.

• Diabete Melito

Considerando que o grupo de pacientes transplantados com PCCF+ CF incluiu mais pacientes diabéticos, especialmente do tipo I, estudou-se a associação entre DM e a presença de aloanticorpo pré-formado, os desfechos clínicos de interesse e o efeito da interação entre a doença de base e o resultado da PCCF pré-transplante.

Foram 29 pacientes diabéticos submetidos a transplante, sendo 21 do tipo I (rim+pâncreas) e 8 do tipo II (rim isolado). Houve uma associação entre a presença de DM (tipos I e II) e o resultado positivo da PCCF (diabéticos 65,5% x outros 43,8%; P=0,040), com risco relativo de 2,4 (1,1-5,7). Todavia, estes pacientes mais freqüentemente tinham PRA-. A incidência de PRA+ foi de 3,5% entre os diabéticos e de 18% entre os demais pacientes submetidos ao transplante (P=0,050).

As respectivas incidências de ENF, perda do enxerto e óbito no primeiro ano não foram diferentes entre os pacientes diabéticos e não diabéticos. ENF ocorreu em 6,7% e em 9,4%, respectivamente (P=1,000). Perda do enxerto foi observada em 17,2% dos diabéticos e em 15,6% dos não-diabéticos (P=0,784), e óbito em 17,2% e em 8,6%, respectivamente (P=0,178).

No estudo de interação, não foi observada diferença significativa das respectivas incidências dos desfechos de interesse dos pacientes diabéticos submetidos a transplante com PCCF+ ou PCCF-. Pacientes com DM atingiram OR de 0,9 para a ocorrência de ENF independente do resultado da PCCF (P=0,442). Para perda do enxerto o OR foi de 1,6 quando transplantaram com PCCF- e de 0,9 com PCCF+ (P=0,599), e para óbito no primeiro ano o OR foi, respectivamente, 2,7 e 1,9 (P=0,760).

• Transplantes Simultâneos de Rim e Pâncreas

Transplantes simultâneos de rim e pâncreas foram realizados em 22 pacientes, representando 14,0% dos transplantes estudados. Quatorze pacientes (n=14) foram submetidos a transplante com aloanticorpos específicos contra o doador (63,6%), sendo 2 (9,1%) dirigidos contra linfócitos T, 5 (22,7%) contra linfócitos B e 7 (31,8%) contra linfócitos T+B.

Não houve diferença em relação às características demográficas e do transplante, nem em relação aos desfechos clínicos. Perda do enxerto renal ocorreu em um paciente com PCCF- (trombose vascular) e em um outro paciente com PCCF+ (óbito por complicação cirúrgica ainda sem função do enxerto renal). Dois pacientes perderam o pâncreas transplantado (trombose vascular e infecção, respectivamente).

A função renal no final do primeiro ano era semelhante entre os pacientes com PCCF- e PCCF+ (1,5+0,4 e 1,3+0,4mg/dl, respectivamente; P=0,345). A sobrevida de enxerto renal ao final de um ano foi também semelhante entre os grupos, sendo 87,5% em PCCF- e 92,7% em PCCF+, respectivamente (P=0,708).

• Outros grupos especiais

A mesma análise foi realizada com os receptores de rim proveniente de doador falecido considerado limítrofe para a função do enxerto. Nenhuma associação significativa foi encontrada com relação ao resultado da PCCF para os desfechos estudados. A sobrevida do enxerto ao final do primeiro ano foi de 84,4% para os receptores de doador limítrofe transplantados com PCCF- e de 69,6% para os transplantados com PCCF+ (P=0,231).

Análises de re-transplantes (n=8) e hipersensibilizados (n=8; PRA>75%)

Tabela 3. *Análise Estratificada da Interação Entre PRA e Prova Cruzada por Citometria de Fluxo no Pré-Transplante Renal*

		ENF				Perda do Enxerto			Óbito		
		N	f	%	OR	f	%	OR	f	%	OR
PRA +		24	7	29	7,4	8	33	3,4	6	25	4,1
PRA -		133	7	5		17	13		10	7	
Prova Cruzada											
Por Citometria	PRA +	15	3	20	8,1	3	20	1,6	2	13	1,6
Negativa	PRA -	67	2	3		9	13		6	9	
Prova Cruzada											
Por Citometria	PRA +	9	4	44	9,8	5	56	9,1	4	44	12,4
Positiva	PRA -	66	5	8		8	12		4	6	
P para interação											
Cochran-Mantel-Haentzel				0,881			0,098			0,088	

ENF: enxerto primariamente nunca funcionante
PRA+: teste de reatividade contra painel positivo (LAT-M)
PRA-: teste de reatividade contra painel negativo (LAT-M)
f: freqüência
OR: odds ratio

foram comprometidas devido ao pequeno número de pacientes com tais características transplantados durante o período de estudo.

DISCUSSÃO

Existe grande evidência na literatura de que anticorpos anti-HLA estão implicados com eventos clínicos desfavoráveis nos mais diversos tipos de transplantes, até mesmo quando detectados ao longo da exposição ao enxerto.[2,5,7], Todavia, os dados obtidos através desse estudo confirmam que o transplante renal pode ser realizado na presença de baixos títulos de anticorpos específicos contra o doador detectados somente por PCCF para aqueles pacientes com baixo risco imunológico.

A comparação de prevalência e incidência de aloanticorpos pré e pós-transplante entre os diferentes centros do mundo tem sido muito complicada devido a uma série de fatores: utilização de diferentes técnicas para a pesquisa de anticorpos anti-HLA (CDC, ELISA ou CF); diferenças no manejo da anemia crônica dos pacientes em diálise (transfusões sangüíneas); diferenças culturais que resultam em maior ou menor número de gestações; e, principalmente, a diferença de miscigenação entre as populações analisadas. Nosso achado de um terço de CDC falso-negativo não difere significativamente das taxas ao redor de 20% previamente publicadas. , Apesar disto, contrasta enormemente, por exemplo, com estudo finlandês que identificou cerca de 5% de anticorpos pré e pós-transplante renal por PCCF não detectados por CDC. A grande diferença resulta da homogeneidade daquela população: nesse caso, a média de incompatibilidades HLA em loci A e B era de 1,4 e em locus DR era de 0,7. Nossa população teve média de 3,6 incompatibilidades HLA nos pares doador-receptor. Isso está de acordo com a grande heterogeneidade étnica da população brasileira e esta deve ser considerada para justificar a maior prevalência de pré-sensibilização não detectada por métodos menos sensíveis.

Devemos considerar ainda que se a compatibilidade HLA continua sendo o fator mais importante para a sobrevida em longo prazo do enxerto, esse efeito é ainda mais significativo para os pacientes pré-sensibilizados. E estes foram justamente os pacientes que mais se beneficiaram da avaliação pré-transplante por PCCF em nossa população. Apesar de não dispormos de dados locais, sabe-se que pacientes com PRA positivo constituem cerca de 20% dos pacientes em lista de espera por um rim no Reino Unido. Podemos deduzir, portanto, que esta taxa pode ser ainda maior se considerarmos que existe cerca de 10% de resultados falso-negativos no screening de PRA por ELISA quando comparado à mesma avaliação por CF. Portanto, uma parcela importante dos nossos pacientes seria beneficiada por uma avaliação rotineira por PCCF imediatamente antes do transplante.

A justificativa teórica para isto é baseada na potencialidade de pacientes pré-sensibilizados manterem células T de memória ou até mesmo anticorpos anti-idiotípicos capazes de estimular células B de memória, mantendo altos níveis de anticorpos prejudiciais ao enxerto. Em nossa série, PRA positivo constituiu fator de risco isolado para a ocorrência de ENF, perda do enxerto e óbito no primeiro ano. Todavia, a associação de PRA+ e PCCF+ aumentou ainda mais a incidência de perda do enxerto e óbito neste período. Além disso, estes pacientes também apresentaram níveis séricos de creatinina mais elevados no final do primeiro ano, o que por si só define o seu pior prognóstico. Para a evolução em longo prazo, níveis de creatinina elevados no final do primeiro ano pós-transplante implicam menor sobrevida do enxerto e menor sobrevida do paciente, esta última decorrente de óbitos por doença cardio-vascular.

A relação entre a presença de aloanticorpos específicos pré-formados e a maior incidência de perda do enxerto e óbito observada nestes pacientes ainda deve ser confirmada. O presente estudo detectou esta associação, mas não permite o estabelecimento de uma relação causal. De qualquer maneira, a realização rotineira de PCCF quando o PRA é positivo, propiciou a identificação de pacientes com maior risco clínico e imunológico. É importante observar que estes efeitos foram independentes da presença de diabete melito, a qual, de outra forma, poderia por si só justificar estes achados.

De uma forma geral, ainda existe confusão na literatura quando o assunto é aloimunidade humoral. As nomenclaturas utilizadas para designar rejeições mediadas por anticorpo ainda são antigas, os métodos diagnósticos são recentes, não estão disponíveis na maioria dos centros de transplante do mundo e ainda não existem estudos controlados para dessensibilização e tratamento de eventos humorais estabelecidos. Uma estratégia de investigação que nos permitisse diagnosticar os eventos mediados por anticorpo, empregando avaliação das biópsias de enxerto através de imunofluorescência ou imunoistoquímica para a identificação de depósitos de C4d, possibilitaria, então, que se caracterizasse de maneira mais fidedigna a implicação fisiopatológica dos anticorpos detectados na má evolução pós-transplante.

Há um consenso geral aceitando que anticorpos dirigidos contra moléculas HLA de classe I estão associados a perdas precoces do enxerto e anticorpos anti-classe II estão implicados no desenvolvimento de rejeição crônica. Diversos estudos evidenciaram recentemente a importância da investigação destes anticorpos pelo seu envolvimento com rejeição mediada por anticorpo e com menor sobrevida do enxerto quando associado a anti-classe I. Nosso grupo também já demonstrou, estudando mais de mil receptores de rim proveniente de doador falecido, que altos títulos de anticorpo IgG anti-classe II identificado por CDC-DTT contra linfócitos B estão associados a uma maior incidência de ENF. Apesar disso, os resultados do presente estudo não permitem uma conclusão definitiva a respeito. Isto porque provavelmente estaríamos superestimando a incidência de anticorpos anti-classe II se considerássemos toda a prova contra linfócitos B positiva como indicativa da presença de anticorpos anti-classe II. Para tanto, seria necessário, nestes casos, pré-aquecer o soro e/ou tratar previamente as células com pronase. A importância disto decorre do conhecimento de que uma prova positiva contra linfócitos B pode ter vários significados. Ela por si só não confirma a especificidade anti-HLA de classe II do anticorpo assim detectado. Pode significar a presença de auto-anticorpos (embora a maioria seja do isotipo IgM) ou de baixos títulos de anticorpo anti-classe I que escapam à detecção na prova contra linfócitos T devido à sua maior expressão em células B.

Outra possibilidade é de que uma prova cruzada contra linfócitos B possa também detectar anticorpos não-HLA, tais como anticorpos dirigidos contra antígenos secundários de histocompatibilidade. Por tudo isso, a recomendação é de que estes soros sejam testados, por CF ou por tecnologia Luminex, através de fase sólida utilizando beads com antígenos HLA isolados para a definição da especificidade antigênica HLA antes que se pudesse associar o efeito deletério observado à presença de anticorpos anti-HLA de classe II pré-formados.

Por fim, assim como as técnicas para a realização da prova cruzada evoluíram ao longo do tempo, aumentando sensibilidade e especificidade, também as indicações para a utilização da CF nesta avaliação pré-transplante foram incrementadas nas últimas décadas. A CF deixou de ser considerada uma técnica demasiadamente sensível (e talvez por isso pouco útil) desde a sua introdução na prática clínica dos transplantes, para constituir uma ferramenta de avaliação fina dos pacientes com alto risco imunológico. Sua utilização nestes casos permitiu que pacientes hipersensibilizados e submetidos a re-transplantes fossem transplantados em condições mais seguras.[7], Hoje, identificando subgrupos de pacientes com risco aumentado no pós-transplante, estamos contribuindo para a ampliação da sua indicação na rotina clínica e possibilitando a realização de transplantes mais complexos com empirismo cada vez menor.

CONCLUSÃO

Pacientes com baixo risco imunológico podem ser transplantados a despeito da presença de baixos títulos de anticorpos específicos detectados apenas através de PCCF, sem repercussão na evolução do primeiro ano pós-transplante renal. Todavia, pacientes com PRA+, que possuem por si só maior risco pós-transplante, apresentam risco ainda maior para pior função renal, perda do enxerto e óbito no primeiro ano quando são transplantados com prova cruzada negativa por CDC porém positiva por CF, independentemente da presença de diabetes. Em populações com pequena perspectiva de boa compatibilidade HLA, pacientes PRA+ devem realizar rotineiramente PCCF no pré-transplante, mesmo quando não considerados hipersensibilizados.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical relevance of preformed alloantibodies detected by flow crossmatch, and to identify subgroups who could benefit from such evaluation in the first year follow-up after kidney transplant. **Patients and Methods:** Deceased kidney transplants (n=157) performed after negative microlymphocitotoxicity crossmatch against T and B lymphocytes were studied. Previously analyzed sera were retested through flow. **Clinical outcomes included:** primary non-functioning graft (n=14; 8.9%), delayed graft function (n=107; 68.1%), acute rejection (n=68; 43.3%), graft loss (n=25; 15.9%), death (n=16; 10.2%), graft survival in the first year. Graft function was measured by serum creatinine. Subgroups included: pre-sensitized (n=24); diabetics (n=29), simultaneous kidney-pancreas (n=22), expanded donor criteria recipients (n=55), hipersensitized (n=8), retransplants (n=8). Qui-square, exact Fisher's, Student's t tests and Kaplan Meier method were employed. P values >0.05 in bivariate and >0.10 in interaction (Cochran-Mantel-Haentzel) analysis were significant. **Results:** There was 30% of negative microlymphocitotoxicity (n=47) against T, and 36% (n=56) of B positive patients were revelled through flow. Negative and positive-flow patients were similar concerning general characteristics and clinical events. Presensitized positive-flow patients had higher creatinine (2.0+0.7 x 1.3+0.3 mg/dl; P=0.020) and lower first year graft survival (43% x 80%; P=0.074) than presensitized negative-flow patients. Presensitization and positive-flow interaction was statiscally significant concerning graft loss (OR=9.1; P=0.098) and death (OR=12.1; P=0.088). Remaining groups had no benefit from flow analysis. **Conclusion:** Presensitized patients have higher creatinine, graft loss and death risks in the first year when transplanted after a positive flow crossmatch.

Keywords: alloantibodies, kidney transplant, flow cytometry, crossmatch

REFERÊNCIAS

1. Terasaki PI, McLelland JD. Microdroplet assay of human serum citotoxins. Nature 1964;204: 998-1000.
2. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. Am J Transpl 2003;3: 665-673.
3. Mckenna RM, Takemoto SK & Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. Transplantation 2000;69(3): 319-326.
4. Deboni L, Sporleder H, Fernandes S, Keitel E, Bittar A, Garcia V, et al. Kidney allograft outcome analyzed by donor-reactive antibodies after transplantation. Transplant Proc 1995;27(2):1823-1824.
5. Sumitran-Holgersson S. HLA-specific alloantibodies and renal graft outcome. Nephrol Dial Transplant 2001;16: 897-904.
6. Halloran P, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Srinivasa NS, et al. The significance of the anti-class I antibody response. Clinical and pathologic features of anti-class I mediated rejection. Transplantation 1990;49(1):85-91.
7. Garavoy MR, Reinsschmidt MA, Bigos M, et al. Flow cytometry analysis. A high technology crossmatch technique facilitating transplantation. Transpl Proc 1983;15: 1939.
8. Gebel HM & Bray RA. Sensitization and sensitivity: defining the unsensitized patient. Transplantation 2000;69(7): 1370-1374.
9. Ting A & Welch K. HLA matching and crossmatching in renal transplantation In Morris P (ed) Kidney Transplantation, Principles and Practice. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994
10. Thistlethwaite J, Buckingham M, Stuart J & Stuart F. Detection of presensitization in renal allograft recipient using a flow cytometric immunofluorescence crossmatch. Transplant Proc 1986;18:676.
11. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999;55(2): 713-723.
12. Bray R. Flow cytometry crossmatching for solid organ transplantation In Methods in Cell Biology, Vol 41, Chapter 7, pg 103-119, Academic Press, 1994
13. El-Awar N, Terasaki PI, Lazda V, Nikaein A, Arnold NA. Most patients who reject a kidney transplant have anti-HLA antibodies. Tissue Antigens 2002;60: 553.
14. Cinti P, Bachetoni A, Trovati A, Berloco P, Pretagostini R, Poli L, et al. Clinical relevance of donor-specific IgG determination by FACS analysis in renal transplantation. Transpl Procc 1991;23(1): 1297-1299.
15. El Fettouh HÁ, Cook DJ, Flecner S, Goldfarb D, Gill I, Modlin C, et al. Early and late impact of a positive flow cytometry crossmatch on graft outcome in primary renal transplant. Transplant Procc 2001;33:2968-2970.
16. Matinlauri IH, Kyllönen LEJ, Eklund BH, Koskimies SA, Salmela KT. Weak humoral posttransplant alloresponse after a well-HLA-matched cadaveric kidney transplantation. Transplantation 2004;78(2): 198-204.
17. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. N Engl J Med 2000;343:1078-1084.
18. Sanfilippo F, Goeken N, Niblack G, Scornik J, Vaughn WK. The effect of first cadaver renal transplant HLA-A, B match on sensitization levels and retransplan rates following graft failure. Transplantation 1987;43(2): 240-244.
19. Gebel HM & Bray RA: Sensitization and sensitivity: defining the unsensitized patients. Transplantation 2000;69(7):1370-1374.
20. Gebel HM, Bray RA, Ruth JÁ, Zibari GB, Mcdonald JC, Kahan BD, et al. Flow PRA to detect clinically relevant HLA antibodies. Transplant Procc 2001;33: 477.
21. Hack N, Angra S, Friedman E, Mcknight TM, Cardella CJ. Anti-idiotypic antibodies from highly sensitized patients stimulate B cells to produce anti-HLA antibodies. Transplantation 2002;73(12):1853-1858.
22. Hricik DE, Lorber MI, Flechner SM, Kaplan B, Kasiske BL, Ojo AO, et al. Implications of preserving long-term renal function after renal transplantation: renal function as a predictor of graft and patient survival. www.medscape.com assessed in 11.04.2004.
23. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. Kidney Int 2002;62(1):311-318.
24. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. Transplantation 2003;75(8):1291-1295.
25. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan S, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, et al. Transplantation 2004;78(2):181-185.
26. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffel MS, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation 2000;70(6):887-895.
27. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G, Burkhardt K, Weiss M, Riethmuller G, et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. Kidney Int 1993;43:1333-1338.
28. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW. Post transplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. Transplantation 2003;75(7):1034-1040.
29. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. Risk. Am J Transplant 2003;3(12):1488-1500.
30. Süsal C & Opelz G. Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization agains class II but not HLA class I. Human Immunol 2004;65:810-816
31. Garcia V, Neumann J, Fagundes I, Rodrigues H, Sporleder H, Canabarro R, et al. Incidence and impact of B-positive crossmatch on kidney graft survival. Transplantation 2002;74(4):277.
32. Ta M & Scornik JC. Improved flow cytometric detection of donor-specific HLA class II antibodies by heat inactivation. Transplantation 2002;73(10):1611-1614.
33. Vaidya S, Cooper T, Avandsalehi J, Barnes T, Briiks K, Hymel P, et al. Improved flow cytometric detection of HLA alloantibodies using pronase. Transplantation 2001;71:422-428.
34. Rankin GW JR, Wang XM & Terasaki PI. Sensitization to kidney transplants. Clin Transpl 1990;417-424.

EFEITO DA RAPAMICINA SOBRE A APOPTOSE EM CULTURA DE LINFÓCITOS HUMANOS PERIFÉRICOS

Evaluation of Apoptosis in Peripheral Human Lymphocytes Exposed to Rapamycin

Taísa Aozani Prochnow[1], Virna Nowotny Carpio[1], Esther Cristina Aquino Dias[1], Roberto Ceratti Manfro[2], Luiz Felipe Santos Gonçalves[2]

RESUMO

Objetivo: avaliar a indução de apoptose pela rapamicina em linfócitos humanos periféricos. **Métodos:** Polimorfos mononucleares foram separados do sangue periférico de voluntários sadios através de centrifugação em gradiente de densidade. A fração mononuclear foi suspensa em meio de cultura, e após, transferida para placas de cultura, às quais acrescentou-se fito-hemaglutinina (PHA) e/ou rapamicina conforme o ensaio. Foram testados quatro ensaios experimentais: cultura de linfócitos puros, linfócitos com PHA, linfócitos com rapamicina, e linfócitos com PHA e rapamicina. As culturas foram incubadas a 37°C em atmosfera estéril, com 5% de CO2 por 24 e 48 horas. A apoptose foi determinada através da marcação com Anexina V por citometria de fluxo. **Resultados:** não houve diferença estatisticamente significativa na detecção de apoptose em linfócitos com e sem rapamicina, tanto na análise após 24h (7,1% + 3,8 x 6,6% + 2,6, p=1,0) como após 48h (6,1% + 1,9 x 6,2 + 1,8, p=1,0). Já, linfócitos com PHA, na presença ou ausência da droga, aumentou estatisticamente a apoptose, tanto nas análises de 24h como nas de 48h (P = 0,0000 e P = 0,0006, ANOVA). Nas culturas estimuladas com PHA a adição de rapamicina também não ocasionou aumento estatisticamente significativo nos percentuais de apoptose tanto em 24h (P=0,69) como após 48h (P>0,73). **Conclusão:** Os achados deste estudo mostram que a rapamicina não induz apoptose em cultura de linfócitos estimulada ou não.

Descritores: rapamicina, apoptose, linfócitos e imunossupressão

INTRODUÇÃO

O transplante renal é, atualmente, a melhor opção de tratamento para a insuficiência renal crônica terminal.[1] Os avanços na compreensão da imunologia dos transplantes e o desenvolvimento de drogas imunossupressoras mais efetivas e eficazes diminuíram a incidência de rejeição aguda para menos de 20%, com melhoras nas sobrevidas de enxertos e pacientes.[2]

A rapamicina, imunossupressor mais recentemente aprovado para uso clínico, é um antibiótico macrolídeo isolado do fungo Streptomyces hygroscopicus. A sua ação imunossupressora depende de sua ligação na imunofilina FKBP[12], formando o complexo ativo Rapa/FKBP, que inibe a atividade enzimática da mTOR (mammalian target of rapamicin), enzima responsável pelo controle da atividade enzimática de diversas proteínas envolvidas na transdução de sinais de ativação e proliferação derivados de receptores da membrana de linfócitos.[3,4] As rapamicinas (sirolimus e everolimus) inibem o ciclo celular na transição da fase G1 para S em diversas linhagens celulares, incluindo células musculares lisas (alvo secundário de seu possível efeito na nefropatia crônica do enxerto) e os linfócitos (alvo primário de seu efeito imunossupressor).[5,6] Sua eficácia na prevenção da rejeição aguda tem sido demonstrada em alguns estudos clínicos de fase III,[7,8] mas apresenta um potencial emprego em esquemas com retirada precoce de inibidores da calcineurina e possíveis efeitos na prevenção da nefropatia crônica do enxerto.[9]

Grau acadêmico:

1. Mestre em Nefrologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS.
2. Professor Adjunto do departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS

Instituição:

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Faculdade de Medicina; Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre RS. Brasil.

Correspondência;

Prof. Dr. Luiz Felipe Santos Gonçalves

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Nefrologia

Ramiro Barcelos, 2350, sala 2030 - Porto Alegre, RS, Brasil. 90035-003

Telefone: 55 51 21018295 Fax: 55 51 21018121

E-mail:lfgoncalves@hcpa.ufrgs.br

Recebido em: 07/08/2005 Aceito em: 30/09/2005

A apoptose é um processo natural de morte celular, no qual as células se inativam e degradam sua própria estrutura e componentes, de maneira coordenada e característica.[10,11] No contexto do transplante de órgãos, a indução de apoptose tem sido documentada como um mecanismo que leva à deleção de linfócitos aloreativos durante a resposta imune ao aloenxerto.[12] A influência dos imunossupressores na regulação da apoptose de linfócitos ativados e seu papel no controle da resposta imune aos aloenxertos humanos ainda não estão bem elucidados. Um estudo realizado in vitro, analisou vários imunossupressores quanto à indução de apoptose em células T humanas.[13] Os achados deste estudo sugerem que a rapamicina não induz apoptose em células T ativadas, mas inibe a proliferação e a expansão destas após contato com o antígeno, indicando que as células T são silenciadas e não deletadas.[13]

Por outro lado, estudos experimentais in vivo têm demonstrado a indução de apoptose pela rapamicina.[14] Em face das controvérsias a respeito do efeito da rapamicina sobre a indução de apoptose, o presente estudo teve como objetivo avaliar este possível efeito da rapamicina em linfócitos humanos periféricos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Imunossupressor e reagentes

Nas culturas celulares foram utilizados os seguintes reagentes: RPMI-1640 com Hepes (Sigma, St Louis, EUA), soro bovino fetal (Sigma, St Louis, EUA), penicilina-estreptomicina (Gibco, Paisley, UK) e fito-hemaglutinina (PHA) a 1% (Sigma, St Louis, EUA). O imunossupressor testado foi a rapamicina, na concentração de 10ng/mL.

Preparações celulares e cultura

Polimorfos mononucleares foram separados do sangue periférico de voluntários sadios através de centrifugação em gradiente de densidade (Lymphoprep, Oslo, Norway). A fração mononuclear foi lavada e suspensa em RPMI-1640 com 10% de soro bovino fetal e 1% de antibióticos (penicilina e estreptomicina). As preparações celulares foram transferidas para placas de cultura de 24 poços, com número de células ajustado para 1,5 x 106 células/mL, às quais acrescentou-se PHA e/ou rapamicina, conforme o ensaio. Foram testados quatro ensaios experimentais: a) cultura de linfócitos não estimulados; b) cultura de linfócitos estimulados pela PHA; c) cultura de linfócitos não estimulados e expostos à 10ng/mL de rapamicina; d) cultura de linfócitos estimulados pela PHA e expostas à 10ng/mL de rapamicina. As culturas foram incubadas a 37°C em atmosfera estéril, com 5% de CO2 por 24 e 48 horas. Os ensaios foram realizados em triplicata.

Detecção de Apoptose

A apoptose foi determinada nos períodos de 24 e 48 h através da marcação com Anexina V por citometria de fluxo, utilizando-se o kit Annexin V-EGFP Apoptosis Detection (Alexis Biochemicals, Lausen, Switzerland), no aparelho FACScan (Becton Dickinson, Heidelberg, Germany), utilizando-se o software CellQuest para a análise dos dados. A anexina V liga-se à fosfatidilserina exposta na superfície celular nas fases iniciais do processo apoptótico. As células coradas pela anexina V, mas não pelo iodeto de propídeo, foram interpretadas como entrando em apoptose.

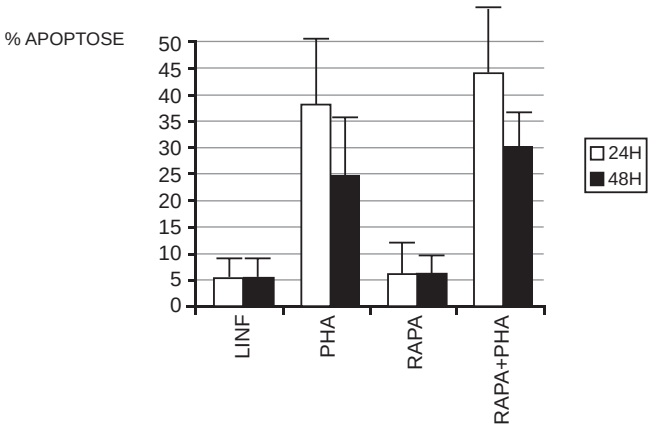
Análise estatística

Os valores percentuais de linfócitos apoptóticos em cada um dos quatro ensaios experimentais foram avaliados estatisticamente pela Análise de Variância Simples, seguida pelo Teste de Scheff. O nível de significância estabelecido foi $p<0,05$.

RESULTADOS

A figura 1 ilustra os resultados obtidos dos quatro ensaios experimentais (cultura de linfócitos não estimulados, linfócitos estimulados pela PHA, linfócitos expostos à rapamicina, e linfócitos estimulados e expostos à rapamicina), nos períodos de 24 e 48 h.

Figura 1 - *Percentual de apoptose em linfócitos periféricos humanos não estimulados, estimulados por PHA, expostos à rapamicina, e estimulados e expostos à rapamicina. Período de 24 horas (barras vazias) e 48 horas (barras cheias)*



Verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa na detecção de apoptose nas culturas de linfócitos com e sem rapamicina, tanto na análise de 24 h (7,1% + 3,8 x 6,6% + 2,6, p=1,0) como após 48 h (6,1% + 1,9 x 6,2 + 1,8, p=1,0).

No entanto, quando se estimularam as culturas de linfócitos com PHA, na presença ou ausência da droga, houve aumento estatísticamente significativo da apoptose, em comparação com os demais grupos, tanto nas análises de 24 como nas de 48 h (P = 0,0000 e P = 0,0006, ANOVA).

Quando se avaliou a adição de rapamicina às culturas estimuladas por PHA verificou-se que esta induziu um discreto aumento no percentual de linfócitos em apoptose, embora sem atingir diferença estatisticamente significativa, tanto na análise dos ensaios em 24 h (46,55% + 11,0 x 39,0% + 12,6, P = 0,69) como após 48 h (30,2% + 8,7 x 24,3% + 11,0, P = 0,73).

DISCUSSÃO

A introdução de drogas imunossupressoras mais efetivas e eficazes representou um marco fundamental para o avanço do transplante de órgãos nas últimas décadas. Estudos recentes vêm demonstrando que alguns imunossupressores utilizados no transplante renal

podem induzir apoptose nos linfócitos, diminuindo a produção da IL-2, um potente fator de crescimento dos linfócitos T que estimula a divisão celular e expansão clonal das células auxiliares e citotóxicas antígeno-estimuladas.[15,16] No entanto, o papel dos imunossupressores na regulação da apoptose de linfócitos ativados ainda não está bem elucidado.

No presente estudo, avaliamos a indução de apoptose in vitro do imunossupressor rapamicina em cultura de linfócitos humanos periféricos, nos períodos de 24 h e 48 h. Testamos quatro ensaios experimentais: a) linfócitos não estimulados, b) linfócitos estimulados pela PHA, c) linfócitos expostos à rapamicina, e d) linfócitos estimulados e expostos à rapamicina.

A análise dos resultados dos nossos ensaios mostrou que quando estimulamos as culturas com PHA, na presença ou ausência da droga, houve aumento estatisticamente significativo da apoptose, em comparação com os grupos não estimulados, tanto nas análises de 24h como após 48h. Da mesma forma, outros autores estudando apoptose em cultura de linfócitos T periféricos humanos encontraram aumento da apoptose nas culturas estimuladas com PHA na análise de 18h.[17] A PHA é um agente mitogênico para linfócitos humanos que age fundamentalmente sobre os linfócitos T.[18]

Em nosso estudo, quando acrescentamos a rapamicina (10ng/mL) nas culturas de linfócitos com PHA, e na ausência desta, não encontramos diferença estatisticamente significativa na detecção de apoptose tanto na análise de 24h como após 48h. Outros estudos mostram que a rapamicina não induz apoptose em cultura de células T de hibridomas (DO.11.10 cel) na análise de 16 h.[19] Igualmente, outros autores também não encontraram indução de apoptose, em culturas de células T imaturas de camundongos, quando estas foram expostas a concentrações de 10pg/mL-100ng/mL de rapamicina, em análise de 48 h.[20] Também já foi estudada a indução de apoptose em culturas de células T periféricas humanas expostas a vários imunossupressores.[13] Seus achados sugerem que a rapamicina, mesmo em altas concentrações, não induz à apoptose aquelas células. No entanto, um estudo realizado em cultura mista de linfócitos mostrou que a rapamicina aumenta a apoptose de células T CD4+, quando comparada com a ciclosporina ou FK506.[21] Da mesma forma, um estudo realizado em cultura de células B de linfoma mostrou que a rapamicina induz à morte estas células através da indução de apoptose.[22] Tais diferenças entre os estudos poderiam ser explicadas pelos diferentes tipos celulares analisados e diferentes métodos de detecção de apoptose empregados.

Existem diversos métodos para qualificar ou quantificar apoptose; a maioria deles detectam alterações nucleares que ocorrem nas células durante o processo, como diminuição de tamanho, condensação da cromatina e fragmentação do DNA. [23] Nosso estudo utilizou como método de quantificação de apoptose a detecção por citometria de fluxo de anexina V, uma proteína que se liga à fosfatidilserina externalizada na membrana celular nas fases iniciais da apoptose. Portanto, a anexina V é um marcador precoce, ideal para os ensaios analisados em 24h e após 48h. Outros métodos de avaliação de apoptose, como a fragmentação do DNA, são marcadores tardios de apoptose.

A apoptose nas células tubulares renais tem sido estudada como um possível indicador da viabilidade do enxerto e da extensão da lesão de isquemia-reperfusão que ocorre após o transplante renal. Esta hipótese é confirmada por um estudo que mostrou redução no grau de apoptose das células tubulares em rins de transplantados com função inicial do enxerto.[24] Outro autor atribui ao uso de rapamicina a piora da recuperação da insuficiência renal aguda induzida em camundongos por oclusão da artéria renal.[25] Segundo este autor, esta droga aumentaria a morte de células tubulares (via apoptose) e inibiria a resposta regenerativa destas células.

Embora tais achados tivessem sido estudados em modelo experimental in vivo e se relacionassem à indução de apoptose em células tubulares, eles são discrepantes em relação aos nossos achados in vitro e à maioria dos estudos semelhantes, que não mostram indução de apoptose pela rapamicina.[19, 20, 21]

A indução de apoptose em linfócitos no contexto da transplantação de órgãos pode estar relacionada ao controle do processo de rejeição aguda mediante a deleção de linfócitos aloreativos e também mais tardiamente, por este mesmo mecanismo, influenciando o desenvolvimento de tolerância imunológica.[26] Em estudo experimental empregando transplante de pele em ratos, foi mostrado que a rapamicina induz tolerância através da apoptose de células T aloreativas.[27] Outros estudos sugerem que a rapamicina atua no desenvolvimento de tolerância periférica através da indução de anergia por inibição da transdução dos sinais mediados pela IL-2.[28] Nossos achados, in vitro, de ausência de indução de apoptose suportam a hipótese de indução de anergia como provável mecanismo de indução de tolerância pela rapamicina.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo mostram que a rapamicina não induz apoptose em cultura de linfócitos T, estimulada ou não. Portanto, é mais provável que seu mecanismo de ação não seja a deleção de linfócitos ativados, mas a inibição da proliferação destas células, o que contribuiria para a prevenção da rejeição aguda e talvez para a indução de anergia.

ABSTRACT

The influence of immunosuppressant drugs in regulating the activated lymphocytes and their role in controlling the immune response to human allografts is still yet to be determined. The aim of this study was to evaluate the induction of apoptosis by rapamycin in peripheral human lymphocyte. **Methods:** Mononuclear polymorphs were obtained from blood of healthy donors. Isolation was performed by Lymphoprep. Cells were cultured for 24 and 48h on 24 phytohemagglutinin-coated (PHA) well plates and/or rapamycin, as specified to the test. Four experimental culture tests were performed: non-stimulated lymphocytes, stimulated by PHA lymphocytes, non-stimulated lymphocytes, exposed to rapamycin and stimulated by PHA lymphocytes, and lymphocytes exposed to rapamycin. Apoptosis was determined

by Annexin V-EGFP staining to externalized phosphatidyllserine on FACScan cytometer. **Results:** There was no statistically significant difference in the apoptosis detection in lymphocyte cultures with and without rapamycin both in 24h (7,1% + 3,8 x 6,6% + 2,6, p=1,0) and after 48h (6,1% + 1,9 x 6,2 + 1,8, p=1,0). However whenever the lymphocytes cultures were PHA-stimulated in the presence or absence of rapamycin, there was a statistically significant increase in the apoptosis in 24h and 48h. The addition of rapamycin to PHA stimulated cultures did not signicantly increase the percentage of lymphocyte apoptosis either after 24h (P=0.69), and after 48h (P=0.73). **Conclusion**: These data suggest that rapamycin does not induce apoptosis in a lymphocytes culture whether stimulated or not with PHA.

Keywords: rapamycin, apoptosis, lymphocytes, immunossupressant.

REFERÊNCIAS

1. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. Clin Transplant 1999; 165: 1-12.
2. Hariharan S, Jonhson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, Mcintosh MJ, Stablei D. Improved graft survival after renal transplantation in The United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000; 342: 605-12.
3. Sabatini DM, Barrow RK, Blackshaw S, Burnett PE, Lai MM, Field ME, et al. Interaction of RAFT1 with gephyrin required for rapamycin-sensitive signaling. Science 1999; 284: 1161-4.
4. Abraham T, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. Annu Rev Immunol 1996; 14: 483-510.
5. Kim HS, Raskova J, Degiannis D, Raska K Jr . Effects of cyclosporine and rapamycin on immunoglobulin production by preactivated human B cell. Clin Exp Immunol 1994; 96: 508-12.
6. Cao W, Mohacsi P, Shorthouse R, Pratt R, Morris RE. Effect of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. Inhibition of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor action and antagonism of rapamycin by FK506. Transplantation 1995; 59 (a): 390-5.
7. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. Lancet 2000; 356: 194-202.
8. MacDonald AS, RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. Transplantation 2001; 71: 271-280.
9. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattstrom C, Claesson K , Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. Transplantation 2001; 72: 777-786.
10. Sánchez EL , Vargas FD. Apoptosis: the phenomenon and its determination. Téc Pecu Mex 2003; 41: 49-62.
11. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 407: 770-776.
12. August C, Schmid KW, Dietl KH, Heidenreich S. Prognostic value of lymphocyte apoptosis in acute rejection of renal allograft. Transplantation1999; 67: 581-585.
13. Stauss G, Osen W , Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. Clin Exp Immunol 2002; 128: 255-266.
14. Lutz J, Zou H, Liu S, Antus B , Heemann. Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. Transplantation 2003; 76: 508-515.
15. Suthantiran M, Morris RE, Strom TB. Immunosuppressants: cellular and molecular mechanisms of action. A J Kidney Dis 1996; 28: 159-172.
16. Di Renzo M, Capecchi PL, Camurri A, Di Ciolla F, Maccherini M, Lisi G, et al. Enhanced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in cardiac transplanted patients undergoing chronic immunosuppressive treatment. Transplant Immunology 2002; 10: 269-275.
17. Wu MX, Ao Z, Daley JF, Scholossman SF. Induction and detection of apoptosis in human periphery blood T cell. J Im Methods 1997; 206: 153-162.
18. Olej B, Lugon JR, P da Silva FE, Meletti-Oliveira MC, Rumjanek VM. Atividade imunossupressora de preparações de ciclosporina A em células mononucleares. J Bras Nefrol 2002; 24 (Supl 1): 5-10.
19. Staruch MJ, Sigal NH, Dumont FJ. Differential effects of the immunosuppressive macrolides FK-506 and rapamycin on activation-induced T-cell apoptosis. Int J Immunopharmac 1991; 13: 677-685.
20. Ishizuka T, Sakata N, Johnson GL, Gelfand EW, Terada N. Rapamycin potentiates dexamethasone- induced apoptosis and inhibits JNK activity in lymphoblastoid cells. Biochemical and Biophysical Research Communications1997; 230: 386-391.
21. Koenen HJ, Michielsen EC, Verstappen J, Fasse E , Joosten I. Superior T-cell suppression by rapamycin and FK506 over rapamycin and cyclosporine a because of abrogated cytotoxic T-lymphocyte induction, impaired memory responses, and persistent apoptosis. Transplantation 2003; 75: 1581-1590.
22. Muthukkumar S, Ramesh TM, Bondada S. Rapamycin, a potent immunosuppressive drug, causes programmed cell deth in B lymphoma cells. Transplantation 1995; 60: 264-270.
23. Bauer KD, Duque RE, Shankey TV. In: Clinical Flow Cytometry Principles and Application. Part 1- Section B. Technical Aspects. Library of Congress, 1993.p 71-1777.
24. Toronyi E, Lord R, Bown ID, Perner F, Szende B. Renal tubular cell necrosis and apoptosis in transplanted kidneys. Cell Biology Int 2001; 25: 267-270.
25. Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in tubular epithelial cell injury. Am J Physiol 1996; 271: 477-488.
26. Wells AD, Li XC, Li Y, Walsh MC, Zheng XX, Wu Z, et al. Requirement for T-cell apoptosis in the induction of peripheral transplantation tolerance. Nature Medicine 1999; 5: 1303-1307.
27. Li Y, Li XC, Zheng XX, Wells AD, Turka LA, Strom TB. Blocking both signal 1 and 2 of T-cell activation prevents apoptosis of active T cell and induction of peripheral allograft tolerance. Nature Medicine1999; 5: 1298-1302.
28. Prud'homme GJ, Vanier LE, Bocarro DC, Ste-Croix H. Effects of cyclosporine A, rapamycin, and FK520 on peripheral T-cell deletion and anergy. Cellular Immunology 1995; 164: 47-56.

EFEITOS DOS FILTROS HIGROSCÓPICO E HIDROFÓBICO NO CLEARANCE DO MUCO E BARREIRA DE BACTÉRIAS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA

Effects of hygroscopic and hydrophobic filters in the mucus clearance and bacterial barriers in patients with liver disease

Eliane Maria Carvalho Silva[1]; Maria Rita Montenegro Isern[2]; Paulo C. B. Massarollo[3]; Paulo Hilário Nascimento Saldiva[4]; Sérgio Mies[5] & Geraldo Lorenzi- Filho[6]

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos dos filtros hidrofóbico e higroscópico nas propriedades físicas e transportabilidade do muco e na incidência de infecção pulmonar. **Casuística e Método**: Foram estudados 35 pacientes com doença hepática, internados na UTI de Transplante de Fígado e submetidos à ventilação mecânica por mais de 24 horas. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, imediatamente após a intubação. Grupo 1 (n = 19) usou o filtro hidrofóbico - BB100-(PALL) e grupo 2 (n = 16) usou o filtro higroscópico – Humid-Vent Filter® (GIBEC). A média de idade dos grupos hidrofóbico e higroscópico era 52,4 13,0 e 45,5 16,4 anos, respectivamente. **Resultados:** Os pacientes eram semelhantes em relação à fração inspirada de oxigênio, à pressão parcial de oxigênio / fração inspirada oxigênio, ao volume minuto, ao balanço hídrico nas últimas 24 horas e ao valor de sódio e bilirrubina. A transportabilidade do muco foi avaliada através do transporte ciliar e da tosse. A adesão foi medida pelo ângulo do contato. A análise do filtro como barreira de bactéria foi avaliada por cultura da secreção traqueal. Os grupos tiveram resultados similares em relação à adesão, ao transporte ciliar, à freqüência da contaminação do circuito e à infecção pulmonar. **Conclusão:** As propriedades físicas do muco ficaram inalteradas com o uso dos dois filtros. No entanto, o transporte através da tosse foi melhor no grupo higroscópico. Ambos os filtros podem ser considerados como barreira de bactérias e podem reduzir a ocorrência de pneumonia relacionada ao ventilador.

Descritores: muco brônquico, regenerador de calor e umidade, pneumonia nosocomial, ventilação mecânica, transporte ciliar.

Grau Acadêmico:

1. Fisioterapeuta do Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do HC-FMUSP; Professora do Curso de Pós-graduação do Centro Universitário do Triângulo – UNITRI.
2. Fisioterapeuta do Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado do HC-FMUSP; Professora do Centro Universitário São Camilo
3. Médico Assistente – Departamento de Cirurgia – FMUSP.
4. Professor Titular – Departamento de Patologia – FMUSP.
5. Professor Associado – Departamento de Cirurgia – FMUSP.
6. Médico Assistente – Departamento de Pneumologia – FMUSP.

Instituições:
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil - Liver Transplantation and Surgery
Centro Universitário do Triângulo - UNITRI

Correspondência:
Eliane Maria de Carvalho Silva
UNITRI – Centro Universitário do Triângulo
Av. Nicomedes Alves dos Santos, 4545,
Bairro Gávea, CEP 38411-106, Uberlândia, MG, Brasil
Phone nr. 55 34 3224 0172
E-mail: barbosinha@unitri.edu.br

Recebido em: 06/08/2005 Aceito em: 06/10/2005

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a via aérea, além de sua função primária como filtro biológico, inibe a entrada de materiais prejudiciais aos pulmões e também fornece o calor e a umidade, com conseqüente saturação do vapor de água.[1] Pacientes submetidos à ventilação mecânica sofrem alteração na função respiratória, necessitando um dispositivo artificial para realizar esta função. Os ventiladores mecânicos têm geralmente um sistema de aquecimento do ar, mas não possuem nenhum filtro de ar.[2,3] Atualmente, existem vários dispositivos com capacidade de preservar a umidade do ar e alguns com propriedades de filtros para partículas. No entanto, existem controvérsias sobre a eficiência destes dispositivos, não somente na função de umidificação, como também, na função de barreira.[4]

O umidificador dos respiradores produz ar úmido e aquecido, no entanto, é inevitável o condensado de água nos circuitos, propiciando a colonização destes e, posteriormente, do pulmão. A pneumonia relacionada ao ventilador tornou-se freqüente e uma tentativa de evitá-la foi a substituição dos reservatórios pelos regeneradores de calor e umidade. Este estudo compara dois tipos de filtros umidificadores com propriedades

diferentes: o filtro higroscópico, altamente absorvente, composto de fibras do propileno e dupla face de papel com cloreto do cálcio, e o filtro hidrofóbico, feito do propileno e coberto por papel cerâmico, produzindo um efeito mecânico na passagem da água. O objetivo desses filtros é filtrar o ar, evitar perda de água e servir como barreira à entrada de microorganismos.[5]

As infecções pulmonares não representam somente custos elevados da internação e uso de antibióticos,[6] mas também, conduzem freqüentemente à morte.[6,7] Os pacientes com doença hepática são mais suscetíveis às infecções oportunistas; uma restrição protéica, assim como outras infecções recorrentes, são adicionadas à severidade da doença[7] e as infecções respiratórias são inevitáveis.[6,7] Com todas essas particularidades do doente, a função dos regeneradores, como a dos filtros, é a de formar uma barreira bacteriana, sendo importante na prevenção de infecção.[8,9,10]

O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos dos filtros higroscópico e hidrofóbico, em relação às propriedades físicas e à transportabilidade do muco, além de avaliar sua eficiência como barreira bacteriana e a incidência da infecção pulmonar, em pacientes com a doença hepática, sem pneumonia no momento da intubação e submetidos à ventilação mecânica por um tempo maior de 24 horas.

Pacientes e Método

Foram estudados 35 pacientes com doença hepática crônica, prospectivamente. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas – FMUSP. Os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento. Os pacientes não tinham diagnóstico de pneumonia, conforme critérios do Centro de Controle das Doenças e Prevenção (CDC)[11] e ficaram submetidos à ventilação mecânica por um tempo maior que 24 horas. A indicação da intubação foi: encefalopatia hepática (12), hemorragia digestiva alta (sete) e transplante de fígado (16). Esses pacientes não foram classificados no início do estudo por nenhum escore de gravidade, no entanto, o valor médio de bilirrubina total para os grupos 1 e 2 foram 10,0 e 15,8 e de uréia 113,1 e 118,6, o que provavelmente os classificaria como mais graves, utilizando-se o índice MELD (Model for end-stage liver disease). Devido à indicação de internação, todos os pacientes receberam antibióticos, alguns profiláticos nas cirurgias, outros como tratamento de causas extra-pulmonares. Os pacientes foram randomizados aleatoriamente em dois grupos no momento da intubação: Grupo I - 19 pacientes (52,4 ± 13,0 anos) usou filtro hidrofóbico (BB 100MFS - Pall - EUA). Grupo II - 16 pacientes (45,5 ± 16,4 anos) usou filtro higroscópico (Humid-Vent Filter Light-Gibec-Sweden), interposto entre o circuito do ventilador e o tubo oro-traqueal. A secreção pulmonar foi coletada em todos os pacientes, através de um sistema fechado de aspiração, imediatamente após a intubação e em dias consecutivos. Os filtros foram trocados diariamente. No momento da troca do filtro, foram coletadas culturas através de swab das extremidades proximal do filtro (próximo ao paciente) e da extremidade distal (próximo ao circuito do respirador). Os parâmetros do CDC[11] foram usados para o diagnóstico de pneumonia. Após a intubação, foi coletado o muco e o filtro selecionado foi introduzido. Durante o procedimento de aspiração, não foi instilada água nem solução salina no tubo para não alterar as propriedades do muco. O filtro e o sistema de aspiração foram mudados diariamente. O circuito do respirador não foi trocado.

Os dados clínicos dos grupos estão na tabela 1. As variáveis ventilatórias foram anotadas no momento da coleta do muco: fração inspirada oxigênio (FIO2), relação PaO2/FIO2, volume minuto, balanço hídrico (últimas 24 horas), valor de sódio e bilirrubina.

Tabela 1: *Dados clínicos no primeiro dia*

	GRUPO 1	GRUPO 2
Idade (anos)	45,5 ± 16,4	52,4 ± 13,0
Sódio (mg/dl)	132 ± 9,31	131 ± 11,19
Uréia (mg/dl)	113,12 ± 82,03	118,62 ± 87,57
Bilirrubina (mg/100ml)	24,8 ± 12,06	18 ± 17,88
Relação PaO2/FIO2 (mmHg/%)	228 ± 57	254 ± 68
FIO2 (%)	130 ± 63,26	152 ± 102,22
Volume Minuto (l/min)	9 ± 2,72	9 ± 4,20

Legenda: *PaO2 - pressão parcial de oxigênio, FIO2 - fração inspirada de oxigênio*

O transporte mucociliar foi avaliado in vitro. O transporte da tosse e o ângulo do contato foram analisados, caracterizando a adesividade.[1,5] A outra variável era o filtro como barreira de bactérias, que foi avaliada com a análise dos agentes microbiológicos encontrados nas extremidades distal e proximal do filtro e na secreção traqueal. Foi considerada contaminação a presença de pelo menos um agente em uma das extremidades do filtro, com ou sem contaminação da secreção traqueal. A presença de microorganismos iguais aos encontrados na secreção traqueal, na extremidade proximal, foi considerada contaminação da extremidade proximal do filtro. Foi considerada insuficiência de barreira sempre que o mesmo microorganismo da secreção traqueal tivesse sido encontrado também na extremidade distal. A contaminação do circuito foi analisada em relação ao número de experimentos, considerando-se experimento isolado cada dia em que o filtro tenha sido trocado. A análise do swab foi feita através do teste de esterilidade.

Outra variável estudada foi a incidência de pneumonia. Os casos de suspeita de pneumonia eram submetidos a broncoscopia e era lavado o bronco alveolar para identificar o agente com cultura qualitativa e quantitativa, como procedimento rotineiro da UTI onde o trabalho foi desenvolvido. A incidência de pneumonia foi analisada em relação ao número de pacientes.

Análise estatística

A análise estatística foi feita com o ajuste de curvas do crescimento para cada grupo dos pacientes.[12] As curvas lineares do crescimento traduziam o comportamento das variáveis

estudadas durante o tempo em que os filtros foram usados. O momento da instalação do filtro foi definido como o tempo "zero". As observações feitas após a intubação, mas antes da colocação do filtro, foram consideradas como co-variáveis do modelo estatístico (x). As curvas do crescimento foram expressas pela seguinte equação: vd, x = + . d = . (x - x *), onde, vd, x = média da variável para o décimo dia e para x = x*; = coeficiente linear; = coeficiente angular; d = número dos dias após "o tempo zero"; = coeficiente co-variável; x = observação co-variável individual; x* = média simples da co-variável. O coeficiente linear representa a média da população no tempo da colocação do filtro, e sempre que x = x *. O coeficiente angular representa a variação diária da média da população da variável. O coeficiente representa a variação média do coeficiente linear para cada aumento de uma unidade no x. O ajuste de crescimento foi conseguido, com o uso do coeficiente para os dois grupos. A matriz de covariância usada para as observações a respeito do mesmo indivíduo era do tipo auto-regressiva de primeira ordem. Para cada variável, os dois coeficientes lineares dos grupos foram comparados de acordo com os testes baseados na Distribuição de Fisher. Sempre que a igualdade foi concluída, um coeficiente comum para ambos os grupos foi estimado, e foi adotado o nível de significância de 5%.[12]

Resultados

Os grupos são similares na média de idade, na taxa de mortalidade, tempo de intubação e diagnóstico de pneumonia; isto pode ajudar na comparação dos grupos higroscópico e hidrofóbico, como está demonstrado na tabela 2. Os índices da contaminação por microorganismos iguais nas extremidades distal e proximal e a eficiência da barreira de bactérias dos filtros estão demonstrados na tabela 3. O número de microorganismos iguais na extremidade proximal do filtro hidrofóbico foi significantemente menor (p=0,004) em relação ao filtro higroscópico, também demonstrado na tabela 3. Não houve diferença estatística nos grupos em relação à contaminação das extremidades, como está demonstrado na tabela 4.

Tabela 2: *Demonstra a media da idade, mortalidade, extubação, tempo de intubação e diagnóstico de pneumonia*

	GROUP 1	GROUP 2	P
Número de pacientes	19	16	-
Idade (média e dp)	52,4 + 13,0	45,5 + 16,4	-
Mortalidade (%)	(42,1 %)	(43,8%)	0,920
Extubação (%)	(57,9%)	(56,3%)	0,925
Tempo de intubação (dias)	5,38 + 4,51	5,42 + 3,89	0,978
Pneumonia (%)	3 (15.8%)	2 (12,5%)	0,846

RESULTADOS: *Análise da barreira de bactérias*

Pela análise gráfica do transporte através da tosse e pelas tendências lineares do crescimento dos coeficientes lineares médios em relação ao tempo, é possível dizer que filtro higroscópico mantém valores iguais, enquanto que o filtro hidrofóbico apresenta uma tendência diminuída do crescimento linear, no entanto, sem diferença estatisticamente significante no grupo higroscópico, como está demonstrada na figura 1. O transporte mucociliar através dos cílios e do ângulo de contato não foi estatisticamente significante nos grupos estudados, ambos podendo ser considerados similares (figuras 2 e 3).

Tabela 3: *Demonstra o índice de contaminação.*

	GROUP 1	GROUP 2	P
Número total de experimentos	85	75	-
Número de microorganismos iguais (proximal)	34 (40,0%)	47 (62,7%)	0,004
Número de microorganismos iguais (distal)	5 (5,9%)	2 (2,7%)	0,686

Tabela 4: *Demonstra o número total de microorganismos das extremidades dos filtros.*

	GROUP 1	GROUP 2	P
Número total de experimentos	85	75	-
Contaminação da extremidade distal	9 (10,6%)	2 (2,7%)	0,319
Contaminação da extremidade proximal	62 (72,9%)	66 (88,0%)	0,057

Discussão

O desenvolvimento de métodos da ventilação mecânica tem favorecido extremamente o tratamento dos pacientes com

Figura 1. *Os perfis médios e o erro padrão para a variável "tosse", com sua estimada curva de crescimento (a relação x = x * = 4,70)*

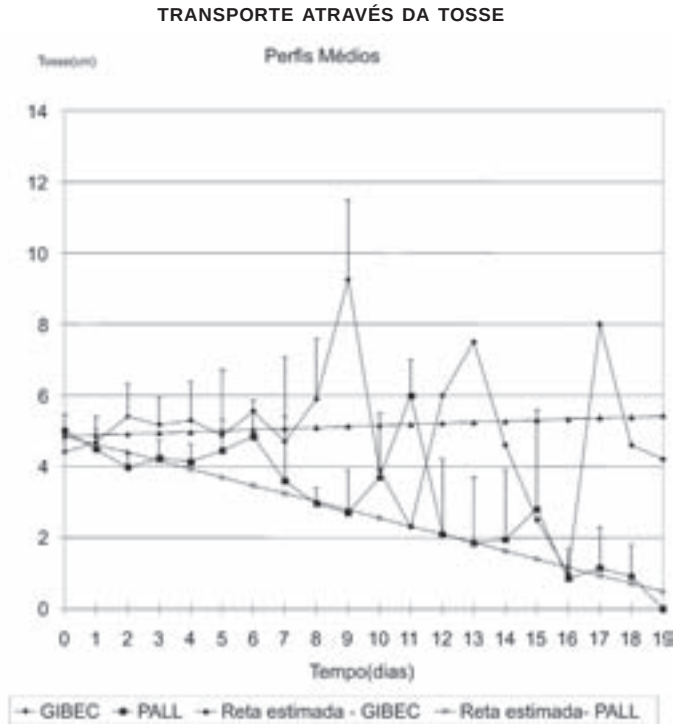


Figura 2. *Os perfis médios e o erro padrão para a variável "transporte mucociliar", com sua estimada curva de crescimento (a relação x = x * = 0,88). Não há diferença estatística entre os grupos.*

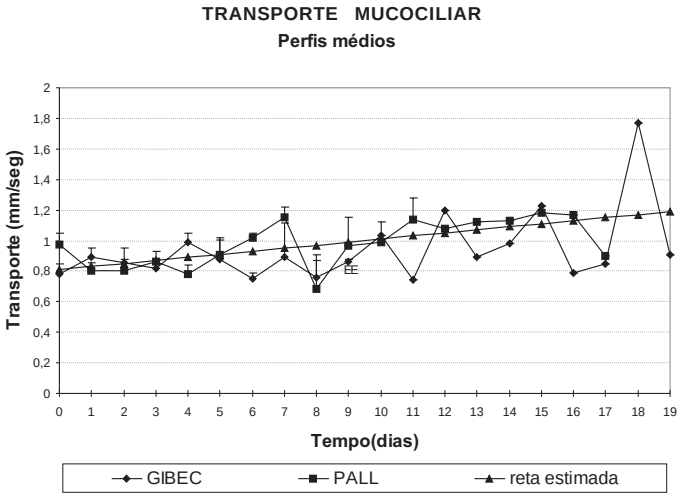
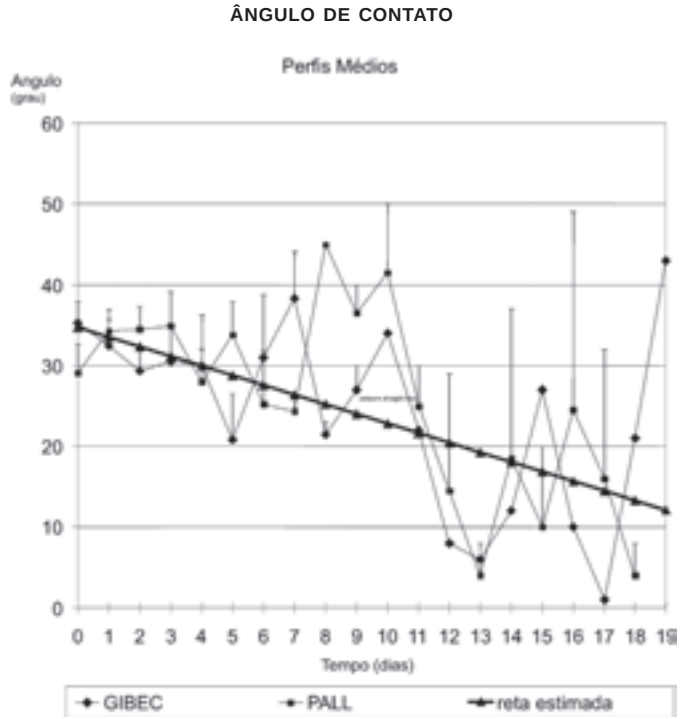


Figura 3: *Os perfis médios e o erro padrão para a variável "ângulo de contato", com sua estimada curva do crescimento (a relação x = x * = 31,90)*



insuficiência respiratória aguda. No entanto, apesar desta evolução, algumas complicações são freqüentes. Desta maneira, é importante fornecer uma orientação contínua à equipe profissional que cuida dos pacientes e manipula o respirador, manipulação correta dos cateteres, em relação aos cuidados para evitar que os pacientes aspirem secreções da orofaringe e gástrica, causando auto-infecção.[13,14] Outros fatores como posicionamento incorreto no leito, pressão insuficiente no balão da cânula traqueal e distensão abdominal, favorecem a broncoaspiração.[14]

Muitas vezes, o concentrado de água que fica armazenado nos circuitos, é retornado freqüentemente aos reservatórios, sendo fácil entender que a colonização ocorre do circuito do respirador para o paciente. Existem vários trabalhos que tentam definir o momento ideal para a troca do circuito, mas nenhum é conclusivo.[15,16,17] O manuseio inapropriado dos circuitos e as técnicas incorretas de aspiração traqueal constituem fatores de risco. Na UTI, onde este trabalhWo foi desenvolvido, existe a rotina de uso do sistema fechado de aspiração em todos os pacientes submetidos à ventilação mecânica. Acredita-se que a diminuição de manipulação da via aérea diminua as complicações pulmonares infecciosas, embora a literatura não seja conclusiva sobre os benefícios do sistema fechado de aspiração.[18,19]

Os grupos tiveram porcentagens similares no tempo de extubação, nos dias de intubação e nas taxas de mortalidade. O estudo-trabalho torna-se mais interessante, pois todos os pacientes têm o mesmo diagnóstico (cirrose hepática), enquanto que na literatura, os trabalhos apresentam uma casuística grande, no entanto, com vários tipos de doenças, levando a um questionamento sobre resultados, indicações de intubação, complicações da ventilação mecânica e a evolução dos pacientes em uma UTI. Neste estudo, optou-se por um filtro higroscópico e um hidrofóbico, devido às suas propriedades e capacidade de substituir os sistemas convencionais de umidificação.

Para os pacientes que necessitam de ventilação mecânica, é preciso um sistema que aqueça e produza umidificação do ar, mas a filtração não é realizada. O paciente saudável, submetido a qualquer tipo da cirurgia, é completamente diferente do paciente submetido ao transplante de fígado, onde o sistema imunológico está comprometido.[6,20,21,22] Nesta casuística, 16 pacientes (45,7%) eram pós-operatório de transplante.

O desempenho do filtro depende do volume corrente. Alguns trabalhos descrevem a oclusão do tubo traqueal em conseqüência de uma umidificação inadequada e também de um volume minuto maior que 10 ml/kg.[23,24]

Existem vários trabalhos que demonstram a eficiência regeneradora de calor e umidade, mas também como barreiras que evitam a passagem das bactérias de um lado ao outro. No entanto, estes trabalhos são laboratoriais.[16,25,26,27] Acredita-se que na prática diária, fatores relacionados ao paciente e à doença de base possam determinar resultados diferentes. No estudo randomizado em pacientes submetidos a ventilação mecânica, foram comparados dois tipos de filtros: um higroscópico e outro hidrofóbico. Concluiu-se que ambos tiveram o poder similar na umidificação, sem diferenças na formação do atelectasias, obstrução da cânula traqueal, colonização e pneumonia relacionada ao respirador.[9]

O desenvolvimento dos regeneradores de calor e umidade foi uma conquista importante, especialmente para os pacientes imunocomprometidos admitidos na UTI. Com estes filtros, as infecções cruzadas podem ser evitadas, devido à manipulação

dos circuitos e dos pacientes. Já é bem descrito que o uso de filtro no circuito do ventilador, diminui a colonização.[28,29,30,31]

A quantidade de secreção pulmonar aspirada foi classificada como pequena (> 1 ml), moderada (> 1ml e > 3ml), e grande (> 3 ml). Essa observação foi importante porque a quantidade de secreção permaneceu constante durante todo o tempo de intubação, não confirmando os trabalhos que descrevem a presença de obstrução de cânula, dificuldade de aspiração e a grande quantidade de secreção nos pacientes admitidos nas UTI. É possível afirmar que estes pacientes receberam cuidados adequados da fisioterapia, pois o volume de secreção traqueal era de pequeno a moderado em cada aspiração e também não houve nenhuma oclusão de cânula por rolhas de muco.

A pneumonia produz um aumento na mortalidade e nos custos, devido a uma internação mais longa e o uso de antibióticos.[2,6,32] Isto se agrava nos pacientes com doença hepática, porque são mais suscetíveis às infecções oportunistas. O consumo de massa muscular é conseqüência, não somente da evolução natural da doença, mas também da restrição protéica.Todos estes fatores, adicionados à expectativa do órgão, tornam o paciente mais limitado e suscetível às infecções.[3] Um outro aspecto que aumenta o risco de pneumonia é a freqüência com que os circuitos dos respiradores são trocados. A troca do circuito do respirador a cada 24 ou 48 horas, está associada a um aumento na incidência de pneumonia, que pode ser atribuída à manipulação do circuito e do paciente.[33] Mais tarde, demonstraram que os circuitos podem ser trocados por um tempo maior que 48 horas, sem nenhum risco.[16,34]

Para alguns autores, o fato de não trocar os circuitos, ou de trocá-los a cada sete dias, não influencia na incidência de pneumonia, sendo estas incidências de 24,5% e 28,8%, respectivamente.[35] Outro autor relatou em estudo prospectivo randomizado, utilizando filtro hidrofóbico e sistema convencional (aquecidos e úmidos), trocados a cada sete dias, que a incidência de pneumonia foi de 6% e 16%, respectivamente. As taxas de infecção foram significantes no grupo que usou filtro. Observou também uma diminuição no tempo de internação no grupo que usou o filtro, sem nenhuma oclusão da cânula.[10] No presente estudo, a porcentagem de pneumonia diagnosticada através da broncoscopia foi de 15,8% no grupo hidrofóbico e 12,5% no grupo higroscópico.

A aspiração traqueal é importante para a higiene brônquica, mas deve ser feita corretamente. Existem estudos que comparam dois sistemas de aspiração e sugerem que os riscos de contaminação do cateter e pneumonia não são diferentes nos dois grupos.[18,19] Vantagens, como custo baixo e uma diminuição na contaminação, são atribuídas ao uso do sistema fechado de aspiração, embora não tenha nenhum trabalho conclusivo. Uma outra vantagem do uso do sistema fechado de aspiração é a diminuição da manipulação da via aérea e risco da desconexão do circuito. No entanto, são necessários mais trabalhos para se comparar as vantagens e as desvantagens dos sistemas de aspiração.

A pneumonia nosocomial é devida a vários fatores diferentes, e tem um risco maior nos pacientes imunodeprimidos e transplantado com flora alterada. A micro aspiração de sangue ou gástrica, em pacientes sem via aérea artificial e com nível de consciência rebaixado, é fator decisivo na instalação de pneumonia e no prognóstico destes pacientes.[7,21]

A pesquisa de microorganismos nas extremidades dos filtros foi realizada para verificar a capacidade de barreira dos sistemas, ou seja, se permitia a passagem de um lado ao outro. Apesar do número pequeno de casos, é possível dizer que estes dispositivos são capazes de filtrar. A incidência de pneumonia foi igual nos grupos hidrofóbico e higroscópico. A freqüência da contaminação nas extremidades dos filtros não foi estatisticamente significante; provavelmente, os filtros possuem as mesmas características para filtração. Observou-se que na maioria das vezes, a secreção traqueal estava contaminada por pelo menos um agente. Além disso, a extremidade proximal foi contaminada também pelo mesmo agente da secreção traqueal. A extremidade distal quando foi contaminada, provavelmente tenha sido por ineficiência da filtração. Entretanto, é interessante analisar que o agente colonizador da extremidade distal não persistiu nos dias seguintes. É suposto que a troca dos filtros a cada 24 horas, não permitiu a contaminação dos circuitos dos respiradores.

O método estatístico empregado facilitou estimar a relação "tempo x variáveis" permitindo a análise de toda informação obtida, independentemente do tempo da observação. Através da análise dos gráficos e das tendências lineares do crescimento dos coeficientes lineares médios em relação ao tempo, é possível dizer que, no transporte através da tosse, o filtro higroscópico mantém valores iguais, enquanto que o filtro hidrofóbico mantém uma tendência decrescente do crescimento linear, demonstrando que o transporte através da tosse sofreu alteração, resultando uma distância menor. Esta variável foi estatisticamente significante no grupo higroscópico. O transporte através dos cílios apresentou uma tendência crescente em ambos os grupos, mostrando uma melhoria de sua condição inicial, provavelmente devido à manutenção das propriedades físicas do muco.

Na adesão através do ângulo de contato, os crescimentos lineares foram coincidentes e a tendência diminuiu nos dois grupos, isto é, o muco mostrou um acoplamento melhor, provavelmente pela manutenção das propriedades. Mas existe uma outra hipótese, talvez o muco tenha ficado mais fluído com o passar dos dias, pela gravidade do doente e pelo maior grau de edema do paciente, e isto foi observado a partir do décimo dia de intubação.

Conclusão

A incidência de pneumonia foi igual nos grupos higroscópico e hidrofóbico. A contaminação das extremidades foi também similar, no entanto, na extremidade distal ela não se manteve nos dias subseqüentes. A contaminação do circuito ocorre do paciente para o circuito. Os filtros tiveram um comportamento igual no transporte através dos cílios e ângulo de contato. O transporte através da tosse foi mais eficiente no grupo higroscópico.

ABSTRACT

Objective: To compare the effects of the hydrophobic and hygroscopic filtering (HHF) in the physical properties and transportability of the mucus and lung infection rate. Material and Method: Thirty five patients included in this study where submitted to mechanical ventilation for more than 24 hours at the Liver Transplant's Intensive Care Unit (ICU). Patients were randomized in two groups immediately after intubation. Group 1 (n= 19) used a BB100 hydrophobic filter, and Group 2 (n = 16) used a Humid-Vent Filter®. Light hygroscopic filter. The mean ages of the hydrophobic and hygroscopic groups were 52.4 ± 13.0, and 45.5 ± 16.4, respectively. **Results:** Patients had similar fraction of inspired volume of Oxygen, partial pressure of Oxygen / fraction of inspired Oxygen, minute/volume, to the hydric balance in the previous 24 hours, and to the sodium and bilirubin value. The mucus transportability was assessed through the ciliary transportation and cough. The adherence was measured by the contact angle. The filtering analysis as a bacterial barrier was assessed by the tracheal secretion culture. **Conclusion:** The physical properties of the mucus remained unchanged with the use of the HHF. Nevertheless, the transportation through cough was better in the hygroscopic group. Both HHF can be considered bacterial barriers, and they can reduce the occurrence of the ventilator-related pneumonia.

Keywords: bronchial mucus, heat and moisture regenerator, nosocomial pneumonia, ciliary transportation, mechanical ventilation.

REFERÊNCIAS

1 Nakagawa NK, Macchione M, Guimaraes ET, King M, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G et al. – Effects of heat and moisture exchanger and a heated humidif respiratory mucus in patients undergoing mechanical ventilation. Crit Care Med 2000; 28:312-317.

2 Chastre J, Fagon JT, Soler P, Bornet M, Domart Y, Trouillet JL et al. - Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. Am J Med 1988; 85:499-506.

3 Duran FG, Piqueras B, Romero M, Carneros JA, De Diego A, Salcedo M et al. - Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. Transpl Int 1998;1:S255-9.

4 Eckerbon B & Lindholm CE – Performance evaluation of six heat and moisture exchangers according to the Draft International Standard (ISSO/DIS9360) Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:404-409.

5 King M, Brock G & Lundel C – Clearance of mucus by simulated cough. J App. Physiol 1985; 58:1776-1782.

6 Porzecanski I, Bowton DL. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2006 Aug;130(2):597-604

7 Rosa H, Silverio AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1645-6.

8 Thomachot L, Viviand X, Arnaud S, Boisson C & Martin CD - Comparing two heat and moisture exchangers, one hydrophobic and one higroscopic, on humidifying efficacy and the rate of nosocomial pneumonia. Chest 1998; 114:1383-1389.

9 Kirton OC, Dehaven B, Morgan J, Morejon O & Civetta J - A prospective, randomized comparison of an in- line heat moisture exchange filter and wire humidifiers: rates of ventilator-associated early onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of tracheal tube occlusion. Chest 1997; 112:1055-1059.

10 Gallagher J, Strangeways JM & Allt-Graham J - Contamination control in long term ventilation. Anaesthesia 1987; 42: 476-481.

11 CDC . Guideline for prevention of nosocomial pneumonia - MMWR 46: 1 - 79, 1994.

12 Diggle PJ, Liang KY & Zeger SL - Analysis of Longitudinal Data. Oxford: Oxford Science Publications. 1994.

13 Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A et al. - Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142:523-528.

14 Emre S, Sebastian A, Chodoff L, Boccagni P, Meyessrs B, Sheiner PA et al. - Selective decontamination of the digestive tract helps prevent bacterial infections in the early postoperative period after liver transplant. Mt Sinai J Med 1999; 66: 310-313.

15 Djedaini K, Billiard M, Mier L, Le Bourdelles G, Brun P, Markowicz P et al. - Changing heat and moisture exchangers every 48 hours rather than 24 hours does not affect their efficacy and the incidence of nosocomial pneumonia. Am J Crit Care Med 1995; 152: 1562-1569.

16 Hess D, Burns E, Romagnoli D & Kacmarek R M - Circuit change frequency and ventilator-associated pneumonia rates. Chest. 1994; 106:79S. [Abstrat]

17 Kollef MH, Shapiro S D, Fraser VJ, Silver P, Murphyd M, Trovillion E et al. - Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes – A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1995; 123:168-174.

18 Adams DH, Hughes M & Elliott TS - Microbial colonization of closed-system suction catheters used in liver transplant patients. Intensive Crit Care Nurs 1997; 13:72-76.

19 Crimlisk JT, Paris R, Mcgonagle EG, Calcutt JA & Farber HW - The closed tracheal suction system: implications for critical care nursing. Dimens Crit Care Nurs 1994; 3:292-300.

20 Duran FG, Piqueras B, Romero M, Caeneros JA, De Diego A, Salcedo M et al. - Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. Transpl Int 1998; 1:S255-9.

21 Kondrup J, Nielsen K & Hamberg O - Nutritional therapy in patients with liver cirrhosis. Eur J Clin Nutr 199246:239-246.

22 Singh N, Gayowski T, Wagener MM & Marino IR - Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the intensive care unit. Transplantation 1999; 67:1138-1144.

23 Martin C, Papazian L, Pierrin G, Saux P & Gouin F- Preservation of humidity and heat of respiratory gases in patients with a minute ventilation greater than 10L/min.- Critical Care Medicine 199422: 1871-1876.

24 Noguchi H, Takume Y & Rochi O – A study of humidification in tracheostomized dogs. Br J Anaesth 1973; 45:844-847.

25 Haas H, Morris JF, Samsom S, Kolbourn JP & Kim PJ –Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: Comparison of transtracheal fiberbronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. Am Rev Respir Dis 1977; 116:41-47.

26 Holton J & Webb AR - An evaluation of the microbial retention performance of three ventilator-circuit HME. Intensive Care Med 1994; 20:233-237.

27 Mebius C – Heat and moisture exchangers with bacterial HME: a laboratory evaluation. Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36:572-576.

28 Austan F & Suzukawa M – Humidification method that decreases condensate contamination in ventilator tubing. Heart Lung 2000; 29:56-59.

29 Branson RD, Kenneth DJ, Campbell R, Johnson D & Porembka D- Humidification in the Intensive Care Unit. Chest 1993;104:1800-1805.

30 Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, Papas J & Fein AM- Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients.Chest 1989;95:155-161.

31 Fagon J, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C et al. – Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protect specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989; 139:877-884.

32 Craven DE, Kunches LM & Kilinsky V - Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1986; 133:792-796.

33 Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ & Rahmani J - Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. Am Rev Respir Dis. 1991; 143:738-743.

34 Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trovillion E et al. - A randomized clinical trial comparing an extended-use higroscópico condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. Chest 1998; 113: 759-767.

35 Thomachot L, Leone M, Razzouk K, Antonini F, Vialet R, Martin C. Randomized clinical trial of extended use of a hydrophobic condenser humidifier: 1 vs. 7 days. Crit Care Med. 2002 Jan;30(1):232-7

O transplante é só o começo da história.

© J-C 2007 ® Marca Registrada - Março/2007

PERFIL DOS CANDIDATOS À LISTA DE TRANSPLANTE RENAL COM DOADOR FALECIDO EM UM CENTRO DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA NO BRASIL

Profile of candidates for the transplant waiting list of deceased kidney donor at a center providing renal replacement therapy in Brazil

André Barreto Pereira[1], Maria Goretti Moreira Guimarães Penido[2], Milton Soares Campos Neto[3] , Gustavo Mário Capanema Silva[3]

RESUMO

Introdução: A literatura não oferece consenso quanto às indicações e contra-indicações para inclusão em lista para transplante renal com doador falecido nos centros de terapia renal substitutiva. **Objetivos:** avaliar o perfil demográfico, as razões das indicações ou não para inclusão em lista de transplante renal doador falecido e a enfermidade primária dos pacientes em terapia renal substitutiva desse centro. **Métodos:** Foi analisado o banco de dados de pacientes em terapia renal substitutiva quanto aos dados demográficos, às enfermidades primárias e às indicações e contra-indicações para inclusão em lista de transplante renal doador falecido. Foram divididos em três grupos: G1 (aptos ao transplante), G2 (não aptos) e G3 (avaliação). **Resultados:** de 408 pacientes, 127 estavam no G1, eram 54% masculinos, idade média 43 anos (15-65), 41% tinham glomerulonefrite crônica, 12% nefroesclerose hipertensiva, 10% nefrite túbulo intersticial crônica, 6% diabetes melitus e 6% nefropatia de refluxo. No G2 havia 166 pacientes, 46% masculinos, idade média 62 anos (25-88), 30% tinham diabetes melitus, 15% glomerulonefrite crônica e 14% nefroesclerose hipertensiva, 11% doença ateroembólica. No G3 havia 115 pacientes, 62% masculinos, idade média 49 anos (16-65), 42% com diabetes melitus, 15% glomerulonefrite crônica, 8% nefrite túbulo intersticial crônica, 4% doença ateroembólica e 48% necessitavam de avaliação cardiológica. As principais razões para exclusão no G2 foram: idade superior a 65 anos e recusa ao Transplante. **Conclusões:** um percentual esperado de pacientes desse centro encontrava-se apto à inclusão em lista de transplante renal doador falecido (31%) e as maiores contra-indicações foram idade avançada e recusa.

Descritores: diálise, insuficiência renal crônica e lista de espera para transplante renal

INTRODUÇÃO:

A avaliação clínica, laboratorial e de imagem de pacientes candidatos a transplante renal com doador falecido está cada vez mais detalhada e a indicação, mais cuidadosa. O paciente renal crônico apresenta particularidades na evolução da doença cardiovascular, merecendo uma avaliação criteriosa e delicada. Na população incidente em hemodiálise sem sintomas coronarianos, 53,3% têm estenose significante de artéria coronariana, sendo 83,3% dos diabéticos.[1,2] Apesar das características da população incidente em diálise serem diferentes daquela em lista de espera de rim doador falecido, estes dados demonstram a grande probabilidade de doença coronariana oculta nos candidatos a transplante renal.[1,2] A literatura não oferece consenso quanto à prevalência das indicações e contra-indicações para inclusão em lista nos centros de terapia renal substitutiva (TRS). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, existem, aproximadamente, 65.000 pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento dialítico no Brasil em 2005; um aumento de 6.000 pessoas em relação a 2004.[3] Apesar de não haver dados do número de pacientes potenciais receptores de transplante renal, estima-se que, aproximadamente, um terço daqueles em tratamento dialítico compõe este número. No Brasil, em 2004, segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, foram realizados 3.332 transplantes renais, ou seja, aproximadamente 15% dos candidatos na lista de espera de transplante renal doador

Grau acadêmico

1. Médico nefrologista mestrando
2. Médica nefrologista pediatra professora doutora
3. Médico nefrologista

Instituições:

Centro de Nefrologia Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Correspondência:
André Barreto Pereira
Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte
Rua Piauí, 420, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil
CEP: 30150320
Telefone: 55 31 3238 8169
Email: andrebarper@yahoo.com.br

Recebido em: 07/08/2005 Aceito em: 30/09/2005

falecido. Em Minas Gerais (MG) ocorreram 384 transplantes em 2004, compreendendo aproximadamente 10% (3815 pacientes da lista de espera de transplante renal doador cadáver em dezembro de 2004). Destes, 185 de doador vivo.[4] O transplante renal é a melhor modalidade de tratamento para o paciente renal crônico dependente de diálise, uma vez considerado o custo do procedimento e a qualidade de vida. Com o progressivo aumento da população dialítica, torna-se de fundamental importância possibilitar ao paciente o transplante renal como uma perspectiva de tratamento. Os dados epidemiológicos de cada centro dialítico provavelmente variam de acordo com a região onde o centro se situa, mas é de importância o conhecimento disto. Considerando o número significativo de pacientes em tratamento dialítico no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte (CNSCBH), avaliou-se o perfil demográfico, as razões das indicações ou não para inclusão em lista e a enfermidade primária dos indivíduos em TRS nesse centro.

Métodos

Em fevereiro de 2005, analisou-se no banco de dados local do referido centro, segundo protocolo estabelecido para este fim os pacientes em TRS quanto ao sexo, faixa etária, doença primária, sorologia para hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV), tempo de diálise, situação na lista de espera de transplante renal doador falecido e as razões das indicações ou não para inclusão nesta. A mortalidade dos grupos foi avaliada em um ano.

Os pacientes foram divididos em três grupos: G1 (aptos ao transplante), G2 (não aptos) e G3 (em investigação). As variáveis acima relatadas foram analisadas em cada grupo. A etiologia primária foi diagnosticada principalmente baseada na anamnese do paciente (glomerulonefrite crônica, nefrite tubulointersticial crônica, nefropatia do refluxo, etc), com exceção daqueles casos em que o exame laboratorial ou de imagem é fundamental para o diagnóstico (mieloma, doença renal policística autossômica dominante, etc).

A análise estatística foi realizada utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, teste de Mann-Whitney com valor p corrigido, o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher, todos com um nível de 5% de significância. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local.

Resultados

Foram avaliados 408 pacientes. Entre os três grupos houve diferença estatísticamente significativa entre idade (G1:42,70 ± 10,91, G2:62,10 ± 15,32, G3:48,68 ± 12, 17 anos, p=0,000), mortalidade em um ano (G1:4,72%, G2:22,89%, G3:10,43% p=0,000) e tempo de diálise (G1:1479, G2:1469, G3:1035 p=0,000) com exceção na idade entre os aptos e não aptos (p=0,198). Não houve diferença entre sexo e entre sorologia para hepatite C nos grupos.

O grupo I (aptos) compreendia 127 (31%) indivíduos. Destes, 54% eram masculinos, 41% tinham glomerulonefrite crônica (GNC), 12% nefroesclerose hipertensiva (NH), 10% nefrite túbulo intersticial crônica (NTIC), 6% diabetes mellitus (DM) e 6% nefropatia de refluxo (NR). No G2 (não aptos) havia 166 pacientes (40%), 48% masculinos, idade média 62 a (25-88), 30% tinham DM, 15% (GNC) e 14% NH, 11% doença ateroembólica (DAE), 8% NTIC. No G3 (em investigação) havia 115 pacientes (28%), 62% masculinos, 42% com DM, 15% GNC, 8% NTIC, 4% DAE, 10% NR. Neste grupo 46% necessitavam de avaliação cardiológica, 17% necessitavam de avaliação urológica e 11% estavam em avaliação pelo grupo de hepatites.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos (G1,G2,G3) em relação às etiologias de DM (G1:5,51% ,G2:29,76%, G3:41,74% p:0,000), DAE (G1:3,15% ,G2:11,31% , G3:4,35% p:0,009), NH (G1:11,8% ,G2:14,29% , G3:3,48% p:0,011), NR (G1:6,3%, G2:2,38%, G3:9,57% p:0,035), GNC (G1:40,94%, G2:15,48%, G3:14,78% p:0,000) e nefropatia crônica de enxerto (NCE) (G1:3,15%, G2:0%, G3:0,87% p:0,048), e à mortalidade (tabela 1).

As principais razões para exclusão no G2 foram: idade maior 65a (54%), recusa do paciente ao transplante (14%), contra-indicação cardiológica (8%), recusa à biópsia hepática (5%), pacientes com hepatite B ou hepatite C que necessitavam deste procedimento para adequada avaliação (tabela 2).

Discussão

Como relatado previamente na introdução, é esperado que um terço daqueles em tratamento dialítico esteja apto para o transplante renal, como foi achado neste estudo. O centro de diálise analisado situa-se dentro de um complexo hospitalar onde a grande maioria dos pacientes é proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS), encaminhada de outros serviços de saúde de menor porte da região metropolitana e do interior do estado de Minas Gerais, sem estrutura para um atendimento nefrológico. Este resultado da prevalência de pacientes na lista de transplante acompanha aqueles publicados em outros trabalhos.[5]

Houve diferença estatísticamente significativa na mortalidade entre os grupos, sendo maior no G2 (não aptos), seguido pelo G3 (em investigação) e G1 (aptos), como o esperado. A proporção de pacientes do sexo feminino e masculino é semelhante dentro dos grupos. No grupo "em investigação", a maior pendência é a avaliação cardiovascular (46%), seguida pela urológica (17%). É de conhecimento a gravidade cardiovascular do paciente renal crônico, sendo aquela doença a maior causa de óbito. Além do risco peroperatório, existem outros motivos para uma adequada avaliação desta população. Aproximadamente metade das mortes em 30 dias pós-transplante é devida a eventos cardíacos.[1] A necessidade de imunossupressores por longo prazo pode agravar a doença aterosclerótica. Uma vez que rins de doadores falecidos ou vivos são de uma preciosidade imensurável e a maior causa de perda de enxerto é a morte por evento cardiovascular, sua utilização deve ser bem analisada. Torna-se prudente, portanto, uma adequada avaliação destes para o procedimento cirúrgico do transplante, principalmente naqueles diabéticos.[1] Esta necessidade tornou-se uma exigência do órgão regulamentador do transplante neste estado (MG -Transplante), para todo paciente maior que 65 anos, e diabético maior que 45 anos encaminhados para inclusão na lista de transplante renal com doador falecido. A avaliação urológica é obrigatória para aqueles masculinos maiores que 45 anos.

A maior causa de contra indicação de inclusão em lista de transplante era a idade do paciente, seguida pela recusa do paciente em ser inscrito. Infelizmente, a demanda de órgãos para

Tabela 1: *Sorologia para HCV e HBV, mortalidade, sexo e etiologia da Doença Renal Crônica de pacientes em tratamento dialítico, agrupados de acordo com a situação na lista de transplante renal com doador falecido.*

	Aptos n=127		não aptos n=166		em investigação n=115		
ETIOLOGIA DE DRC	n	%	n	%	n	%	Valor p
nefropatia diabética	7	5,51	50	29,76	48	41,74	0,000*
doença ateroembólica	4	3,15	19	11,31	5	4,35	0,009*
GNC	52	40,94	26	15,48	17	14,78	0,000*
NTIC	12	9,45	13	7,74	8	6,96	0,768
síndrome de alport	5	3,94	1	0,60	1	0,87	0,066
DRPAD	4	3,15	7	4,17	4	3,48	0,883
indeterminado	3	2,36	1	0,6	4	3,48	0,215
nefrite lúpica	3	2,36	3	1,79	0	0	0,280
nefroesclerose hipertensiva	15	11,81	24	14,29	4	3,48	0,011*
nefropatia de refluxo	8	6,30	4	2,38	11	9,57	0,035*
nefropatia crônica de enxerto	4	3,15	0	0	1	0,87	0,048*
neoplasia	1	0,79	3	1,79	0	0	0,308
vasculite	2	1,57	2	1,19	2	1,74	0,929
outras	7	5,51	13	7,74	10	8,70	0,609
Sexo	69	62,00	79	48,00	62	54,00	0,429
Hepatite C	14	12,17	24	14,46	7	5,51	0,088
Hepatite B	7	6,09	3	1,81	-	-	-
óbitos	6	4,72	38	22,89	12	10,43	0,000*
	média	d.p.	média	d.p.	média	d.p.	
idade	42,70	10,91	62,10	15,32	48,68	12,17	0,000*

Tabela 2: *Razões de não aptidão para inclusão na lista de transplante renal com doador falecido*

razões para não inclusão em lista	n	%
idade (>70)	59	35,54
idade (65-70)	31	18,67
recusa	24	14,46
cardiopatia	13	7,83
recusa a biópsia hepática	8	4,82
não aderência	7	4,22
obesidade	5	3,01
uropatia	4	2,41
neoplasia	4	2,41
usuário de drogas	1	0,60
OUTRAS	10	6,02
TOTAL	166	100

o transplante renal supera a oferta. Como conseqüência, há um persistente aumento do número de pacientes na lista de transplantes com maior tempo de espera, e cada vez mais idosos e doentes.[6] Com a melhora da qualidade do tratamento hemodialítico, existe a visão imediatista do candidato a transplante de trocar o "certo pelo duvidoso". Visão esta equivocada, uma vez que a sobrevida em longo prazo do paciente é maior. Com intuito de mudar esta situação, o serviço de diálise tem feito repetidas palestras instrutivas aos pacientes e seus familiares, além da divulgação de cartazes numa campanha denominada "Rimdo à toa".

Entre as etiologias prevalentes em cada grupo, vale ressaltar influência do DM. Esta é a maior etiologia no grupo excluído da lista (30%) e naquele em avaliação (42%). No grupo dos pacientes aptos, sua presença é reduzida abruptamente (5,5%), sendo a GNC (41%), NH(12%), NTIC(8%) e NR(6,3%), mais prevalentes. Esta iniqüidade de apresentação reflete a gravidade da doença do DM no estado geral do paciente, com grande repercussão em sua sobrevida, sendo um fator que reduz a possibilidade de inclusão em lista de transplante renal doador falecido, como já visto na literatura.[7] Os pacientes portadores de DM tipo 1 do serviço de diálise estudado são habitualmente encaminhados ao serviço de transplante rim-pâncreas para inscrição em lista de espera, esperando que assim eles tenham menos tempo de exposição ao ambiente inflamado da DRC e DM. Mesmo sendo este centro dialítico analisado, um serviço com muitos pacientes provenientes da rede pública sem atendimento nefrológico prévio, existe, surpreendentemente, baixa incidência de causa indeterminada na etiologia primária. Vale ressaltar que a etiologia, classificada como glomerular ou intersticial, foi muitas vezes baseada em uma anamnese detalhada, sem diagnóstico histológico.

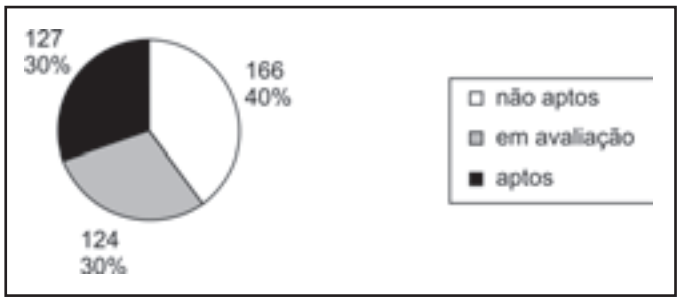
Apesar da melhor sobrevida, a maior parte dos potenciais receptores nos EUA são incluídos na lista após seis meses de início de diálise, sendo este um dos fatores que aumenta o peso da DRC na saúde

pública daquele país.[8,9] Para esta assertiva, deveria ser incluído no estudo, o tempo de tratamento dialítico antes da inclusão em lista. A avaliação para transplante renal deve ser iniciada antes do início da diálise, sendo fator preponderante para isto, o tempo em que o paciente foi encaminhado para o nefrologista e a adequada abordagem deste.[10] O custo desta avaliação e a manutenção de um paciente na lista de transplante após o início da diálise varia com a idade, reforçando a importância da precoce inscrição na lista de transplante renal.[11] Um trabalho realizado no Japão demonstrou que o gasto com transplante renal no primeiro ano é em torno de 50000 dólares, e 19000 a partir do segundo. O custo da diálise é em torno de 46000 dólares por ano, sendo, portanto, o transplante renal mais barato a partir do segundo ano, como vários outros trabalhos confirmam.[12]

Conclusão

Um percentual esperado de pacientes desse centro encontra-se apto à inclusão em lista de espera de transplante renal doador falecido (30% - Figura 1) e as maiores contra-indicações foram a idade avançada e a recusa à inscrição. A maior pendência para inclusão ou não em lista de transplante no grupo em investigação foi a cardiológica (46%), avaliação esta obrigada pelo MG-Transplante para todo paciente diabético maior que 45 anos. É de grande valia a publicação de mais trabalhos demonstrando situação de pacientes na lista de transplante doador falecido, com intuito, não de um consenso, mas de uma referência adaptada com a realidade populacional de cada centro de diálise.

Figura 1 - *Situação dos pacientes na lista de espera para transplante renal – Fev/2005*



ABSTRACT

Introduction: The literature records no consensus as to the indications and counter-indications to the inclusion on the waiting list for deceased kidney donor transplantation in the replacement renal therapy center. Objectives: To assess the demographic profile, causes indicating the inclusion or not on that transplantation list, and the primary disease of patients under replacement renal therapy in that center. **Methods:** It was analyzed the database of patients under replacement renal therapy as to demographic data, primary disease and indication and counter-indications to the inclusion on the renal transplantation of deceased donor. Groups were divided in: G1 (Able to Transplantation), G2 (Unable to transplant), G3 (Assessment). **Results:** from 408 patients, G1 had 127 male patients (54%): mean age of 43 years (15-65), 41% with chronic glomerulonephritis, 12% hypertensive nephrosclerosis, 10% chronic interstitial tubulus nephritis, 6% diabetes mellitus, 6% reflux nephropathy. G2 had 166 patients: 46% male (mean age: 62 years [25-88]), 30% had diabetes mellitus, 15% chronic glomerulonephritis, 14% hypertensive nephrosclerosis, 11% atheroembolic disease. G3 had 115 patients: 62% male (mean age of 49 years (16-65), 42% with diabetes mellitus, 4% atheroembolic disease, and 48% needing cardiologic assessment. The major reasons to the inclusion in the G2 group were: age higher than 65 years and refusal to the transplantation. **Conclusions:** a percentage expected in that center was able to be included on the waiting list of deceased kidney donor (31%), and the higher counter-indications were advanced age and refusal.

Keywords: Dialysis, chronic renal failure, waiting list for kidney transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, Saito S. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: An angiographic examination. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1141-1148
2. Fishbane S. Cardiovascular risk evaluation before kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 843-845
3. BRASIL - SBN. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia Jan/2005. Disponível em "www.sbn.org.br" Acesso em 18/12/2006.
4. BRASIL – RBT. Registro Brasileiro de Transplantes Ano X - Ed.02. Disponível em www.abto.org.br. Acesso em 18/12/2006.
5. Zivcic-Cosic S, Fucak M, Orlic P, Vujaklija-Stipanovic K, Orlic L, Racki S, et al. Evaluation and selection of candidates for renal transplantation at the Clinical Hospital Center in Rijeka. Acta Med Croatica. 2003; 57(1): 65-68
6. Gallon LG, Leventhal JR, Kaufman DB. Pretransplant evaluation of renal transplant candidates. Semin Nephrol 2002; 22(6): 515-525
7. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JL. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. BMJ 2003; 327(7426):1261-1261
8. Epstein AM, Ayanian JZ, Keogh JH, Noonan SJ, Armistead N, Cleary PD, et al. Racial disparities in access to renal transplantation-clinically appropriate or due to underuse or overuse? N Engl J Med 2000; 343: 1537–1544
9. Owen WF Jr. Patterns of care for patients with chronic kidney disease in the United States: dying for improvement. J Am Soc Nephrol 2003; 14(2): S76-80.
10. Weng FL, Mange KC. A comparison of persons who present for preemptive and nonpreemptive kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2003; 42(5): 1050-1057
11. Jeantet A, Piccoli GB, Malfi B, Messina M, Rossetti M, Tognarelli G, et al. Preparation of candidates for renal transplantation: cost analysis. Transplant Proc 2004; 36(3): 455-456
12. Nakajima I, Akamatsu M, Tojimbara T, Toma H, Fuchinque S. Economic study of renal transplantation: a single center. Transpl Proc 2001; 33: 1891-1892.

Certican®, everolimo. Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg; comprimidos dispersíveis de 0,1 mg ou 0,25 mg. Caixas com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante alogênico renal ou cardíaco. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróide. Posologia: O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Adultos: Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária deve ser administrada em duas doses divididas, de forma constante tanto com ou sem alimentos, concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão. Pacientes negros podem requerer uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros. Monitorização terapêutica: É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas do fármaco no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes que alcançaram concentrações sangüíneas de vale para everolimo 3,0 ng/ mL apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentaram níveis menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sangüíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C2). Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco: A dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sangüíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhora da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A super-imunossupressão predispõe a infecções especialmente à patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estejam tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários sadios com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a Cmax em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores do CYP3A4 podem elevar os níveis sangüíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol; antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nicardipino; outras substâncias: cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores de HIV-proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo [por ex. erva de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutina. Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, sepse, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica /síndrome urêmico hemolítica, hipertensão, linfocele, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarréia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiências com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. Reg. M.S.: 1.0068.0959. Referências: 1. Eisen HJ, Tuzcu AM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 2003;349:847–58. 2. Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al. Everolimus with optimized ciclosporin dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. Am J Transplant 2004, in press. Anúncio científico destinado exclusivamente à classe médica.

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br

CERTICAN®
everolimo

- reduz a rejeição aguda[1]
- reduz a vasculopatia[1]
- reduz o uso de inibidores da calcineurina[2]

OTIMIZAÇÃO DO USO DOS ENXERTOS PANCREÁTICOS NO BRASIL

Optimization the use of pancreatic grafts in Brazil

Paolo Rogério de Oliveira Salvalaggio[1], Marcelo Perosa[2] e José Maria Figueiró[3]

RESUMO

No Brasil e no mundo usa-se de forma mais adequada o número de doadores disponíveis para receptores de rim e de fígado do que para receptores de pâncreas ou ilhotas de Langerhans. Esta revisão tem como objetivo demonstrar resultados atuais com o uso de doadores não ideais de pâncreas, para que se possa aumentar o aproveitamento deste órgão para transplante no Brasil. Com uso de critério mais abrangente para aceitação de doadores, podem-se incluir para doação do pâncreas: doadores com exames laboratoriais alterados, doadores com anormalidades vasculares, doadores pediátricos, doadores "idosos", doadores obesos, doadores com coração parado, doadores que recebem drogas vasoativas e doadores com malformação pancreático-biliar congênita. Não se devem descartar potenciais doadores de pâncreas baseando-se somente na idade, peso ou com base em exames laboratoriais e uso de drogas vasoativas no doador. Mais importante, a inspeção e palpação do órgão por um cirurgião experiente será o fator determinante final do possível uso do pâncreas para transplante de pâncreas ou de ilhotas de Langerhans. Anormalidades vasculares, assim como a doação do fígado e do intestino delgado não devem contra-indicar a doação do pâncreas. Presença de gordura, fibrose e aterosclerose são as características que devem ser levadas em consideração quando do uso de doadores não ideais para transplante de pâncreas. Órgãos que não possam ser utilizados para transplante de pâncreas devem ser considerados para isolamento de ilhotas de Langerhans.

Descritores: doadores, transplante de pâncreas, ilhotas de Langerhans, enxerto pancreático, Brasil

Grau acadêmico:

1. Professor de Cirurgia, Divisão de Transplantes de Múltiplos Órgãos, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA.
2. Cirurgião do Departamento de Cirurgia do Hospital da Beneficiência Portuguesa, São Paulo, SP.
3. Cirurgião do Departamento de Cirurgia do Hospital Felicio Rocho, Belo Horizonte, MG.

Instituição:

Department of Surgery - Division of Abdominal Organ Transplantation

Saint Louis University

Correspondência:

Dr. Paolo Rogério de Oliveira Salvalaggio

3635 Vista Avenue, St Louis, MO, 63110

Fone : 001 314 268 5280 Fax: 001 314 577 8714

E-mail: psalvala@slu.edu

Recebido em: 18/10/2004 Aceito em: 30/09/2005

INTRODUÇÃO

Diabetes melittus (DM) afeta 6% da população mundial, gerando complicações vasculares que a caracterizam como a oitava causa de morte nos Estados Unidos e a maior causa de insuficiência renal crônica e cegueira em adultos, bem como a maior causa de amputações de membros inferiores e impotência sexual no mundo.[1]

Quase um século após sua descoberta, a terapia com insulina exógena permite controle das complicações metabólicas agudas do DM. No entanto, as complicações crônicas da doença ainda ocorrem em um número significativo de pacientes. Em 1993, foram examinados os efeitos do controle intensivo da glicemia, relacionando-o com a gravidade e freqüência das complicações do DM. Concluiu-se que a terapia intensiva de manutenção de normoglicemia em pacientes diabéticos do tipo I retarda o aparecimento e o desenvolvimento das complicações da doença,[1] apesar de aumentar em duas a três vezes o número de episódios graves de hipoglicemia e ter baixo índice de adesão dos pacientes.

O primeiro transplante pancreático foi realizado pelo grupo da Universidade de Minnesota, em 1966.[2] Em 2000, o grupo da Universidade de Edmonton foi o primeiro a descrever resultados satisfatórios em longo prazo com o uso de transplantes de ilhotas de Langerhans em humanos.[3]

Atualmente, o transplante de pâncreas ou de ilhotas pancreáticas são as únicas modalidades terapêuticas capazes de controlar fisiologicamente a glicemia e a insulinemia através da reposição do tecido pancreático endócrino. Atualmente, segundo dados do Registro Internacional de Transplante de Pâncreas e Ilhotas, cerca

de 20.000 transplantes de pâncreas (mais de 1.800/ano entre 2001-2003) e mais de 700 transplantes de ilhotas de Langerhans já foram realizados no mundo.[4, 5]

O transplante de pâncreas vem apresentando resultados excelentes em centros de excelência, com baixa mortalidade cirúrgica e progressiva melhora da sobrevida do enxerto, proporcionando insulino-independência e melhora na qualidade de vida aos pacientes.[6-9]

Além de bons resultados, uma maior atenção dos profissionais de saúde e conhecimento público a respeito deste tratamento vem trazendo um maior número de pacientes a buscar o transplante como tratamento definitivo do DM no Brasil e no mundo. Conseqüentemente, está ocorrendo um aumento no número de diabéticos em lista de espera e o tempo em lista vem aumentando a cada ano devido à escassez de órgãos disponíveis para transplante.[10,11]

Os diabéticos enfrentam um problema maior na lista de espera. Apesar de uma mortalidade maior, existe um menor número de doadores que estejam dentre os critérios usuais para doação de pâncreas ou de ilhotas de Langerhans. Algumas publicações recentes chamaram a atenção para o sub-uso de doadores de pâncreas nos Estados Unidos: apenas 22% do total de doadores cederam o pâncreas, 40% foram doadores de coração, enquanto 84% destes foram doadores de fígado (índice de um pâncreas: 3.26 fígados).[10-12] Na Europa, um estudo recente demonstrou que apenas 10-28% do total de doadores podem ser utilizados para transplante de pâncreas, com um adicional de 31-38% para transplante de ilhotas de Langerhans. De maneira interessante, receptores de transplante de pâncreas ou de ilhotas de Langerhans não necessitam competir pelos mesmos doadores se critérios claros forem seguidos.[13] O índice de doadores de pâncreas/fígado no mundo é ainda pior 1:7.2.[11]

No Brasil, a situação é semelhante. Embora não existam dados oficiais disponíveis do número de doadores falecidos, sabe-se que foram realizados 1504 transplantes de rins e 615 transplantes de fígado no ano de 2003. Neste mesmo período, somente 212 transplantes de pâncreas foram realizados (índice de um pâncreas: 2.9 fígados).[14] Certamente, um melhor sistema de captação, alocação e distribuição de órgãos, bem como educação da população e da comunidade médica, podem contribuir para um aumento substancial do número de doadores e, conseqüentemente, de transplante de pâncreas no nosso país.

No entanto, parece que usamos de forma mais adequada o número de doadores disponíveis para receptores de rins e fígados, existindo desta maneira um sub-uso de doadores de pâncreas no Brasil. Esta revisão tem como objetivo demonstrar resultados atuais com o uso de doadores não ideais de pâncreas, para que se possa incrementar o número de doadores de pâncreas no Brasil.

EXPANSÃO DO CRITÉRIO DE DOADORES PARA TRANSPLANTE DE PÂNCREAS E ILHOTAS DE LANGERHANS: USO DE DOADORES NÃO IDEAIS

O uso de doadores não ideais vem sendo realizado há alguns anos para transplante renal e mais recentemente hepático, com dados escassos em transplante pancreático.[10, 11, 13, 15-17]

Em transplante de pâncreas, um critério mais abrangente para aceitação de doadores incluiria o uso de: doadores com exames laboratoriais alterados, doadores com anormalidades vasculares hepato-pancreáticas, doadores pediátricos, doadores "idosos", doadores obesos, doadores com coração parado ("non-heart beating donors"), doadores que recebem drogas vasoativas e doadores com malformação pancreático-biliar congênita. Mais importante, o critério de aceitação não se restringe somente a valores laboratoriais, idade, peso e condição clínica do doador, mas principalmente a uma avaliação macroscópica meticulosa (inspeção e palpação) durante a retirada do pâncreas do doador falecido, por um cirurgião transplantador experiente. Ainda assim, história clínica de DM ou intolerância à glicose, trauma grave ao pâncreas ou duodeno, evidência macroscópica de pancreatite aguda grave com saponificação, hemorragia e/ou necrose persistem como contra-indicações absolutas à doação de pâncreas.

Com o uso de um critério mais abrangente, o grupo de Wisconsin conseguiu ampliar a captação de doadores pancreáticos com um índice de um pâncreas para cada 1.25 fígados.[11] Conseguiu-se dobrar o número de doadores de pâncreas com a utilização de doadores não ideais.[18] O aumento no número de doadores também já foi relatado pelo grupo de Pittsburgh e de Leipzig (Alemanha).[16, 19, 20] No Brasil, já existe relato também de resultados semelhantes.[21]

USO DE DOADORES COM EXAMES LABORATORIAIS ALTERADOS

Estudos do final da década de 80 comprovaram que pacientes com traumatismo craniano apresentam hiperamilasemia.[22,23,24] Isto não se correlaciona com a função endócrina do pâncreas e não altera os resultados do transplante. Da mesma maneira, não existem estudos que utilizem lipase como fator determinante de função endócrina do pâncreas[22-24]. Caso ainda haja suspeita de pancreatite aguda ou trauma pancreático, uma tomografia computadorizada pode ajudar a avaliar possível lesão no pâncreas. Pesquisas antigas revelaram uma relação entre hiperglicemia do doador (sem história clínica de DM ou intolerância à glicose) e sobrevida do enxerto, o que na época, reduzia a quantidade de doadores de pâncreas em até 50%.[22-24] Com a evolução das técnicas cirúrgicas e o manejo da imunossupressão na década de 90, conseguiu-se demonstrar que a hiperglicemia no doador não aumenta os riscos de rejeição no receptor e não representa uma redução funcional na massa de células β no doador. Comprovou-se que a hiperglicemia do doador não se relaciona diretamente com dano à função pancreática endócrina. Assim sendo, doadores com hiperglicemia não apresentam nenhuma alteração histológica no pâncreas e freqüentemente recebem corticóides e/ou solução glicosada.[25] Assim, a hiperglicemia nada mais representa que uma resposta fisiológica do organismo ao trauma, resultante da ação de hormônios contra-reguladores (glucagon, cortisol e catecolaminas) para a estimulação da gluconeogênese hepática.[25] Portanto, não se devem descartar potenciais doadores de pâncreas baseando-se somente em exames laboratoriais. A inspeção e a palpação do órgão por um cirurgião experiente será o fator determinante final do possível uso do pâncreas de um doador. Ainda parece prudente a utilização de insulina no manejo do potencial doador para que o mesmo seja mantido em um estado euglicêmico e, desta forma, se evite um maior "stress" sobre as ilhotas de Langerhans.[22-24]

USO DE DOADORES COM ANORMALIDADES VASCULARES HEPATO-PANCREÁTICAS

Há mais de uma década foi demonstrado que o mesmo doador pode ceder o fígado e o pâncreas para diferentes receptores.[26,27] Posteriormente, estudos comprovaram que anomalias vasculares

não alteram a sobrevida do enxerto pancreático ou hepático.[28-30] Algumas anormalidades vasculares de fato podem, inclusive, facilitar a remoção do pâncreas do doador ou a reconstrução ex vivo.[31-33] Parece ainda que a remoção em bloco do pâncreas e do fígado pode facilitar a cirurgia do doador ou encurtar a duração da mesma.[34-38] Mais recentemente, demonstrou-se que o mesmo doador pode ainda ceder o intestino delgado para transplante em um diferente receptor, desde que haja uma coordenação apropriada entre as diferentes equipes envolvidas na cirurgia do doador.[34-38] Assim, as anormalidades vasculares não devem contra-indicar de maneira nenhuma a doação do pâncreas, mas, ao mesmo tempo, desafiam os cirurgiões para que reconstruam o suprimento arterial do pâncreas de maneira adequada, usando criatividade e princípios básicos de cirurgia vascular, mantendo sempre o órgão imerso em solução de preservação a baixa temperatura e fazendo uso de "lupas" cirúrgicas de aumento, iluminação e instrumental cirúrgico adequado.

USO DE DOADORES PEDIÁTRICOS

Doadores pediátricos são usados raramente para transplante de pâncreas e também já foram descritos para uso em transplante de ilhotas de Langerhans.[34-38] O limite inferior de idade considerado não ideal ainda permanece indefinido, variando de sete a 15 anos.[20, 34-39] Alguns fatores técnicos podem contribuir para a obtenção de um bom resultado: a) se possível, o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior devem ser retirados em bloco com um "patch" da aorta abdominal, b) um receptor de superfície corporal pequena deve ser selecionado, principalmente para que seja maximizada a massa glomerular em casos de transplante duplo de rim e pâncreas e c) mais importante do que o tamanho do pâncreas e limites de peso ou idade do doador será o diâmetro dos vasos que suprirão sua vascularização arterial.[20] Assim, a criatividade, a experiência e a disponibilidade de cirurgião treinado em reconstrucões vasculares e em transplante pancreático é de importância suprema no uso destes doadores. Vale ainda ressaltar que, com vasos de diâmetro reduzido e um órgão com alta resistência vascular, o risco de trombose vascular será certamente aumentado.

USO DE DOADORES "IDOSOS"

Da mesma forma que para doadores pediátricos, o limite de idade do qual se considera que um doador não seria ideal ainda permanece indefinido, variando de 40-55 anos.[20, 39] De maneira paradoxal, existe, ao mesmo tempo, um aumento do número de doadores com o diagnóstico de acidente vascular cerebral e uma diminuição do número de doadores com trauma encefálico. Desta forma, há uma tendência de aumento da idade média dos doadores. Com o uso de um critério conservador para utilização do doador de pâncreas, deve ocorrer uma perda significativa de órgãos para transplante, situação esta que pode se tornar mais crítica com o passar dos anos.

Infelizmente, os resultados de transplante pancreático com a utilização de doadores idosos não são tão satisfatórios. O doador de pâncreas, com idade acima de 45 anos, determina aumento consistente no número de complicações técnicas pós-transplante, tais como trombose vascular, fístulas e sangramento pós-operatório. Perda precoce e/ou disfunção inicial do enxerto pancreático, utilização prolongada de insulina, aumento no risco de re-operações, de infecções de ferida intra-abdominal, nos custos do transplante de pâncreas e na sobrevida em longo prazo do enxerto também já foram descritos.[15] Um estudo do grupo de Minneapolis revelou potencial aumento da mortalidade perioperatória com a utilização de doadores idosos.[15] Já foi descrito o uso de doadores idosos com resultados similares aos de doadores ideais em termos de função do aloenxerto e independência de insulina, índice de complicações, bem como sobrevida média dos pacientes pós-transplante.[15] O grupo de Pittsburgh também relatou resultados similares (sobrevida do enxerto e do paciente e índice de complicações) aos de doadores ideais, embora com um maior índice de disfunção do enxerto.

Assim, parece que, numa era de carência de órgãos para transplante e aumento do número de pacientes e do tempo em lista de espera, estabelecer idade absoluta máxima como critério de exclusão de doador de pâncreas não parece prudente. Mais importante, a inspeção e palpação do órgão e dos vasos por um cirurgião experiente será o fator determinante final do possível uso do pâncreas de um doador. Presença de gordura subcapsular, fibrose, aterosclerose arterial, função renal (em caso de transplante duplo de pâncreas e rim) e de outros dados clínicos relevantes no doador, bem como uma seleção apropriada de um receptor com menor número de fatores de risco de complicações são as características que devem ser levadas em consideração quando do uso de doadores idosos para transplante de pâncreas.

USO DE DOADORES OBESOS

Também não existe consenso do limite máximo de peso de um doador de pâncreas. Números variam entre 100 quilos, ou índice de massa corporal entre 27-35. Sabe-se que, com o aumento do índice de massa corporal, há um aumento também progressivo na não utilização de doadores para transplante de pâncreas.[10,19,40] Por outro lado, há um aumento da prevalência de sobrepeso ou obesidade na população mundial. Assim como no uso de doadores idosos, o uso de critério conservador para utilização do doador de pâncreas pode gerar perda significativa de órgãos para transplante.

Os resultados de transplante pancreático com a utilização de doadores obesos também não são tão satisfatórios. Há aumento no número de complicações técnicas pós-transplante, principalmente relacionadas a infecções intra-abdominais.[11, 41] No entanto, não existem estudos recentes relacionando o uso de pâncreas com infiltração gordurosa e pior resultado com transplante de pâncreas.

Estudo da Universidade de Pittsburgh descreveu características histológicas de pâncreas com infiltração gordurosa obtidas de doadores que não foram utilizados para transplante. Os autores descrevem uma opção interessante de realizar lipectomia da glândula, desde que não haja trauma ao parênquima e ao sistema ductal pancreático.[19] Outra opção que está atraindo atenção da comunidade transplantadora é a utilização de pâncreas com infiltração gordurosa para transplante de ilhotas de Langerhans. Parece que, nestas condições, a gordura pode facilitar a digestão da glândula no processo de purificação de ilhotas de Langerhans, ao mesmo tempo em que parece conter maior número de ilhotas de Langerhans.

USO DE DOADORES COM CORAÇÃO PARADO ("NON-HEART BEATING DONORS", "DONATION AFTER CARDIAC DEATH")

Outra opção para o aumento do número de doadores para transplante é a utilização de doadores com coração parado ("non-heart beating donors, donation after cardiac death"). A legislação brasileira ainda

não se posicionou claramente quanto à utilização destes pacientes como doadores de órgãos. Cabe à comunidade transplantadora lutar para que mais esta opção seja oferecida a milhares de brasileiros em fila de espera.

Relatos de transplante pancreático com a utilização destes doadores ainda são escassos na literatura. No entanto, parece que a utilização destes doadores pode gerar resultado funcional comparável a doadores ideais de pâncreas.[42-44] Estes doadores também podem ser utilizados para transplante de ilhotas de Langerhans.[45] Deve-se evitar o uso de doadores com tempo de isquemia quente maior que 30 minutos e que tenham outros fatores de risco para disfunção do enxerto.

USO DE DOADORES QUE RECEBEM DROGAS VASOATIVAS

Os mesmos estudos iniciais que associaram hiperglicemia à alteração na função do enxerto pancreático não demonstraram correlação entre uso de drogas vasoativas (dopamina) e funcionamento do enxerto pancreático.[21, 46-48] Assim, o uso de drogas vasoativas não deve contra-indicar o uso do pâncreas do doador para transplante. Cuidado adicional deve ser tomado em pacientes com instabilidade hemodinâmica e uso de múltiplas e/ou altas doses de drogas vasoativas. Novamente, a inspeção e palpação do órgão por um cirurgião experiente será o fator determinante final do possível uso do pâncreas de um doador. Em determinadas situações, a dissecção in situ do doador deve ser minimizada para que a solução de preservação possa ser utilizada rapidamente e se evite isquemia ao enxerto. Importante também é considerar a futura função do enxerto renal em casos de transplante duplos de rim e pâncreas. O rim parece ser mais suscetível ao uso de drogas vasoativas no doador e, certamente, existe um maior risco de disfunção do enxerto com necessidade do uso de diálise prolongada no período pós-operatório. Desta forma, deve-se sempre informar aos receptores sobre estes riscos e avaliar o risco e o benefício da utilização de doadores não ideais nestas situações.

USO DE DOADORES COM MÁ FORMAÇÃO PANCREÁTICO-BILIAR CONGÊNITA

Existem dois relatos na literatura do uso com sucesso de pâncreas anular, sem obstrução duodenal, para transplante.[49,50] Embora isto não seja uma situação corriqueira, parece adequado que se individualize caso a caso e não se exclua o potencial doador somente por apresentar uma anormalidade congênita. O mesmo parece válido para potenciais receptores de transplante duplo, onde o doador apresenta rim em ferradura sem história prévia de complicações urológicas[51]. Desta maneira, julgamos que se possa maximizar o potencial número de doadores e fazer com que cada doador extra possa beneficiar múltiplos receptores.

USO DE DOADORES PARA TRANSPLANTE DE ILHOTAS DE LANGERHANS

É possível que, depois da recente realização do primeiro transplante de ilhotas de Langerhans no Brasil, o procedimento aumente em número no nosso meio nos próximos anos.[52] A utilização de pâncreas de doadores não ideais, especialmente daqueles com infiltração gordurosa pode fazer parte de uma estratégia para que todos os órgãos de um potencial doador sejam utilizados para pacientes em lista de espera.

Na América do Norte, receptores de transplante de pâncreas ou de ilhotas de Langerhans ainda não competem pelos mesmos órgãos. Os primeiros têm preferência no atual sistema de alocação. Com uma melhora dos resultados do transplante de ilhotas de Langerhans esta prática provavelmente seja revisada. Um estudo de um grupo suiço demonstrou que ambos os procedimentos não são mutuamente exclusivos e não há necessidade de competição pelos mesmos doadores. Pelo contrário, o estabelecimento de critérios claros fez com que houvesse uma maior captação de pâncreas para transplante.[13]

CONCLUSÕES

História clínica de diabetes ou intolerância à glucose, trauma severo ao pâncreas ou duodeno, evidência macroscópica de pancreatite aguda severa com saponificação, hemorragia e/ou necrose permanecem ainda como contra-indicações à doação do pâncreas. Não se devem descartar potenciais doadores de pâncreas baseando-se somente na idade, peso (ou massa corporal) ou com base em exames laboratoriais e uso de drogas vasoativas no doador. Mais importante, a inspeção e palpação do órgão por um cirurgião experiente será o fator determinante final do possível uso do pâncreas para transplante de pâncreas ou de ilhotas de Langerhans. Durante a cirurgia do doador, anormalidades vasculares não devem contra-indicar de maneira nenhuma a doação do pâncreas, bem como a doação do fígado e do intestino delgado não impossibilitam a doação do pâncreas. Presença de gordura subcapsular, fibrose, aterosclerose arterial, função renal (em caso de transplante duplo de pâncreas e rim) no doador, bem como uma seleção apropriada de um receptor com menor número de fatores de risco de complicações são as características que devem ser levadas em consideração quando do uso de doadores não ideais para transplante de pâncreas. Órgãos que não possam ser utilizados para transplante de pâncreas devem ser sempre considerados para isolamento de ilhotas de Langerhans. Em época de falta de órgãos para transplante e aumento do número de pacientes e tempo em lista de espera, profissionais da saúde envolvidos com transplante devem conhecer riscos e resultados com o uso de doadores não ideais para transplante de pâncreas e de ilhotas de Langerhans. Uma atitude mais agressiva, que leve em consideração os dados publicados na literatura mundial, poderá aumentar consideravelmente o número de doadores e, conseqüentemente, de transplantes de pâncreas e de ilhotas de Langerhans em nosso país.

ABSTRACT

Liver and kidney grafts have been more optimized than pancreas grafts worldwide. This review aims to show strategies of using non-ideal pancreatic donors in order to increase the amount of organs for pancreas transplantation in Brazil. Non-ideal donors for pancreas transplantation include those with hyperamylasemia, hyperglycemia, using vasopressors, and the pediatric, old, obese and non-heart-beating donors, as well as donors with vascular abnormality or donors with congenital abnormalities in the graft. Donors should not be excluded based only on their age, weight, blood tests or due to the use of vasoactive drugs. Importantly, the inspection and palpation of the pancreas by an experienced surgeon will be the determinant factor to the feasibility for the organ donation for islet or pancreas transplantation. During the donor surgery, vascular abnormalities as well as the simultaneous donation of the liver and/or the small bowel should not

preclude the pancreas donation. The presence of fat infiltration, fibrosis, atherosclerosis, and the renal function of the donor, as well as a proper selection of the recipient are the main factors to be used to determine whether marginal donors will be used or not for the pancreas or islet transplantation. Organs that should not be used for pancreas transplantation might be used for islet transplantation. An aggressive policy can significantly raise the number of pancreas available for transplantation in our country.

Key-words: donors, pancreas transplantation, islets, pancreatic grafts, Brazil.

REFERÊNCIA

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329(14):977-86.
2. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, al. e. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967;61(6):827-37.
3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000;343(4):230-8.
4. Gruessner A, Sutherland DE, Gruessner RW. Report of the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Available at http://www.iptr.umn.edu/; 2004.
5. Hering B. Report of the International Islet Transplant Registry (IITR). Available at http://www.med.uni-giessen.de/itr/; 2001.
6. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ, Dunkin B, Philosophe B, Colonna J, et al. Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. Ann Surg 2000;232(5):696-703.
7. Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, Gallon LG, Parker MA, Fryer JP, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. Transplantation 2002;73(2):169-77.
8. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. Ann Surg 1998;228(3):284-96.
9. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 2001;233(4):463-501.
10. UNOS. Annual Report. OPTN Data Reports Online. Availabel at http://www.optn.org/data; 2003.
11. Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Pirsch JD, et al. Underutilization of pancreas donors. Transplantation 2003;75(8):1271-6.
12. Stratta RJ, Bennett L. Pancreas underutilization in the United States: analysis of United Network for Organ Sharing data. Transplant Proc 1997;29(8):3309-10.
13. Ris F, Toso C, Veith FU, Majno P, Morel P, Oberholzer J. Are criteria for islet and pancreas donors sufficiently different to minimize competition? Am J Transplant 2004;4(5):763-6.
14. ABTO. Transplantes realizados no Brasil. Revista Brasileira de Transplantes 2003; Ano 9(Terceiro Trimestre).
15. Boggi U, Del Chiaro M, Vistoli F, Signori S, Vanadia Bartolo T, Gremmo F, et al. Pancreas transplantation from marginal donors. Transplant Proc 2004;36(3):566-8.
16. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. Transplant Proc 1999;31(1-2):612-3.
17. Odorico JS. Underutilization of the potential for cadaver pancreas donation. Transplant Proc 1997; 29(8):3311-2.
18. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. Transplantation 2004;77(8):1186-90.
19. Nghiem DD, Olson PR, Ormond D. The "fatty pancreas allograft": anatomopathologic findings and clinical experience. Transplant Proc 2004;36(4):1045-7.
20. Rhein T, Metzner R, Uhlmann D, Serr F, Caca K, Weinert D, et al. Pediatric donor organs for pancreas transplantation: an underutilized resource? Transplant Proc 2003;35(6):2145-6.
21. Perosa M, Genzini T, Gullo Neto S, Caravatto PPP et al. Transplante de Pâncreas com Órgãos de Doadores Limítrofes. JBT 5(1):8-11, 2002
22. Hesse UJ, Sutherland DE. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients. Diabetes 1989;38 Suppl 1:1-3.
23. Hesse UJ, Gores PF, Sutherland DE. Serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors: correlation with functional status of the pancreatic graft. Transplant Proc 1989;21(1 Pt 3):2765-6.
24. Hesse UJ, Najarian JS, Sutherland DE. Amylase activity and pancreas transplants. Lancet 1985;2(8457):726.
25. Masson F, Thicoipe M, Gin H, de Mascarel A, Angibeau RM, Favarel-Garrigues JF, et al. The endocrine pancreas in brain-dead donors. A prospective study in 25 patients. Transplantation 1993;56(2):363-7.
26. Morel P, Gillingham KJ, Schlumpf R, Chau C, Moudry-Munns K, Payne WD, et al. Effect of simultaneous liver retrieval, retrieval team, and preservation time on cadaver whole-organ, bladder-drained pancreatic allograft survival rates. Transplant Proc 1991;23(1 Pt 2):1640-2.
27. Ames SA, Kisthard JK, Smith JL, Piper JB, Corry RJ. Successful combined hepatic and pancreatic allograft retrieval in donors with a replaced right hepatic artery. Surg Gynecol Obstet 1991;173(3):216-22.
28. Dunn DL, Morel P, Schlumpf R, Mayoral JL, Gillingham KJ, Moudry-Munns KC, et al. Evidence that combined procurement of pancreas and liver grafts does not affect transplant outcome. Transplantation 1991;51(1):150-7.
29. Dunn DL, Schlumpf RB, Gruessner RW, Morel P, Mayoral JL, Payne WD, et al. Maximal use of liver and pancreas from cadaveric organ donors. Transplant Proc 1990;22(2):423-4.
30. Kim SC, Lee SG, Han DJ, Lee YJ, Kwon TW, Park KM, et al. Combined procurement of liver and pancreas does not influence early graft function and survival. Transplant Proc 1996;28(3):1882-4.
31. Perosa M, Genzini T, Ferreira CC, Gil AO, Engler-Pinto P, Gama-Rodrigues JJ. A welcome arterial variation for pancreas transplantation. Transplant Proc 1999;31(5):2148-9.
32. Hesse UJ, Troisi R, Maene L, de Hemptinne B, Pattyn P, Lameire N. Arterial reconstruction in hepatic and pancreatic allograft transplantation following multi-organ procurement. Transplant Proc 2000;32(1):109-10.
33. Sansalone CV, De Carlis L, Rondinara GF, Colella G, Rossetti O, Slim AO, et al. Right hepatic artery replacement from superior mesenteric artery in combined liver-whole pancreas procurement. Technical problems and liver graft artery reconstruction. Transplant Proc 1994;26(6):3537-9.

34. Imagawa DK, Olthoff KM, Yersiz H, Shackleton CR, Colquhoun SD, Shaked A, et al. Rapid en bloc technique for pancreas-liver procurement. Improved early liver function. Transplantation 1996;61(11):1605-9.

35. Squifflet JP, de Hemptinne B, Gianello P, Balladur P, Otte JB, Alexandre GP. A new technique for en bloc liver and pancreas harvesting. Transplant Proc 1990;22(4):2070-1.

36. Dodson F, Pinna A, Jabbour N, Casavilla A, Khan F, Corry R. Advantages of the rapid en bloc technique for pancreas/liver recovery. Transplant Proc 1995;27(6):3050.

37. Pinna AD, Dodson FS, Smith CV, Furukawa H, Sugitani A, Fung JJ, et al. Rapid en bloc technique for liver and pancreas procurement. Transplant Proc 1997;29(1-2):647-8.

38. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Pietrabissa A, Costa A, et al. A simplified technique for the en bloc procurement of abdominal organs that is suitable for pancreas and small-bowel transplantation. Surgery 2004;135(6):629-41.

39. Stratta RJ. Donor age, organ import, and cold ischemia: effect on early outcomes after simultaneous kidney-pancreas transplantation. Transplant Proc 1997;29(8):3291-2.

40. Basadonna GP, Auersvald LA, Oliveira SC, Friedman AL, Lorber MI. Pancreas after kidney transplantation: HLA mismatch does not preclude success. Transplant Proc 1997;29(1-2):667.

41. Knight RJ, Bodian C, Rodriguez-Laiz G, Guy SR, Fishbein TM. Risk factors for intra-abdominal infection after pancreas transplantation. Am J Surg 2000;179(2):99-102.

42. Teraoka S, Nakagawa Y, Nakamura M, Hirotani S, Tohjinbara T, Tomonaga O, et al. Assessment of viability of pancreas transplants from non-heart-beating cadaver. Transplant Proc 1998;30(2):301-3.

43. Tojimbara T, Teraoka S, Babazono T, Sato S, Nakamura M, Kimikawa M, et al. Strategy in combined pancreas and kidney transplantation from non-heart-beating cadaver donors. Transplant Proc 1999;31(5):2008-9.

44. Tojimbara T, Teraoka S, Babazono T, Sato S, Nakamura M, Hoshino T, et al. Long-term outcome after combined pancreas and kidney transplantation from non-heart-beating cadaver donors. Transplant Proc 1998;30(7):3793-4.

45. Markmann JF, Deng S, Desai NM, Huang X, Velidedeoglu E, Frank A, et al. The use of non-heart-beating donors for isolated pancreatic islet transplantation. Transplantation 2003;75(9):1423-9.

46. Hesse UJ, Berrevoet F, Pattyn P, Vanholder R, de Hemptinne B. Donor parameters of pancreas grafts processed for islet or beta-cell isolation and transplantation. Transplant Proc 1997;29(4):2259.

47. Gores PF, Viste A, Hesse UJ, Moudry-Munns KC, Dunn DL, Sutherland DE. The influence of donor hyperglycemia and other factors on long-term pancreatic allograft survival. Transplant Proc 1990;22(2):437-8.

48. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn DL, Moudry-Munns KC, Najarian JS, Sutherland DE. Donor hyperglycemia as a minor risk factor and immunologic variables as major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. Ann Surg 1992;215(3):217-30.

49. Barone GW, Henry ML, Elkhammas EA, Tesi RJ, Ferguson RM. Whole-organ transplant of an annular pancreas. Transplantation 1992;53(2):492-3.

50. Romagnoli J, Papalois VE, Hakim NS. Transplantation of an annular pancreas with enteric drainage. Int Surg 1998;83(1):36-7.

51. White JC, Shaver TR, Kocandrle V. Simultaneous kidney-pancreas transplantation using a horseshoe kidney. Transpl Int 1993;6(5):302-3.

52. Eliaschewitz FG; Aita CA; Genzini T et al. First Brazilian pancreatic islet transplantation in a patient with type 1 diabetes mellitus.Transplant Proc 36(4): 1117-8, 2004.

CONVERSÃO DE DRENAGEM ENTÉRICA PARA VESICAL POR FÍSTULA DUODENAL APÓS TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

Enteric to bladder drainage conversion due to duodenal leak following pancreatic transplantation

Tércio Genzini[1], Fábio Crescentini[1], Huda M Noujaim[1], Matheo Casagrande[1], Hugo Abensur[2], Giovanni Scala Marchini[3], Fábio César Miranda Torricelli[3], Marcelo Perosa de Miranda[1]

RESUMO

Objetivo: O transplante de pâncreas constitui o único método capaz de restabelecer por completo o controle glicêmico sem o uso de insulina exógena. A drenagem exócrina do enxerto pancreático permanece em discussão. O objetivo desse relato é expor o caso de transplante de pâncreas e rim simultâneo com drenagem entérica submetido à cirurgia de conversão para drenagem vesical, com boa evolução após fístula duodeno-entérica. **Método e Critério:** Paciente de 36 anos do sexo feminino, portadora de diabetes mellitus tipo I há 23 anos, foi submetida ao transplante de pâncreas e rim simultâneo com drenagem entérica. Houve boa evolução inicial, mas evoluiu com fístula duodenal. Foi submetida a duas intervenções cirúrgicas, sendo que, na segunda, realizou-se conversão para drenagem vesical com sucesso. **Discussão e Conclusão:** A opção cirúrgica de conversão de drenagem entérica para vesical após o transplante de pâncreas é factível em casos nos quais o risco gerado ao paciente seja compensatório. São potencialmente elegíveis para esse procedimento pacientes com fístulas entéricas após transplante duplo com drenagem entérica.

Descritores: transplante, pâncreas, conversão vesical, drenagem.

INTRODUÇÃO

O transplante de pâncreas (TP) constitui o único método capaz de restabelecer por completo o controle glicêmico sem o uso de insulina exógena, conferindo ao paciente diabético melhor qualidade de vida e estabilização e/ou reversão das complicações secundárias do diabetes mellitus (DM). Contudo, por características peculiares ao pâncreas e às técnicas cirúrgicas até então utilizadas, o TP é acompanhado de freqüentes complicações cirúrgicas e metabólicas.

A drenagem exócrina do enxerto pancreático permanece em discussão. Pode ser vesical, seguida de menor incidência de complicações técnicas mas com seqüelas metabólicas que exigem conversão entérica de cerca de 20% dos casos ao longo dos anos, ou entérica, com maior risco de trombose ou sepsis, mas sem a acidose ou complicações urológicas da drenagem vesical. Cabe ao grupo de transplante a escolha final acerca da técnica, segundo seu aprendizado e segurança, cada uma delas apresentando seus riscos e benefícios. O registro internacional de TP (IPTR) mostra tendência crescente à drenagem entérica em todas as modalidades de TP,[1] sendo raros os relatos de conversão para drenagem vesical.

O objetivo deste relato é apresentar um caso de paciente receptor de transplante de pâncreas e rim simultâneos (TPRS) com drenagem entérica, posteriormente submetido à cirurgia de conversão para drenagem vesical com boa evolução após fístula duodeno-entérica.

Grau acadêmico:
1. Cirurgião da HEPATO – Hepatologia, Aparelho Digestivo e Transplantes de Órgãos.
2. Nefrologista.
3. Acadêmico da FMUSP.

Instituição:
HEPATO – Hepatologia, Aparelho Digestivo e Transplantes de Órgãos.
Hospital São Camilo

Correspondência:
Giovanni Scala Marchini – Av. Mandaqui, 63 – Bairro do Limão – São Paulo/SP
CEP: 02550-000
Fone: 55 11 3965 6135/Celular: 55 11 8179 8186
E-mail: giovanni_marchini@yahoo.com.br

Recebido em: 06/09/2005 Aceito em: 30/09/2005

RELATO DE CASO

Paciente de 36 anos do sexo feminino, portadora de diabetes mellitus tipo I (DM) há 23 anos, tendo desenvolvido retinopatia, neuropatia periférica, nefropatia em fase dialítica há quatro anos e fazendo uso de 30 unidades de insulina NPH diariamente. A mesma foi submetida ao TPRS. A imunossupressão consistiu de indução com OKT3 e manutenção com tacrolimus, MMF e prednisona. A técnica operatória consistiu em incisão única, mediana e transplante de pâncreas órgão total com drenagem exócrina entérica e venosa sistêmica, sendo o pâncreas locado na fossa ilíaca direita do receptor. O rim foi implantado na fossa ilíaca esquerda por acesso transperitonial. Um dreno de Jackson Pratt (JP) foi colocado ao longo do pâncreas. As características de paciente e transplante estão expostas na tabela 1.

Tabela 1 *- Descrição dos dados logísticos*

DADOS CLÍNICOS DO PACIENTE	
Idade	36 anos
Sexo	Feminino
Tempo de Diabetes	23 anos
Complicações Secundárias ao DM	
	Retinopatia
	Neuropatia Periférica
	Nefropatia dialítica (4 anos)
Dose diária de Insulina NPH	30 Unidades
TÉCNICA OPERATÓRIA NO TPRS	
Pâncreas	Transplante de pâncreas
	de órgão total
Drenagem exócrina	Entérica
Drenagem venosa	Sistêmica
Local	Fossa Ilíaca Direita
Rim	Artéria, Veia, Ureter únicos
Local	Fossa Ilíaca Esquerda
IMUNOSSUPRESSÃO	
Indução	OKT3
Manutenção	Tacrolimus, MMF, Prednisona

DM – Diabetes Mellitus; TPRS – transplante de pâncreas e rim simultâneos; MMF – Micofenolato Mofetil.

Houve boa evolução nos primeiros dias de pós-operatório (PO), com níveis de glicemias entre 100 e 150 g/dl e diurese moderada (4000ml/24hs). O dreno apresentava conteúdo sero-hemático com volume de 450 a 550 ml/24hs. Apresentou valores normais de glicemia de jejum (74), amilase, lipase e creatinina séricos, sendo a amilase do dreno de JP elevada, em torno de 1780 U/l com aspecto sero-hemático até o 3º PO. A partir do 6º PO teve dor abdominal intensa em cólica e diarréia, evoluindo com distensão abdominal, caracterizando quadro de suboclusão intestinal. Raio-X de abdômen mostrou nível líquido em delgado e ultra-sonogsutura revelou distensão gasosa de alças intestinais, mas ausência de coleções. No 7º PO a paciente foi submetida à laparotomia exploradora que evidenciou cerca de 300ml de líquido entérico na cavidade peritonial e dois pontos de perfuração no duodeno, junto à extremidade grampeada de sua segunda porção, os quais foram suturados. A cavidade foi lavada com ceftriaxona e anfotericina B, sendo realizada drenagem da cavidade peritonial com dreno de JP. A tabela 2 resume as intervenções cirúrgicas às quais a paciente foi submetida. A paciente evoluiu estável hemodinamicamente, euglicêmica, afebril e com boa recuperação do quadro abdominal. Novamente no 7º PO, observou-se novo quadro de distensão abdominal, elevação da creatinina para 2.6 mg/dl, e aumento da drenagem para 370ml, além de dosagem de amilase no líquido do dreno muito elevada (1330 U/L).

A paciente foi submetida à nova intervenção cirúrgica, no 14º PO do transplante. Nesta ocasião foi desfeita a anastomose duodeno-entérica, realizada nova êntero-enteroanastomose jejuno-jejunal para restabelecimento do trânsito intestinal e convertendo-se a drenagem exócrina do enxerto para anastomose duodeno-vesical, além de biópsias pancreática e renal. A cavidade foi novamente lavada e drenada. A paciente evoluiu estável hemodinamicamente, euglicêmica, porém apresentando distensão abdominal leve, ausência de RHA, oligúria (65ml) e febril (38ºC). Laboratorialmente, apresentou-se anêmica (Hb de 7,1), com leucocitose (10000), uréia de 78, e creatinina de 3,4. Passou a realizar hemodiálise e necessitou de transfusão de concentrados de hemácias. As intervenções clínicas estão representadas na tabela 3. Hemocultura isolou Enterococcus e Enterobacter cloacae, recebendo então, seqüencialmente, ciprofloxacina, imipenem, amicacina, ampicilina, e gentamicina. Nova USG revelou apenas pequenas coleções de conteúdo hipoecogênico com debris entre as alças em fossas ilíacas. A paciente melhorou do quadro infeccioso, porém com piora da função renal (uréia de 144, creatinina de 5.2 e diurese de 420 ml). Uréia e creatinina mantiveram-se elevadas e novas sessões de hemodiálise e transfusões de hemácias foram necessárias.

No 18º PO a paciente apresentou melhora significante do quadro clínico e teve alta da UTI, mantendo ainda níveis de uréia e creatinina elevados. Evoluiu com piora da função renal e anúria atribuída à necrose tubular aguda, decorrente do quadro infeccioso. Houve então melhora da leucometria e identificou-se Pseudomonas aeruginosa multi-resistente na urocultura, sendo então iniciado polimixina B em associação à Vancomicina, mantendo-se a imunossupressão com tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona.

Apesar da insuficiência renal, a função pancreática sempre se manteve estável e satisfatória. Entretanto, a secreção exócrina pancreática crescente, verificada pelos níveis crescentes de amilasúria, na presença de anúria renal, levou no 22º PO à ocorrência de hematúria vultuosa, seguida de dor abdominal e obstrução vesical por coágulos, sendo necessária cistoscopia com lavagem vesical para remoção dos mesmos. Manteve-se irrigação vesical contínua por 72hs, com resolução da hematúria decorrente de cistite química. A amilasúria estabilizou-se em 1422 U/h .

No 24º PO repetiu-se biópsia do enxerto renal, cujo resultado foi síndrome hemolítico-urêmica, sendo realizados um pulso de

Tabela 2 *- Intervenções cirúrgicas durante o tempo de internação*

PO	INDICAÇÃO	ACHADO	CONDUTA
7	Suboclusão intestinal Amilase elevada no dreno (1780 U/L)	Líquido entérico na cavidade (300ml) Dois pontos de perfuração na segunda porção duodenal	Lavagem da cavidade (Anfotericina B e Ceftriaxone) Drenagem com dreno de JP Sutura junto à extremidade grampeada na 2ª porção duodenal
14	Suboclusão intestinal Amilase elevada no dreno (1330 U/L) Elevação da creatinina (2.6 mg/dl)	Fístula duodenal	Desfeita anastomose duodeno-entérica Realizada anastomose jejuno-jejunal Conversão p/ drenagem exócrina vesical Biópsias pancreática e renal Novo dreno de JP
22	Amilasúria elevada Cistite/Hematúria	Coágulos vesicais	Cistoscopia com lavagem vesical Irrigação contínua por 72 horas

PO - Pós-operatório

Tabela 3 *- Intervenções clínicas durante o tempo de internação.*

PO	INDICAÇÃO	CONDUTA
15	Oligúria (65ml/24hs)	Hemodiálise
	Elevação da creatinina (3.4 mg/dl)	
	Anemia (Hb 7,1)	Transfusão de concentrado de hemácias
	Hemocultura:	Antibioticoterapia sequencial
	- Enterococcus	(Ciprofloxacina, Imipenem, Amicacina, Ampicilina, Gentamicina)
	- Enterobacter	
	Leucocitose (10000)	
16	Oligúria (420 ml)	Hemodiálise
	Elevação da creatinina (5.2 mg/dl)	
	Anemia persistente	Transfusão de concentrado de hemácias
20	Urocultura:	Antibioticoterapia
	- Pseudomonas aeruginosa	(Polimixina B, Vancomicina)
24	Síndrome hemolítico-urêmica	Pulso de Solumedrol

PO – pós-operatório

solumedrol de 500 mg e substituição do tacrolimo por ciclosporina. Houve melhora da diurese e resolução do quadro infeccioso após 14 dias de polimixina B. A paciente obteve melhora do quadro clínico, recebendo alta no 37º PO da 2ª reoperação, quando completava 51 dias de transplante.

No seguimento ambulatorial houve melhora progressiva da diurese e redução gradual da necessidade de hemodiálise, que deixou de ser necessária após cinco meses de transplante. Atualmente, a paciente encontra-se insulino-independente, livre de diálise, com creatinina de 2.3 mg/dl, em uso de ciclosporina, micofenolato e prednisona.

DISCUSSÃO

O transplante de pâncreas consiste no tratamento mais eficaz para restauração da normoglicemia e normalização da hemoglobina glicosilada sem a necessidade de insulina exógena. Na última década, ganhou muita popularidade, mas ainda é seguido de morbidade significante, uma vez que as taxas de complicação cirúrgica permanecem elevadas, levando 10 a 15% dos casos à perda do enxerto por causas técnicas.[2,3,4] Diversos fatores contribuem para esse fato, como a própria morbidade característica da doença em si e o amplo espectro de potenciais complicações envolvendo o enxerto pancreático e a imunossupressão que acompanha o

transplante. Os índices de complicações podem chegar a 30% e muitas vezes necessitam de reoperações para o seu tratamento.[2,4] As causas mais comuns de relaparotomia são: infecção, trombose, fístula, sangramento e pancreatite.[5,6,7,8]

Recentemente, o aprimoramento nos protocolos de imunossupressão, melhor seleção dos doadores, refinamento do ato cirúrgico e dos cuidados peri-operatórios dos pacientes, além da utilização de melhores drogas no tratamento de infecções e rejeições, têm contribuído para a redução dessas taxas, resultando em melhores sobrevidas, tanto do enxerto pancreático como do paciente transplantado. Apesar dessa melhora, nota-se diferença nos dados do IPTR quando se compara os TP com drenagem entérica e com drenagem vesical, com vantagens para este segundo grupo, mesmo considerando-se a necessidade de conversão entérica em torno de 20%, cinco anos após o transplante.

A despeito de seu imenso avanço, alguns aspectos técnicos do transplante de pâncreas permanecem sem consenso totalmente definido, entre eles a drenagem exócrina pancreática. As vantagens e desvantagens de cada tipo de drenagem já são bem conhecidas. Ao se optar pela drenagem exócrina vesical através da anastomose duodeno-vesical, procura-se prevenir a ocorrência de complicações metabólicas, como acidose e necessidade de reposição constante de bicarbonato, e gênito-urinárias, como ITU, uretrites, estenose de uretra e outros, que são freqüentes para parcela considerável dos pacientes. Estima-se que, após cinco anos de transplante, um quarto desses pacientes necessite de cirurgia de conversão para drenagem entérica. Alguns estudos ainda propõem discreta melhora da sobrevida dos enxertos pela monitorização da amilasúria. Quanto à drenagem entérica, verifica-se maior mortalidade e perda do enxerto em relação à drenagem vesical, apesar de oferecer melhor qualidade de vida pela eliminação das complicações urológicas e metabólicas já descritas.

O uso da drenagem exócrina entérica é crescente no transplante de pâncreas que acompanha o renal, já que nesses casos o rim serve como marcador de rejeição, mesmo que associado ao maior índice de perda do enxerto pancreático por causa técnica.[1] Quando bem sucedida, a DE demonstra-se mais fisiológica e casos de conversão para drenagem vesical são infreqüentes. Cabe, então, ao cirurgião optar por aquela com a qual tem maior afinidade técnica, segurança e confiança.

De maneira geral, nunca se deve sacrificar o paciente em prol do enxerto pancreático, tendo em vista o fato de não ser essencial à vida e que o retransplante pode ser uma opção com bons resultados aos pacientes que perdem os enxertos. Assim, frente a uma complicação, as atitudes tomadas em prol do enxerto devem sempre estar amparadas em critérios clínicos, atitudes preventivas e seguras, evitando-se procedimentos que mantenham o paciente em risco. A transplantectomia pode ser uma eficiente alternativa em casos de trombose ou pancreatite, nos quais o enxerto torna-se um fator desencadeante de processos inflamatórios ou infecciosos sistêmicos ou quando possibilita a eliminação da imunossupressão, em situações de sepsis com risco de vida iminente, situação na qual o enxerto é removido, mesmo que funcionante.

No caso de fístula entérica, como descrito, na ausência de outros fatores de risco, pode-se optar apenas por correção cirúrgica se as condições locais forem favoráveis e permitirem sua reparação. Entretanto, esta atitude mantém o paciente sob o risco de novo quadro semelhante, principalmente quando o problema situa-se no duodeno do enxerto. Nosso paciente apresentava inicialmente boa evolução e optamos pelo procedimento aparentemente mais simples que foi a sutura do duodeno fistulizado junto às linhas de grampeamento. Tal estratégia não foi bem sucedida, uma vez que a área da sutura, provavelmente isquêmica, apesar de seu aspecto intra-operatório parecer bom, voltou a fistulizar, fato que aumentou o risco de mortalidade por sepsis desta paciente. Neste momento, não hesitamos em realizar a conversão da anastomose duodeno-entérica para duodeno vesical, mais segura e que permitiria melhor monitorização do enxerto frente a um rim em necrose tubular aguda. O preço pago quando da ocorrência de hematúria foi compensado pela recuperação da paciente. Ainda discutimos a possibilidade de realizar esta operação como primeira opção no tratamento de caso semelhante de fístula entérica após TP que venha ocorrer um dia.

Não existem relatos na literatura a respeito de conversão da drenagem entérica para vesical, demonstrando a raridade de situações em que essa alternativa pode ser empregada. Em estudos prévios, o índice de relaparotomias chega a 32%, sendo maior no TPRS e variando de 20 a 36% no transplante com DV e em torno de 65% na DE.[5,6,7,9,10] Os resultados da DV são melhores que os da DE, mas certamente ainda existe espaço para aperfeiçoamento.

CONCLUSÃO

A opção cirúrgica de conversão de drenagem exócrina entérica para vesical, após o transplante de pâncreas, é factível em casos nos quais o risco gerado ao paciente seja compensatório. São potencialmente elegíveis para esse procedimento, pacientes com fístulas entéricas após transplante duplo de pâncreas-rim com drenagem entérica.

ABSTRACT

Purpose: Pancreas transplantation remains the only method able to completely reestablish the euglicemic control without using exogen insulin. The pancreatic exocrine drainage is still being discussed. The purpose of this paper is to present a case-report of a patient who underwent a simultaneous pancreas-kidney transplant with enteric drainage, successfully submitted to conversion surgery for bladder drainage due to duodenal leak. **Method and Criteria:** A 36 years old female patient with diabetes mellitus type 1 for 23 years was submitted to simultaneous pancreas-kidney transplant with enteric drainage. There was a good initial evolution, but the patient presented duodenal leak, being submitted to two surgical interventions. In the second one, the conversion from enteric to bladder drainage was successfully

performed. **Discussion and Conclusion:** The surgical conversion option from enteric to bladder drainage after pancreas transplant is attractive when the risks offered to the patient are compensatory. Patients under potential situations for this procedure are those presenting duodenal leaking after simultaneous pancreas-kidney transplant with enteric drainage.

Keywords: transplantation, pancreas, bladder conversion, drainage.

REFERÊNCIAS

1. IPTR 2003 Year Update (http://www.iptr.umn.edu/).
2. Douzdjian V, Abecassi MM, Cooper JL, et al. Incidence, management and significance of surgical complications after pancreatic transplantation. Surg Gynecol Obstet 1993; 177:451– 456.
3. Eckhoff DE, Sollinger HW. Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplant with bladder drainage. In: Terasaki PI, Cecka JM, eds. Clinical Transplants 1993. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1993:185–191.
4. Ozaki CF, Stratta RJ, Taylor RJ, et al. Surgical complications in solitary pancreas and combined pancreas-kidney transplantation. Am J Surg 1992; 164:546 –551.
5. Bynon JS, Stratta RJ, Taylor RJ, et al. Vascular reconstruction in 105 consecutive pancreas transplants. Transplant Proc 1993; 25:3288–3289.
6. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DER. Decreased Surgical Risks of Pancreas Transplantation in the Modern Era; Ann Surg, 231 (2), 269–275.
7. Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M, et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? Transplantation 1997; 64:599–604.
8. Wright FH, Smith JL, Corry RJ. Postoperative complications of pancreas transplantation. Diabetes 1989; 39:236 –237.
9. Martin X, Lefrancois N, Marechal JM, et al. Pancreas transplantation in Lyon: overall results. Diabetologia 1991; 34:S8 –S10.
10. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant results in the United Network for Organ Sharing (UNOS) United States of America (USA) registry compared with non-USA data in the International Registry. In: Terasaki PI, Cecka JM, eds. Clinical Transplants 1994. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1994:47– 68.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS EM RIM TRANSPLANTADO: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Renal cell carcinoma in a transplanted kidney: case report and literature review

Fernando Korkes[1], Luiz Renato Montez Guidoni[1], Alvaro Alexandre Dias Bosco[2], Roni de Carvalho Fernandes[3], Marília Germanos de Castro[4], Moacyr Fucs[3], Marjo Deninson Cardenuto Perez[5]

RESUMO

Introdução e objetivo: A doença renal cística adquirida tem sido relatada em rins de pacientes com doença renal terminal sem tratamento, tratados com diálise ou que foram submetidos a transplante renal. A incidência de tumor renal em pacientes com doença renal cística adquirida submetidos à diálise é elevada. Recentemente, foram relatados casos de carcinoma de células renais ocorrendo nos rins primitivos com doença renal cística adquirida de pacientes submetidos a transplante. O presente relato tem como objetivo descrever mais um caso de carcinoma renal em enxerto renal. **Método e Relato do Caso:** Relatamos um caso de carcinoma de células renais ocorrendo após 14 anos (169 meses) de transplante de doador vivo, no aloenxerto com doença renal cística adquirida, após ter evoluído com rejeição, tendo sido tratado com sucesso com a nefrectomia do enxerto. **Conclusões:** Pacientes submetidos a transplantes têm maior incidência de malignidade, quando comparados com a população geral. Incluindo este relato, são descritos 24 casos de neoplasias renais de novo em aloenxertos renais e, até onde vai nosso conhecimento, é o terceiro caso de carcinoma de células renais associado a doença renal cística adquirida em aloenxerto renal, e o primeiro da literatura nacional.

Descritores: Transplante renal; Transplante; Neoplasias Renais; Ciclosporina; Complicações Pós-Operatórias; Nefropatias Policísticas

Grau acadêmico:

1. Médico Residente da Disciplina de Urologia da Santa Casa de São Paulo.
2. Médico Residente do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo.
3. Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Santa Casa de São Paulo.
4. Professora Assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
5. Chefe da Disciplina de Urologia da Santa Casa de São Paulo.

Instituição:

Disciplina de Urologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Fernando Korkes

Rua Pirapora, 167 - CEP 04008-060 - São Paulo – SP – Brasil

E-mail: fkorkes@terra.com.br

Fone: 55 11 38842233

Recebido em: 15/09/2005 Aceito em: 10/10/2005

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de carcinoma de células renais (CCR) após o transplante renal tem sido relatado, mas a maioria das neoplasias acontece nos rins primitivos. O desenvolvimento de CCR de novo em um aloenxerto renal não é um relato freqüente. A maioria dos casos relatados ocorreu em aloenxertos de doadores falecidos em rins funcionantes.

Relatamos um caso de desenvolvimento de CCR em um aloenxerto renal (após rejeição) de doador vivo com doença renal cística adquirida (DRCA), 14 anos (169 meses) após o transplante.

RELATO DE CASO

Um homem de 27 anos de idade foi submetido a um transplante renal de doador vivo, haploidêntico, (recebido da sua irmã de 31 anos de idade), em setembro de 1990, para tratamento de insuficiência renal secundária à hipertensão arterial. O tratamento imunossupressor incluiu ciclosporina e prednisona.

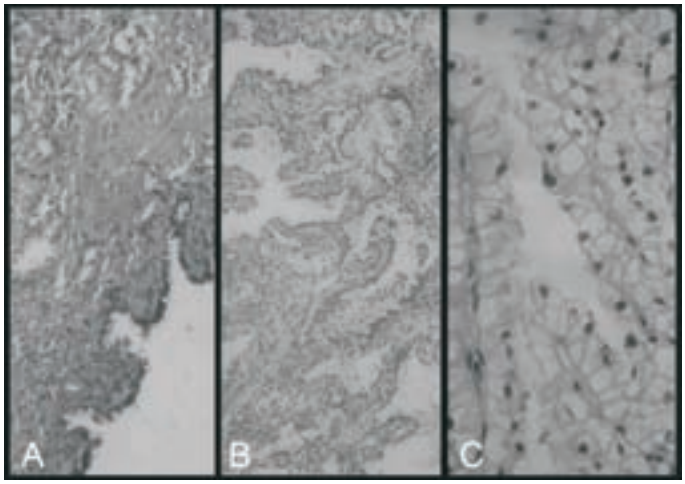
Ocorreu nefropatia crônica do enxerto e rejeição 14 anos após o transplante, apresentando-se com aumento dos níveis de creatinina sérica para 4.6 mg/dl, sendo realizada uma ultrassonografia para avaliação. Esta demonstrou vários cistos renais Bosniak I, e uma imagem cística hipoecóica regular de 4,5 cm, contendo uma área

sólida sem fluxo sangüíneo. Foi realizada biópsia e o exame de congelação do espécime demonstrou apenas nefropatia crônica do aloenxerto. Achados histopatológicos posteriores demonstraram um padrão não usual de CCR. Foi realizada então nefrectomia do enxerto, uma vez que a função renal encontrava-se deteriorada e a terapia imunossupressora foi descontinuada (figura 1). A avaliação anátomo-patológica foi consistente com transformações císticas e carcinoma de células renais multifocal (figura 2). A recuperação do paciente transcorreu sem intercorrências, sendo que o paciente iniciou hemodiálise no primeiro dia pós-operatório. Permanece em hemodiálise sem evidências de recorrência local ou de doença metastática, 14 meses após a cirurgia. Não havia lesões expansivas envolvendo os rins primitivos. Investigações aprofundadas não demostraram doença metastática.

Avaliações subseqüentes junto à doadora não demonstraram uma história familiar de tumores renais ou fatores de risco significativos para o desenvolvimento de malignidades. Avaliações ultrassonográficas do rim que permaneceu na doadora não evidenciaram cistos ou lesões sólidas.

Figura 1. *Aspecto macroscópico do rim transplantado multicístico, com lesões de 0.5 a 3.0 cm, algumas com parede irregular e com carcinoma multifocal.*

Figura 2. A. *Exame histopatológico demonstra o CCR na parede do cisto (x100); B. Estruturas tubulares entre o estroma fibroso. (x100) ; C. Detalhe demonstra carcinoma de células claras (Hematoxilina-eosina 400x).*



DISCUSSÃO

Neoplasias somam aproximadamente 2,3% das mortes em pacientes receptores de transplantes renais.[1] O carcinoma de células renais compreende 2,3% de todas as neoplasias da população em geral, sendo mais comum em receptores de aloenxertos, os quais constituem 4,8% de todas as neoplasias.[2] Tumores renais podem se desenvolver de novo nos receptores de enxerto renal ou nos rins primitivos, além de poderem ser provenientes dos doadores.[3]

Existem 24 casos de carcinoma em aloenxertos renais na literatura (MEDLINE 1966-2005), e 45 casos descritos no Cincinnati Transplant Tumor Registry.[4] Alguns destes, no entanto, podem ser decorrentes da transmissão da doença pelo doador, ocorrendo logo após o transplante.[3]

A DRCA tem sido relatada em rins de pacientes que se submetem a hemodiálise crônica, em pacientes com uremia que não são tratados com hemodiálise, em rins primitivos de receptores de transplantes renais e em aloenxertos associados à rejeição crônica.[5] No nosso paciente, a DRCA desenvolveu-se no enxerto renal, assim como é descrito em pacientes com uremia que não são tratados com hemodiálise.

A DRCA é um fator de risco bem estabelecido para o CCR. Observa-se incidência de 5-19% de CCR em pacientes em hemodiálise com DRCA.[5] Entretanto, na maior parte dos casos há um potencial de malignidade baixo dos carcinomas de células renais.[5]

Vários casos de CCR em rins primitivos com DRCA de pacientes submetidos a transplantes já foram relatados.[6] Mas, dos 24 casos de CCR identificados em enxertos renais encontrados na literatura, grande parte apresentava preservação da função do enxerto e apenas dois possuíam DRCA.[7,8] Como nesses dois casos, o nosso paciente apresentou-se com padrão cístico do CCR. Nos outros casos, diferentemente, foi predominante a lesão sólida.[2,4,9] A maioria dos casos também foi encontrada em enxertos de doadores falecidos, sendo que apenas quatro deles eram relatos de enxerto de doadores vivos.[4,10]

Curiosamente, em todos os relatos de caso, a ciclosporina foi usada como terapia imunossupressora, enquanto a azatioprina, os corticosteróides e outras drogas foram usados em apenas alguns.[4,7,8,9,11] A associação da ciclosporina e a DRCA nos rins primitivos foi relatada.[12] Um aumento de 8% a 57% na incidência da DRCA nos rins primitivos foi relatado em transplantados que receberam ciclosporina.[12] No entanto, outros estudos concluíram que não há evidências de aumento na taxa de neoplasia de novo com a ciclosporina, sugerindo que somente pelo fato de causar uma

profunda imunossupressão poderia levar ao desenvolvimento de neoplasias em receptores de transplantes, por impedir os mecanismos do hospedeiro de identificar e destruir as células malignas.[13]

No que se refere ao tipo histológico, lesões simples ou multifocais foram observadas e diferentes subtipos de CCR foram relatados, como um caso de carcinoma de células escamosas. Um padrão comum observado em todos os casos foi a classificação como tumores de baixo grau.[2,4,7,8,9,11] Entre alguns dos relatos de caso, técnicas de hibridização foram realizadas e demonstraram a origem dos tumores como sendo de genes dos doadores.[2,7,14]

O tratamento do CCR em um rim transplantado, usualmente compreende a nefrectomia do transplante e a interrupção da terapêutica imunossupressora. Esse regime pode resultar na remissão completa, inclusive de pequenas metástases pulmonares.8 Não há relatos de recorrência após o tratamento do CCR em um enxerto renal e nenhum caso de morte foi relatado em conseqüência deste tipo de CCR.

Mais recentemente, vários pacientes com CCR em enxerto renal foram tratados com crioablação percutânea,[15] nefrectomia parcial[2,4,10,11] ou mesmo com nodulectomia[14] e manutenção da terapia imunossupressora e não houve caso de recorrência relatada (em acompanhamentos de um a cinco anos). Estes relatos tendem a demonstrar que o CCR localizado em um enxerto renal pode ser tratado de forma segura e efetiva com nefrectomia parcial, com um mínimo potencial de recorrência ou doença metastática.

ABSTRACT

Introduction and objective: The cystic renal disease has been reported in patients with final stage of renal disease treated by dialysis or being submitted to renal transplantation. The renal tumor incidence in patients with acquired renal cystic disease submitted to hemodialysis is high. Recent reports have related renal cell carcinoma occurred in native kidneys with acquired cystic disease submitted to transplant. This paper has as purpose to describe a case of renal carcinoma in a renal graft. **Method and Case report:** We are reporting a case of renal cell carcinoma developed in a rejected allograft from a living related donor with acquired renal cystic disease 14 years (169 months) after transplantation, successfully treated by graft nephrectomy. **Conclusions:** Patients submitted to transplant have an increased incidence of malignancy, compared to the general population. Including our case, 24 de novo cases of renal neoplasms developed in renal allografts are reported, and to the best of our knowledge, this is the third reported case of renal cell carcinoma associated with acquired renal cystic disease in an allograft kidney.

Key words: Kidney Transplantation; Transplant; Kidney Neoplasms; Cyclosporine; Postoperative Complications; Kidney Diseases, Cystic.

REFERÊNCIAS

1. Dlugosz BA, Bretan PN, Jr., Novick AC, et al. Causes of death in kidney transplant recipients: 1970 to present. Transplant Proc 1989; 21 (1 Pt 2): 2168.
2. Feldman JD, Jacobs SC. Late development of renal carcinoma in allograft kidney. J Urol 1992; 148 (2 Pt 1): 395.
3. Penn I. Donor transmitted disease: cancer. Transplant Proc 1991; 23 (5): 2629.
4. Thomalla JV. Renal cell carcinoma in a renal allograft successful treatment with 5 year follow-up. Clinical Medicine & Research 2004; 2 (3).
5. Kawamura K, Ikeda R, Suzuki K. [Acquired renal cystic disease]. Hinyokika Kiyo 2000; 46 (9): 651.
6. Fukatsu T, Nishikawa A, Yonemura S, et al. [Two cases of renal cell carcinoma arising in the native kidney following renal transplantation--clinical study and review of 26 cases reported in Japan]. Hinyokika Kiyo 2004; 50 (2): 81.
7. Claudon M, Panescu V, Le Chaffotec L, et al. Primary adenocarcinoma of the renal transplant. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (10): 2667.
8. Williams JC, Merguerian PA, Schned AR, Morrison PM. Acquired renal cystic disease and renal cell carcinoma in an allograft kidney. J Urol 1995; 153 (2): 395.
9. Ghasemian SR, Guleria AS, Light JA, Sasaki TM. Multicentric renal cell carcinoma in a transplanted kidney. Transplantation 1997; 64 (8): 1205.
10. Lamb GW, Baxter GM, Rodger RS, Aitchison M. Partial nephrectomy used to treat renal cell carcinoma arising in a live donor transplant kidney. Urol Res 2004; 32 (2): 89.
11. Siebels M, Theodorakis J, Liedl B, Schneede P, Hofstetter A. Large de novo renal cell carcinoma in a 10-year-old transplanted kidney: successful organ-preserving therapy. Transplantation 2000; 69 (4): 677.
12. Lien YH, Hunt KR, Siskind MS, Zukoski C. Association of cyclosporin A with acquired cystic kidney disease of the native kidneys in renal transplant recipients. Kidney Int 1993; 44 (3): 613.
13. Vogt P, Frei U, Repp H, Bunzendahl H, Oldhafer K, Pichlmayr R. Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporin: survey of 598 first-kidney transplantations. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 (4): 282.
14. Park KI, Inoue H, Kim CJ, Tomoyoshi T. Nephron sparing surgery for de novo renal cell carcinoma in an allograft kidney: a case report. Int J Urol 1997; 4 (6): 611.
15. Shingleton WB, Sewell PE. Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma in a transplanted kidney. BJU Int 2002; 90 (1): 137.

A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS: CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS PARA SUA IMPLEMENTAÇÃO NA ENFERMAGEM EM TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS E TECIDOS

Evidence-based practice: theoretical considerations on its implementation in the nursing care in tissue and organ transplantation

Karina Dal Sasso[1], Renata Cristina de Campos Pereira Silveira[2], Cristina Maria Galvão[3]

RESUMO

O objetivo do presente estudo é tecer algumas considerações teóricas relacionadas à prática baseada em evidências e à sua implementação na enfermagem em transplantes de órgãos e tecidos, uma vez que essa abordagem facilitaria a modificação da prática e incentivaria a mudança de condutas que não apresentam evidências científicas para sua utilização. O resultado seria a melhoria da assistência de enfermagem nos serviços de saúde que empregam os transplantes como modalidade terapêutica na cura de doenças irreversíveis de órgãos e tecidos e que não encontram outra forma de tratamento.

Descritores: Medicina baseada em evidências, Cuidados de Enfermagem, Pesquisa em Enfermagem, Transplante de órgãos.

INTRODUÇÃO

Para a melhoria da qualidade da assistência de enfermagem é preciso integrar a pesquisa com a prática clínica. Quando se trata dos transplantes, tal integração tem um papel primordial, já que é por meio do desenvolvimento e da utilização dos resultados das pesquisas que se torna possível adquirir e aprofundar conhecimentos para o aprimoramento da competência profissional.[1, 2]

É neste sentido que surgiu o movimento da Prática Baseada em Evidências (PBE), com uma das propostas de utilização dos resultados de pesquisas para a tomada de decisão na prática clínica.[3, 4] A prática de enfermagem deve ser baseada no conhecimento gerado por meio da pesquisa.[1]

O objetivo do presente estudo é tecer algumas considerações teóricas relacionadas à PBE e à sua implementação na enfermagem em transplantes de órgãos e tecidos.

A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A PBE é definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso de informações derivadas de teorias e baseadas em pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado oferecido aos indivíduos ou grupos de pacientes, levando em consideração as necessidades e as preferências individuais.[3]

Além disso, a PBE envolve a definição de um problema, a busca e a avaliação crítica das evidências disponíveis, a implementação das evidências na prática e a avaliação dos resultados obtidos. Essa abordagem envolve também a competência clinica do profissional e as preferências do cliente para a tomada de decisão sobre a assistência à saúde.[5]

Grau Acadêmico:

1. Enfermeira Especialista em Laboratório e Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
2. Enfermeira Especialista em Laboratório e Mestre em Enfermagem pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
3. Enfermeira, Professora Associada do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Instituição:

Trabalho realizado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo/Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para o desenvolvimento da pesquisa em enfermagem.

Correspondência:

Karina Dal Sasso – Avenida Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre

CEP 14040 902 – Ribeirão Preto – SP

Fone: 55 16 3602 3467 – Fone/Fax: 55 16 3610 8543

E-mail: dalsasso@eerp.usp.br

Recebido em: 30/08/2005 Aceito em: 30/09/2005

Desse modo, a PBE integra a melhor evidência científica disponível, a competência clínica do profissional e as preferências do paciente. Esse processo envolve cinco etapas:[3, 6]

- A definição de um problema (questão clínica relevante);
- A busca da melhor e mais relevante evidência, para responder à questão clínica;
- Avaliação crítica da evidência (validade, relevância e aplicabilidade);
- Implementação das evidências na prática, integrando a evidência com a perícia clínica, com as preferências do paciente e os valores na tomada de decisão;
- Avaliação da mudança resultante da implementação das evidências na prática clínica.

No que se refere à qualidade das evidências, existem classificações que abordam a hierarquia das evidências, ou seja, o nível e a força da evidência para subsidiar a tomada de decisões. Uma das classificações é a baseada na categorização da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) dos Estados Unidos da América, a qual é dividida em seis níveis (Tabela 1).[6]

Tabela 1: *Classificação dos níveis de evidência*

Nível e Qualidade das Evidências	Tipo de Evidência
Nível I (qualidade do estudo de A-D)	Metanálise de múltiplos estudos controlados
Nível II (qualidade do estudo de A-D)	Estudos experimentais individuais
Nível III (qualidade do estudo de A-D)	Estudos quase-experimentais tais como não-randomizado único grupo pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle
Nível IV (qualidade do estudo de A-D)	Estudos não-experimentais, tais como pesquisa descritiva correlacional, qualitativa e estudos de caso
Nível V (qualidade do estudo de A-D)	Dados de avaliação de Programas, estudos de caso ou dados obtidos de forma sistemática
Nível VI	Consensos, regulamentos e legislações

Tal classificação leva em consideração a abordagem metodológica do estudo, o delineamento de pesquisa empregado e o seu rigor, além de permitir a inclusão de estudos com abordagem qualitativa, os quais são muito desenvolvidos na enfermagem.[5, 6]

Para a incorporação das evidências na prática clínica, é possível utilizar recursos da PBE, tais como a revisão sistemática, a revisão integrativa e a meta-análise.

As revisões sistemáticas são uma síntese rigorosa de todas as pesquisas relacionadas com uma questão específica; é uma revisão planejada para responder a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, e para coletar e analisar os dados destes estudos incluídos na revisão. Permite um resumo de pesquisas anteriores utilizando uma abordagem objetiva e rigorosa de estudos com hipóteses idênticas ou relacionadas.[7]

A revisão integrativa sumariza as pesquisas já realizadas e ainda traz conclusões gerais a respeito dos estudos que tenham hipóteses idênticas ou relacionadas, sobre um assunto em particular.[8, 9] Tem a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, com o objetivo de contribuir para o conhecimento de um tema ou questão, dando assim, suporte à tomada de decisão e à melhor prática clínica.[10, 11]

A meta-análise leva a revisão sistemática e a revisão integrativa a um passo adiante, por meio da re-análise dos dados adquiridos em cada artigo, com uso de métodos estatísticos. É empregada para combinar e resumir os resultados de vários estudos.[5]

Entretanto, existem barreiras que impedem a utilização da pesquisa na prática clínica da enfermagem. Tais barreiras incluem falta de tempo, não disponibilidade de resultados de pesquisas pertinentes, limitação do acesso a periódicos, experiência limitada, falta de intimidade com bibliotecas e técnicas de pesquisa, limitação na habilidade de entender e interpretar os resultados, atitudes negativas da equipe para aceitar resultados de pesquisas, falta de suporte das organizações de saúde, limitações de custo e de interesses, entre outras.[12]

A atuação da enfermagem nos transplantes deve utilizar a PBE como uma abordagem para a prática clínica. Essa abordagem facilitaria a modificação da prática e incentivaria a mudança dos rituais arraigados desde os primórdios dos transplantes e que não apresentam evidências científicas para sua utilização. O resultado seria a melhoria da assistência de enfermagem nos serviços de saúde que empregam os transplantes como modalidade terapêutica na reversão de doenças irreversíveis de órgãos e tecidos e que não encontram outra forma de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação da PBE na prática de enfermagem nos transplantes incentiva o enfermeiro a formular e a responder diversas questões clínicas fundamentadas em resultados de pesquisas. Observamos que muitas vezes o cuidado ainda está baseado em rituais ou na tradição. Desse modo, as práticas de enfermagem nos transplantes devem ser questionadas e avaliadas por meio dos resultados de pesquisas, contribuindo assim para a melhoria da assistência de enfermagem.

ABSTRACT

The aim of this study is to discuss some theoretical considerations on evidence-based practice and its implementation on the nursing care related to the organ and tissue transplantation as such approach would encourage to introduce changes in practices and conducts whose applications are not supported by the available scientific evidences. This would result in an improvement in

the nursing assistance to the health services applied to the transplant procedures as a therapy to treat almost irreversible organ and tissue diseases that have no other kind of treatments.

Key words: Evidence-based medicine, nursing care, nursing research, organ transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Burns N, Grove SK. The practice of Nursing Research: conduct, critique & utilization. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
2. Mendes IA. Pesquisa em enfermagem. São Paulo: Edusp; 1991.
3. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Galvão CM. A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória [Livre Docência]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2002.
5. Galvão CM, Sawada NO, Mendes IA. A busca das melhores evidências. Rev Esc Enferm USP 2003;37(4):43-50.
6. Stetler CB, Brunell M, Giuliano KK, Morsi D, Prince L, Newell-Stokes V. Evidence-based practice and the role of nursing leadership. JONA 1998;28(7/8):45-53.
7. Whittemore R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. Nurs Res 2005;54(1):56-62.
8. Ganong LH. Integrative Reviews of Nursing Research. Research in Nursing & Health 1987;10(1):1-11.
9. Broome ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, KNAFL KA. Concept development in nursing: foundations, techniques and applications. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 231-50.
10. Benefield LE. Implementing evidence-based practice in home care. Home Health Nurse 2003;21(12):804-9.
11. Roman AR, Friedlander MR. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. Cogitare enferm 1998;3(2):109-12.
12. Melnyk BM. Strategies for overcoming barriers in implementing evidence-based practice. Pediatr Nurs 2002;28(2):159-61.

PROPOSTA PARA IMPLANTAÇÃO DO PROGRAMA DE TRANSPLANTES INTESTINAIS NO BRASIL

Proposed model for a Small Bowel Transplantation Program in Brazil

Alexandre Bakonyi Neto

RESUMO

Objetivo: O número de centros transplantadores que realizam transplantes de intestino tem aumentado nos últimos anos. Desde a última década, os transplantes de intestino delgado evoluíram de um procedimento experimental para uma terapêutica de preservação da vida. O artigo tem como objetivo descrever os critérios propostos ao Ministério da Saúde e ao Sistema Nacional de Transplantes para implantação de um programa de transplantes intestinais no Brasil. **Método:** O transplante de intestino delgado está indicado para pacientes adultos e pediátricos, com síndrome do intestino curto e falência intestinal irreversível, dependentes da Nutrição Parenteral Prolongada; pseudo obstrução, doença de microvilosidades ou tumores abdominais benignos com envolvimento do intestino delgado. Os critérios de listagem incluirão pacientes com intestino remanescente igual a ou menor de 40 cm aferido no momento da ressecção, perda de um acesso venoso, sem perspectivas de reassumir dietas orais sem complementação com Nutrição Parenteral Prolongada, um episódio de sepse relacionado aos cateteres e disfunção hepática relacionada a Nutrição Parenteral Prolongada. A perda de todos os acessos venosos, infecção não controlada, tumores malignos com acompanhamento inferior a cinco anos e doenças cardiorespiratórias sem tratamento serão considerados critérios de exclusão. A primeira etapa poderá autorizar um número menor de centros no Brasil, para aquisição de experiência. **Conclusão:** Concluímos que fatores relacionados ao sucesso do procedimento, como os avanços das técnicas cirúrgicas e seleção dos pacientes listados, deverão contribuir significantemente para a melhora dos resultados.

Descritores: transplante intestinal; síndrome do intestino curto.

INTRODUÇÃO

Com os avanços dos cuidados intensivos neonatais e da Nutrição Parenteral Prolongada (NPP), melhora significativa dos resultados tem sido observada em crianças e adultos submetidos a ressecções intestinais extensas. A NPP tem proporcionado sobrevidas prolongadas em pacientes com falência intestinal, muitos deles atingindo a adaptação funcional do intestino remanescente.[1]

Entretanto, a NPP pode predispor ao surgimento de complicações, destacando-se as relacionadas aos cateteres (infecções, tromboses dos sistemas venosos) bem como de complicações metabólicas e alterações funcionais/estruturais do fígado. Nessas situações, de grande morbidade e mortalidade, o transplante de intestino delgado surge como a única terapêutica.

Os resultados recentes têm demonstrado médias de sobrevida de 40% a 50% em cinco anos em mais de 989 pacientes adultos e pediátricos transplantados em 42 centros no exterior, com 70% a 80% dos pacientes com mais de seis meses após o transplante com função completa do enxerto e com Índice de Karnofsky de 90 a 100% em 80 a 85% dos pacientes.[2] Os resultados têm melhorado nos últimos anos, tendo em vista a utilização de protocolos de imunossupressão mais específicos e eficazes; no entanto, a maior limitação ao transplante em pacientes com falência intestinal

Grau acadêmico:

Ex-Post-Doutorate Fellow in Liver/Intestinal and Pâncreas Transplantation at University of Miami School of Medicine – Miami, EUA.

Instituição:

Prof. Assistente – Doutor do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP;

Chefe do Grupo de Transplantes de Fígado, Pâncreas e Intestino do Hospital das Clínicas da UNESP

Correspondência:

Alameda das Tipuanas 220, Parque das Cascatas - Botucatu - SP

CEP 18603-000

Fone: 55 14 3814 24 34

E-mail: fefofofo@laser.com.br

Recebido em: 06/09/2005 Aceito em: 05/10/2005

irreversível ainda tem sido a perda do momento ideal da indicação. As indicações do transplante na vigência de complicações irreversíveis podem inviabilizar o procedimento cirúrgico pela grande morbidade e mortalidade pós-operatória.

Em trabalho multicêntrico realizado entre os principais centros universitários do interior do estado de São Paulo[3] com 640 pacientes, avaliaram-se 251 pacientes submetidos a ressecções intestinais em graus variados. Destes pacientes, 28 evoluíram com Síndrome do Intestino Curto, com 14 óbitos decorrentes de complicações relacionadas à NPP; no entanto, apenas quatro pacientes foram encaminhados para avaliação visando um possível transplante intestinal.

Entre os fatores identificados para justificar o baixo índice de encaminhamento e avaliação, podemos destacar a excessiva expectativa na readaptação funcional intestinal em pacientes com intestino remanescente ultra-curto, bem como o desconhecimento dos recentes resultados desta modalidade de transplantes e a não regulamentação e custeio do procedimento pelo Sistema Único de Saúde no Brasil.

Por iniciativa do Ministério da Saúde e do Sistema Nacional de Transplantes, em fórum realizado em 2004, discutiu-se a necessidade de se estabelecerem critérios de caráter nacional para a inclusão de pacientes nos Cadastros Técnicos do transplante intestinal.

MÉTODO:

1 - Indicações para o Transplante Intestinal: pacientes portadores de Síndrome do Intestino Curto dependente de nutrição parenteral total permanente (NPT), pseudoobstrução Intestinal Idiopática, doenças das Microvilosidades ou lesões extensas da cavidade abdominal que demandem ressecções do intestino delgado.

2 - Critérios para inclusão de pacientes nos Cadastros Técnicos de Receptores de Intestino – "lista única": os pacientes deverão apresentar pelo menos um dos seguintes critérios:

Intestino delgado remanescente menor ou igual a 40 cm, aferido no momento da ressecção intestinal, trombose de um acesso venoso profundo, incapacidade de reassumir dieta oral sem suporte da nutrição parenteral total, ter apresentado no mínimo um episódio de sepse relacionado aos cateteres da NPT, insuficiência hepática secundária a NPT e tumores benignos com comportamento localmente invasivo que demandem ressecções extensas de intestino delgado e outros órgãos abdominais (estômago; duodeno e pâncreas).

3 - Critérios de exclusão: perda completa dos acessos venosos profundos, infecções não controladas, doença neoplásica maligna com seguimento inferior a cinco anos e doenças cardiovasculares e ou pulmonares sem possibilidade de tratamento.

4 - Seleção do doador: deverão preencher os critérios de doador de múltiplos órgãos, idade de até 55 anos, índice de massa corpórea menor ou igual a 25, compatibilidade ABO, estabilidade hemodinâmica sem necessidade de drogas vasoativas ou em baixas doses e sorologia (IgM) negativas para CMV e EBV.

5 - Atendimento pré-transplante: atendimento domiciliar ou internação domiciliar visando os cuidados com NPT/ dieta enteral, reduzir os riscos de infecção, melhorar a qualidade de vida e maior envolvimento familiar com os cuidados e, conseqüentemente, diminuição dos custos. Deverá contemplar também a disponibilidade de cateteres implantáveis de longa permanência e os custos de internação em hospital Dia.

6 - Critérios de Urgência: pacientes com insuficiência hepática secundária a NPT, diagnosticado por meio de dosagens séricas de bilirrubinas ($\uparrow$ 3mg%) e com biópsia hepática demonstrando fibrose. Para os candidatos a transplante de intestino associado ao transplante de fígado ou multivisceral, a lista de espera dos pacientes para o transplante intestinal determinará a alocação do fígado a ser transplantado concomitantemente.

7 - Atendimento pós-transplante: atendimento domiciliar ou internação domiciliar, cuidados com NPP/dietas enterais e com os cateteres implantáveis de longa permanência, internações em Hospital Dia, enteroscopias para monitoramento dos enxertos transplantados e fornecimento de drogas imunossupressoras para controle da rejeição.

DISCUSSÃO

O número de centros transplantadores autorizados e dos transplantes realizados no Brasil tem aumentado nos últimos anos, tanto em função do aumento da demanda de pacientes, bem como de profissionais qualificados em centros de referência no exterior.

Excluindo-se as diversas modalidades de transplantes de órgãos já realizados em nosso meio, os transplantes de intestino delgado deverão ser regulamentados pelo Ministério da Saúde e pelo Sistema Nacional de Transplantes, uma vez que as propostas para a regulamentação técnica do procedimento já foram amplamente discutidas.

Os pacientes com Síndrome do Intestino Curto têm etiopatogenia multifatorial; no entanto, as indicações para a realização do transplante intestinal são bem estabelecidas, com os resultados em longo prazo[2] tendo consolidado o procedimento como única terapêutica.

A demanda de pacientes com Síndrome do Intestino Curto em nosso meio não é conhecida, haja vista não existir um registro nacional que permita o cadastramento destes pacientes e, conseqüentemente, uma avaliação da real demanda para o transplante de intestino delgado, à semelhança do que ocorre em outros centros.[4] Na França, onde o tratamento de pacientes com falência intestinal é referendado para centros especializados no tratamento e suporte nutricional, 15% dos pacientes pediátricos em NPP desenvolvem complicações graves.[5]

O transplante de intestino delgado ainda é considerado um procedimento de alto risco, devendo ser reservado até o presente para pacientes com falência intestinal irreversível, sem possibilidade de readaptação e com complicações relacionadas à alimentação parenteral.

Durante a ultima década o transplante intestinal evoluiu de um procedimento meramente experimental para uma terapia de resgate em pacientes com complicações graves, graças ao advento de avanços em técnica cirúrgica, protocolos de imunossupressão mais eficazes e, principalmente, nas indicações do procedimento em períodos que antecedem o surgimento de complicações irreversíveis.[6,7]

O sucesso terapêutico nesta modalidade de transplante pode ser monitorado mundialmente pela experiência dos centros

transplantadores, com índices de sobrevida do enxerto e do receptor após um ano, semelhantes aos de outras modalidades de transplante.

Apesar da complexidade do procedimento, é o único tratamento que permite aos pacientes reassumirem a alimentação por via oral. Os resultados têm demonstrado que um enxerto funcionante pode proporcionar excelente qualidade de vida aos pacientes,[8,9] com menor ônus financeiro para as instituições públicas de saúde, após dois anos, quando comparado aos custos da nutrição parenteral prolongada.[6.10]

O número restrito de centros de referência e da heterogeneidade das condutas no manuseio de pacientes com falência intestinal em nosso meio torna fundamental o estabelecimento de critérios de caráter nacional para a inclusão de pacientes nos Cadastros Técnicos de Receptores de Intestino – "lista única" e do Regulamento Técnico que dispõe sobre as atividades de transplante. O consenso do último Fórum foi a adequação de alguns critérios para o nosso meio, visando principalmente o acesso mais precoce dos pacientes para o transplante e, conseqüentemente, diminuir a morbidade e mortalidade pós-operatória.[11]

ABSTRACT

Objective: The amount of transplantation centers performing intestinal transplants have increased in the last few years. Over the past decade, small bowel transplantation (SBT) has developed from an experimental procedure to a life-saving therapy. Herein, it will be described the present policy proposed to the Brazilian Health Ministry, in order to start-up a intestinal transplant program in Brazil. **Methods:** SBT is indicated for adult and pediatric patients with short bowel syndrome and those dependent to Prolonged Parenteral Nutrition (PPN), irreversible intestinal failure, pseudoobstruction, microvilous disease or benign abdominal tumors with involvement of the small bowel. The list criteria include patients with remaining small bowel less/equal to 40 cm measured at the resection time; loss of a venous access; no possibility to resume oral intake without PPN support; one episode of catheter-related sepsis and PPN-related liver dysfunction. Loss of all venous accesses, uncontrolled infections, malignant tumors with less than 5 years follow-up and no-treated cardiovascular/lung diseases were the excluding criteria. A first step may only certify a lower amount of reference centers all over the country, aiming to better develop the expertise. **Conclusion:** It was concluded that factors related to a successful procedure, such as advancements in the surgical technique and the selection of patients on lists must significantly contribute to the improvement of outcomes.

Keywords: intestinal transplantation; short bowel syndrome.

REFERÊNCIAS

1. Azuma T, Nakai H, Fukuzawa M. Potential candidates for small bowel transplantation: from our experience and survey of home parenteral nutrition in Japan. Transplant Proc 1998;30:2529.
2. Grant D. Intestinal transplantation: 2005 report of the International Registry (Presented at IX International Small Bowel transplant Symposium). Bruxelas-Belgica, 2005.
3. Bakonyi Neto, A, Takegawa B, Ortolan E et al. Demographic of Short Gut Syndrome: Increasing demand is not followed by referral of potential candidates for small bowel transplantation. Transplant Proc 2004; 36(2): 259-260.
4. Kurlberg G, Forssell H. National registry of patients with short bowel syndrome (Presented at VIII International Small Bowel Transplant Symposium). Miami-Florida, 2003.
5. Ricour C, Gorski AM, Goulet O. Clin Nutr 1990;9:65.
6. Abu-Elmagd KM, Reyes J, Fung JJ. Evolution of clinical intestinal transplantation: improved outcome and cost-effectiveness. Transplant Proc 1999;31 (1-2),582-84.
7. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology 2003;124(4),1105-10.
8. DiMartini A, Rovera G, Grahan T. Quality of life after small bowel transplantation and among home parenteral nutrition patients. Journal Parenteral and Enteral Nutrition 1998;22(6), 362-67.
9. Sudan D, Iyer K, Horslen S. Assessment of quality of life after pediatric intestinal transplantation by parents and pediatric recipients using the child health questionnaire. Transplant Proc 2002; 34(3),963-964.
10. Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17(6),931-942.
11. Fecteau A, Alkinson P, Grant D. Early referral is essential for successful pediatric small bowel transplantation. The Canadian experience. J Pediatric Surg 2001; 36(5),681-84.

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 seqüencial, 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&type=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 1º.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

Tabelas

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 e as linhas horizontais devem apenas separar os títulos das colunas e os totais. 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.

Legendas

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

2007

Março

17-21 4º Congresso de Transplante Pediátrico da IPTA
Cancun – México
www.iptaonline.org

Abril

21-24 World Congress of Nephrology 2007
Rio de Janeiro - Brasil
Site: www.wcn2007.org

25-26 27th ISHLT Annual Meeting and Scientific Sessions
Meeting 2007 of the International Society for Heart and Lung Transplantation ISHLT
San Francisco, USA
Organizer: International Society for Heart and Lung Transplantation ISHLT
Address: Lisa Edwards, Director of Meetings
International Society for Heart and Lung Transplantation ISHLT
14673 Midway Road, Suite 200
Addison, TX 75001 - U.S.A.
Phone: + 1-972-490-9495
Telefax: + 1-972-490-9499
E-mail: lisa.edwards@ishlt.org
Site: www.ishlt.org

Maio

5-9 The American Transplant Congress 2007
San Francisco, CA, USA
American Transplant Congress (ATC)
Attn: Pam Ballinger
15000 Commerce Parkway
Suite C
Mt. Laurel, NJ 08054 USA
Phone: 856.439.9986
Fax: 856.439.9982
E-mail: atc@ahint.com

13-16 1st Congress of the Society of Innate Immunity
Ankara, Turkey
Valör Congress Organizations
Turan Günes Bulvari
15, Cadde 70, Sokak No: 28
Oran 06550 Ankara Turkey
Phone: 90-312-491-8888
Fax: 90-312-491-9989
E-mail: valor@valor.com.tr

Junho

7-11 FOCIS – Federation of Clinical Immunology Societies
Sheraton San Diego Hotel & Marina
1380 Harbor Island Drive
San Diego, CA USA
FOCIS
555 East Wells Street - Suite 1100
Milwaukee, WI 53202-3823 USA
Phone: 414-918-3192
Fax: 414-276-3349
E-mail: info@focisnet.org

Dates TBD Tenth International Small Bowel Transplantation Symposium
Summer 2007
Los Angeles, CA, USA
Chair: Gennaro Selvaggi

20-23 13º Congresso Internacional Anual ILTS
Sheraton Hotel & Towers
Rio de Janeiro
www.ilts.org

Agosto

21-25 13º International Congress of Immunology
Rio de Janeiro - Brasil
Phone: (55 21) 2266-9150 - Fax: (55 21) 2266-9174
E-mail: immuno2007@jz.com.br
Website: http:www.immunorio2007.org.br/home.html

Setembro

1-5 X CONGRESSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES
CONGRESSO LATINO AMERICANO Y DEL CARIBE DE TRANSPLANTES
V CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE TRANSPLANTES
IX ENCONTRO DE ENFERMAGEM EM TRANSPLANTES
FÓRUM DE HISTOCOMPABILILIDADE – ABH
Centro de Convenções de Florianópolis/SC - Brasil
Tel.: 11 3849-0379
Fax: 11 3845-6818
E-mail: info@meetingeventos.com.br
Site: www.meetingeventos.com.br

5-8 Basic Science Symposium 2007
Halifax, NS, Canada
(Westin Nova Scotian Hotel and Conference Center)
BSS 2007 Office
c/o Canadian Society of Transplantation
774 Echo Drive
Ottawa, ON K1S 5N8 CANADA
Phone: 613-730-6274
Fax: 613-730-1116
E-mail: info@bss2007.ca
Site: www.bss2007.ca

15-20 Joint Meeting with IXA, IPITA, CTS
Minneapolis, MN, USA
Congress Secretariat:
Felicissimo and Associates Inc.
1111 St. Urbain Street, Suite 116
Montreal, QC H2Z 1Y6 Canada
Phone: +1-514-874-1998
Fax: +1-514-874-1580
E-mail: info@fa-events.com
Site: www.cts-ipita-ixa-2007.org

Setembro/Outubro

29-3 13th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT)
Prague, Czech Republic
Congress Secretariat: Guarant International
Opletalova 22
110 00 Prague 1
Czech Republic
Phone: +420-284-001-444
Fax: +420-284-001-448
E-mail: esot2007@guarant.cz
Site: www.esot2007.cz

Novembro

Dates TBD ISODP 2007 Meeting
Philadelphia, PA, USA
Teresa Daly
E-mail: tdaly@giftoflifeinstitute.org

Resumo de Bula de Rapamune® (sirolimo)

APRESENTAÇÕES: Cartucho com 1 frasco de vidro âmbar de 60 ml; 1 adaptador para frasco; 30 seringas de plástico âmbar descartáveis e tampas; 1 estojo para seringa. Cartucho contendo 60 drágeas de 1 mg e cartucho contendo 30 drágeas de 2mg. **INDICAÇÕES: Rapamune® (sirolimo)** é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que **Rapamune® (sirolimo)** seja usado associado a ciclosporina e corticosteróides. **CONTRA-INDICAÇÕES: Rapamune® (sirolimo)** é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação.**PRECAUÇÕES: Gravidez:** Sirolimo pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto. **Lactação:** Não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou do medicamento. **Uso Pediátrico:** Se o sirolimo for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento dos níveis de sirolimo no sangue total. **Uso Geriátrico:** Os dados de concentração mínima do sirolimo em 35 pacientes transplantados renais com mais de 65 anos foram semelhantes aos da população de adultos entre 18 e 65 anos. **Efeitos sobre as Atividades que Requerem Concentração**: Os pacientes em uso de **Rapamune® (sirolimo)** devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas. **Abuso e Dependência:** Não há evidências de desenvolvimento de dependência com o sirolimo. Deve-se tomar as condutas necessárias para minimizar a possibilidade de ocorrência de linfocele, câncer de pele, hiperlipidemia e rabdomiólise. Deve-se monitorar a função renal, considerando ajustes convenientes do esquema imunossupressor. Além disso, deve-se administrar profilaxia contra *Pneumocystes carinii* e contra CMV. Em mulheres é necessário usar método contraceptivo eficaz antes, durante e após o tratamento. **ADVERTÊNCIAS:** A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, sepse e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactóides, foram associadas à administração de sirolimo. Não se recomenda o uso de sirolimo como terapia imunossupressora para pacientes submetidos ao transplante de fígado ou de pulmão pois a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não se recomenda a administração concomitante do sirolimo com inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, diltiazem, nicardipina, verapamil, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, *Hypericum perforatum* e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com microrganismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo após a administração da solução oral ou das drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente com ou sem alimentos para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e corticosteróides; assim, a freqüência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação a ciclosporina e corticosteróides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior freqüência: linfocele; edema periférico, cicatrização anormal; edema; febre; infecções fúngicas, virais e bacterianas (como infecções por micobactéria, vírus Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster); herpes simplex; sepsis; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarréia; estomatite; anemia; hipercolesterolemia; trombocitopenia; hipertrigliceridemia; leucopenia; neutropenia; púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome urêmica hemolítica; hipocalemia; aumento da DHL; alterações nas provas de função hepática; aumento da TGO; aumento da TGP; artralgia; necrose óssea; epistaxe; pneumonia; pneumonite; acne; erupção cutânea; infecção do trato urinário; pielonefrite; doença pulmonar intersticial; hepatotoxicidade e cicatrização anormal. **POSOLOGIA:** Inicia-se o tratamento com **Rapamune® (sirolimo)** em associação a ciclosporina e corticosteróides. **Rapamune® (sirolimo)** deve ser administrado por via oral uma vez por dia. A dose inicial de **Rapamune® (sirolimo)** deve ser administrada assim que possível após o transplante. A redução e retirada da ciclosporina é recomendada entre 2 e 4 meses após o transplante em pacientes com risco imunológico baixo a moderado. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) e ciclosporina:** Receptores transplantados *de novo*: uma dose de ataque igual a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose diária de manutenção de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) após a retirada da ciclosporina:** Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas, e a dose de **Rapamune® (sirolimo)** deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações sangüíneas mínimos variando de 12 a 24 ng/ml (método cromatográfico HPLC – UV). Atenção cuidadosa deve ser feita aos sinais/sintomas clínicos, biópsia e parâmetros laboratoriais. Como a meia-vida do sirolimo é longa, ajustes freqüentes da dose de **Rapamune® (sirolimo)** baseados nas concentrações fora do estado-de-equilíbrio do sirolimo podem levar a superdosagem ou subdosagem. Uma vez ajustada a dose de manutenção de **Rapamune® (sirolimo),** os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sangüínea. Deve-se considerar uma dose de ataque em adição a uma nova dose de manutenção quando for necessário aumentar de modo considerável as concentrações mínimas de sirolimo: dose de ataque de **Rapamune® (sirolimo)** = 3 x (nova dose de manutenção – dose atual de manutenção). A dose máxima diária de **Rapamune® (sirolimo)** não deve exceder 40 mg. Se uma dose diária estimada excede 40 mg devido à adição de uma dose de ataque, a dose de ataque deve ser administrada em 2 dias. As concentrações mínimas sangüíneas de sirolimo devem ser monitorizadas pelo menos 3 a 4 dias após a(s) dose(s) de ataque. **Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a administração da ciclosporina solução oral e/ou cápsulas. Uso Pediátrico:** Recomenda-se a monitorização dos níveis mínimos do sirolimo no sangue total se o medicamento for usado em pacientes pediátricos com menos de 13 anos. A dose inicial de ataque deve ser de 3 mg/m^2 em pacientes com 13 anos ou mais que pesam menos de 40 kg. Deve-se ajustar a dose de manutenção, de acordo com a área de superfície corpórea, para 1 mg/m^2/dia. **Uso em Idosos:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos. **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Recomenda-se redução da dose de manutenção do sirolimo em aproximadamente um terço da dose. Não é necessário modificar a dose de ataque do sirolimo. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. **Monitorização da Concentração Sanguínea:** Na maioria dos pacientes não é necessária a monitorização de rotina dos níveis terapêuticos do medicamento. Os níveis sanguíneos do sirolimo devem ser monitorizados em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína P, se a dose da ciclosporina foi reduzida consideravelmente ou descontinuada. Recomenda-se que pacientes que estão passando de **Rapamune® (sirolimo)** solução oral para drágeas na base de mg por mg tenham a concentração de sirolimo sanguíneo em 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação a fim de confirmar que a concentração esteja dentro da faixa recomendada. **Orientações para Diluição e Administração de Rapamune® (sirolimo) Solução Oral:** Sirolimo deve ser administrado exclusivamente por via oral. Sirolimo deve ser tomado regularmente com ou sem alimentos para minimizar a variação da absorção do medicamento. Sirolimo deve ser diluído apenas em água ou suco de laranja, somente em copos de plástico ou vidro. Não usar suco de pomelo (grapefruit) ou qualquer outro líquido para diluir o sirolimo. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA .** Registro MS - 1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação: Laboratórios Wyeth-Whitehall Ltda. Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1017, 10º andar - Edifício Corporate Park Itaim Bibi, São Paulo - SP - CEP 04530-001. Para informações completas, consultar a bula do produto.

RPM0504CDS11

A evidência está aqui

A imagem é meramente ilustrativa. Trata-se da imagem de biópsia de um paciente do estudo RMR em Regime de Manutenção de Rapamune® (sirolimo) (RMR) no mês 36 pós-transplante, com uma pontuação total CADI de 3,0. Neste estudo, aos 36 meses, as pontuações médias CADI foram 4,70±1,86 no grupo RAPA+CsA+ST (n=31) e 3,20 ±1,85 no grupo RAPA+ST (n=32). Nesta análise foram incluídos apenas pacientes com biópsias em seqüência no período basal, aos 12 e 36 meses.[3] A avaliação das biópsias pelos patologistas pode apresentar variações.

Estudo RMR: Resultados de 3 Anos[1,2,3]

Função Renal		Sobrevida do Enxerto*§	
RAPA + CsA+ST (N=119)	RAPA + ST† (N=132)	RAPA + CsA+ST (N=215)	RAPA + ST† (N=215)
SCr 163 µmol/L‡	SCr 127 µmol/L*‡	88%	93%
GFR 55 mL/min‡	GFR 67 mL/min*‡		

* *P*<0,001 *
†CsA foi retirada 2 a 4 meses após o transplante
‡Pacientes em tratamento

P = NS
†CsA foi retirada 2 a 4 meses após o transplante
§ Exclusive perda no acompanhamento

Um Regime de Manutenção com Rapamune® (sirolimo) (RMR) resultou em função renal significativamente melhor[1,2] e comprometimento renal significativamente menor[3] aos 3 anos.[1,2,3]

Rapamune® (sirolimo) - Proporciona aos seus pacientes, excelente sobrevida do enxerto. [1,2,3]

Referências:
1. Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM, et al. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:809-817.
2. Mota A, Arias M, Taskinen EI, et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant.* 2004; 4:953-961.
3. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant International.* 18 (2005) 22-28.

Informações para prescrição no corpo desta edição. Informações adicionais a disposição da classe médica mediante solicitação. Venda sob prescrição médica. Registro MS - 1.2110.0117

RAP025 ANU0905

Wyeth
Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1017
10º andar - Edifício Corporate Park - Itaim Bibi
CEP 04530-001 - São Paulo - SP
Tel.:(11)5180-0932 - Fax:(11)5180-0830
www.wyeth.com.br

S@C 0800-160625 Wyeth

Rapamune® sirolimo
Excelente sobrevida do enxerto[1,2,3]

minha confiança
minha proteção
minha vida

Myfortic™, micofenolato de sódio. Forma farmacêutica e apresentação: comprimidos revestidos gastro-resistentes de 180 mg ou 360 mg. Embalagens com 120 comprimidos revestidos. Indicações: profilaxia da rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante renal alogênico, em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróides. Contra-indicações: hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil ou a qualquer um dos excipientes. Precauções e Advertências: é recomendado que a terapia com myfortic™ não seja iniciada até que o resultado negativo do teste de gravidez seja obtido. Pacientes recebendo regimes imunossupressores apresentam um maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente cutâneas. Instruir ao pacientes a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão inesperada, sangramento ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea. A supressão excessiva do sistema imune aumenta a susceptibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepse. Monitorar neutropenia. Se contagem absoluta de neutrófilos <1,5 x 103/µl, interromper ou descontinuar myfortic™. A vacinação pode ser menos efetiva e o uso de vacinas de microorganismos vivos atenuados devem ser evitadas. Devido a derivados do MPA terem sido associados com um aumento na incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos não freqüentes de ulceração no trato gastrintestinal, hemorragia e perfuração, administrar com cautela em pacientes com sérios distúrbios ativos no sistema digestivo. Gravidez e lactação: myfortic™ deve ser usado em mulheres grávidas somente se o benefício justificar o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos efetivos devem ser utilizados antes do início, durante a terapia e por seis semanas após a descontinuação do tratamento. Não se sabe se MPA é excretado no leite humano. Veja informações completas sobre o produto. Interações medicamentosas: Aciclovir: existe potencial do MPAG e o aciclovir competirem pela secreção tubular, resultando em um possível aumento na concentração de ambas. Antiácidos com hidróxidos de alumínio e magnésio: diminuição de 37 % na exposição sistêmica de MPA e de 25% na concentração máxima de MPA. Uma vez que ainda não estudou-se a administração de Azatioprina e myfortic™, esta associação não é recomendada. Colestiramina e drogas que interferem na circulação enteroepática: a colestiramina pode diminuir a exposição de MPA. Ganciclovir: em pacientes com deficiência renal nos quais myfortic™ e ganciclovir são co-administrados, as recomendações de dose de ganciclovir devem ser observadas e os pacientes monitorados cuidadosamente. Veja informações completas sobre o produto. Reações adversas: mais comuns: leucopenia e diarréia. Pacientes recebendo regimes imunossupressores apresentam maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente de pele. Todos os pacientes transplantados apresentam maior risco de infecções oportunistas. As infecções oportunistas mais comuns: CMV, candidíase e herpes simplex. Reações adversas listadas por sistema corpóreo: infecções do trato urinário, herpes zoster, candidíase oral, sinusite, infecção respiratória superior, gastroenterite, herpes simplex, nasofaringite; leucopenia, anemia, trombocitopenia; cefaléia; tosse; diarréia, náusea, dispepsia, vômito, constipação, dor abdominal, distenção abdominal, flatulência, perda de fezes, sensibilidade abdominal, gastrite; pirexia, fadiga; função hepática anormal. Veja informações completas sobre o produto. Posologia: o tratamento deve ser iniciado e acompanhado por especialistas de transplante apropriadamente qualificados. A dose recomendada é 720 mg, duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Em pacientes recebendo 2 g de micofenolato mofetil, o tratamento pode ser substituído por 720 mg de myfortic™, duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Myfortic™ pode ser administrado com ou sem a alimentação. Crianças: A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Superdosagem: não foi relatada nenhuma experiência de superdosagem com myfortic™ em humanos. Venda sob prescrição médica. Reg. M.S.: 1.0068.0897. Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. **Material científico destinado exclusivamente à classe médica.**

NOVARTIS
DOENÇAS INFECCIOSAS, TRANSPLANTES & IMUNOLOGIA

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br

micofenolato de sódio
myfortic™
Comprimidos revestidos gastro-resistentes