

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 9, Número 1 Jan - Mar 2006



Qualidade Reconhecida em todo o Brasil.



Reg. MS
1.3754.0083.001-3

Publicidade rotulada 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.

Medicamento: Micofenolato Mofetil Genérico - **FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO:** Comprimido revestido 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 retardada de órgãos em pacientes que receberam transplante renal alógeno. MICOFENOLATO MOFETIL deve ser usado conjuntamente com ciclosporina e corticosteróides. **CONTRA-INDICAÇÕES:** MICOFENOLATO MOFETIL, ESTÁ CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM HEPATOMEGALIA, AO MICOFENOLATO MOFETIL, OU ACIDO MICOFENOLICO. **PRECAUÇÕES:** PACIENTES QUE RECEBEM MICOFENOLATO MOFETIL COMO PARTE DE UM REGIME IMUNOSSUPRESSIVO TEM MAIOR RISCO DE DESENVOLVEREM LINFOMAS E OUTRAS MALIGNIDADES, PARTICULARMENTE DA PELLE. O USO PARECE ESSAR MAIS RELACIONADO A INTENSIDADE E DURAÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO DO QUE AO USO DE UM AGENTE ESPECÍFICO. EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAS RECEBENDO MICOFENOLATO MOFETIL, JUNTAMENTE COM OUTROS AGENTES IMUNOSSUPRESSORES, DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA DO LINFOMA SE DESENVOLVERAM EM APROXIMADAMENTE 1% A 2,6%, RESPECTIVAMENTE. DOS PACIENTES. EM PACIENTES COM RISCO AUMENTADO DE CÂNCER DE PELLE, A EXPOSIÇÃO A LUZ SOLAR E A LUZ UV DEVE SER LIMITADA. ROUPAS 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, EQUIMOSE, HEMIPERDAS, SANGRAMENTO OU QUALQUER OUTRA MANIFESTAÇÃO DA DEPRESSÃO DA MÉDULA ÓSSEA. NA OCORRÊNCIA DE NEUTROPENIA, MENOR DE 1300 CELULAS/ML, DEVE-SE REDUZIR A DOSE 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 ADVERSIVOS DO SISTEMA DIGESTIVO, INCLUINDO CASOS POUCO FREQUENTES DE ÚLCERAÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL, HEMORRAGIA E PERFORAÇÃO. ELE DEVE SER ADMINISTRADO COM CUIDADO EM PACIENTES COM DOENÇAS ATIVAS DO SISTEMA DIGESTIVO. EM PACIENTES COM comprometimento da função renal, DEVE-SE ANALISAR 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 GRAVIDAS 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. CONTRACEÇÃO 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. VIÍTO QUE MUITAS DROGAS SÃO EXCRETADAS NO LEITE MATERNO E DEVIDO AO RISCO POTENCIAL DE REAÇÃO ADVERSA PELA 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 IMUNOSSUPRESSORES (ILUSOLINA ANTI-REOMATÓIDICA, AZATIOPRINA, CLORAMBUCILA, CORTICOSTERÓIDES, GLUCOCORTICÓIDES, CICLOSPORINA, MERCAPTOPURINA, MUIFONOLAR-CO) AUMENTA O DESENVOLVIMENTO DE LINFOMAS E DE OUTRAS DOENÇAS MALIGNAS ESPORÁDICAS 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 12 horas após a cirurgia de transplante, associado com ciclosporina e corticosteróides. Para o tratamento da rejeição retardada a dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia foi usada. Em estudos clínicos, para o tratamento inicial e como fase de manutenção. Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 20 mL/min/1,73 m²) fora do período imediatamente após o transplante, doses maiores (até 1 g administradas duas vezes ao dia) devem ser evitadas. Esses pacientes devem teridos sob cuidadosamente observados. Não há nenhuma dúvida da dose em pacientes com disfunção de filtração glomerular. **SUPERDOSADEB:** 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) presentes após o MPA são removidas. Os seguintes testes de laboratório, tal como a creatinina, podem apresentar o MPA aumentado a exatidão de diagnóstico. **Reg. M S. Nº. 1.3754.0083.001-3 - Informações adicionais disponíveis em classe médica mediante solicitação ao Dept. Médico da Celofarm. Medicamentos de venda sob prescrição médica.**

Celofarm 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



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

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.9, n.1, p. 461-508, jan/mar 2006

Editor Chefe

Mário Abbud Filho - SP

Editores Assistentes

Andy Petroianu - MG

Nicolas Panajotopoulos - SP

Editores Adjuntos

Henry de Holanda Campos - CE

José Osmar Medina Pestana - SP

Valter Duro Garcia - RS

Walter Antonio Pereira - MG

Maria Cristina R. Castro - SP

Conselho Editorial Nacional

Adriano Fregonesi - SP
Adriano Miziara Gonzalez - SP
Alexandre Bakonyi Neto - SP
Bartira de Aguiar Roza - SP
Ben-Hur Ferraz-Neto - SP
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo - RS
Christian Evangelista Garcia - SC
David Saitovitch - RS
Domingos Otávio L. D'Ávila - RS
Edna Frasson de Souza Montero - SP
Elcio H. Sato - SP
Érika Bevilaqua Rangel - SP
Euler Pace Lasmar - MG
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin - SP
Irene de Lourdes Noronha - SP
João Eduardo Nicoluzzi - PR
Jorge M. Neumann - RS

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

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. Soullou (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

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.9, n.1, p. 461-508, jan/mar 2006

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

Anna Selbdritt - Leonardo da Vinci (1452-1519) - Toscana, Italy

Tiragem

2500 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

Ipsis Gráfica e Editora

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.

SUMÁRIO

EDITORIAL

Desvendando as causas de não efetivação dos potenciais doadores de órgãos: educar para não punir...quem?.....467

Mario Abbud Filho

ARTIGOS ORIGINAIS

Legislação sobre doação de órgãos e tecidos: o que pensam os profissionais de UTI?469

Janine Schirmer, Renata Fabiana Leite, Fernanda Miyashiro Kian, Marcela Cristina de Lemos, Fernanda de Souza Angotti Carrara, Alessandra dos Santos Silva, Tatiana Issida Fujinami, Bartira de Aguiar Roza

Avaliação dos transplantados hepáticos em SC de ago/02 a jul/04: relato dos primeiros 25 casos de um procedimento inédito no estado474

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara, Júlio César Wiederkher, Mauro Rafael da Igreja, Jaqueline Akemi Okada, Anny Bellanda Mazzei, Jaciara Raiter

Pancreas preservation using lower volumes of celsior solution478

João Nicoluzzi, Fábio Silveira

Transplante hepático: problemas de enfermagem de pacientes no pós-operatório.....481

Telma Christina do Campo Silva, Rachel de Carvalho

ARTIGO REVISÃO

Investigação clínico-laboratorial de infecção por poliomavírus em transplante renal.....488

Juliana Montagner, Tatiana Michelin, Regina Schroeder, Alexandre Oliveira, Janaina Silveira, Márcia Graudenz, Cláudio Alexandre, Jorge Neumann

RELATO DE CASO

Redução volumétrica pós tx pulmonar unilateral para tratamento de insuflação enfisematosa do pulmão nativo: relato de dois casos495

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Marcos Naoyuki Samano, Jader Joel Machado Junqueira, Marlova Caramoni, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira, José Eduardo Afonso Júnior e Fabio Biscegli Jatene

Sarcoma de Kaposi em paciente submetido a transplante de fígado499

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, Ana Maria Sampaio, Marília Iracema Leonardi, Andréa Mendonça Gusmão Cunha, Jazon Romilson de Souza Almeida, Raquel Bello Stucchi, Cecília Amélia Fazzio Escanhoela, Sandra Cecília Botelho Costa, Luiz Sérgio Leonardi

NORMAS DE PUBLICAÇÃO502

EDITORIAL

Desvendando as causas de não efetivação dos potenciais doadores de órgãos: educar para não punir... quem?

Desde sua criação em 1997 o Sistema Nacional de Transplantes implementou passos importantes para beneficiar a procura e captação de órgãos para transplantes no Brasil. Porém, a escassez de doadores efetivos, e consequentemente de órgãos, continua sendo o estrito gargalo que se recusa em abrir-se para o aumento do número de transplantes.

Mesmo sendo um problema de abrangência mundial, no Brasil essa barreira parece fadada à estagnação, talvez pelo nosso conformismo.

O Registro Brasileiro de Transplantes da ABTO, em 2006, continua mostrando dados que comprovam a acomodação do Sistema: 82% das causas de não efetivação das doações pelo Brasil são devidas à recusa familiar (34%) e contra-indicação médica (48%). Análise evolutiva do registro mostra tendência de redução na primeira e surpreendentemente, de aumento da segunda.

Desvendar o real significado das contra-indicações médicas (CIM) deveria ser o alvo inicial do combate ao problema da não efetivação. Afinal estamos diante de potenciais doadores em condições iniciais ruins, desinformação dos profissionais de saúde, dificuldade de manutenção desses doadores nas unidades de terapia intensiva (UTIs), desinteresse, remuneração ruim pelos procedimentos envolvidos no processo de efetivação do doador, falta de profissionais treinados para o trabalho específico? Enfim, um grande número de definições poderia ser englobado dentro do contexto de CIM.

O trabalho de Schirmer e cols publicado neste número do JBT dá o passo inicial para o processo de desnudamento das causas de CIM que seguramente emperram, há anos, a efetivação das doações no Brasil.

No trabalho, os autores avaliaram o conhecimento de médicos e enfermeiros sobre a legislação brasileira que regula o processo de doação de órgãos e tecidos no Brasil. Embora a amostra do estudo seja modesta, dois fatores ressaltam a importância das informações transmitidas pelos autores: os entrevistados eram profissionais de UTIs e trabalhavam em dois hospitais municipais de São Paulo, qualificados como de níveis secundário e terciário, duas pré-condições que inegavelmente poderiam ser consideradas como a situação ideal para correta detecção dos potenciais doadores.

Por essa razão, quando analisados friamente no contexto das pré-condições acima mencionadas, os resultados obtidos pelos autores são alarmantes.

Em média, 20% dos entrevistados não sabiam que a doação de órgãos necessitava do consentimento familiar e 5% a 55% dos médicos e enfermeiras interpretavam erradamente a lei, acreditando na necessidade de registrar em cartório, ou em documentos de identificação, o desejo de doar órgãos.

Com relação aos critérios usados para diagnóstico de morte encefálica (ME), 10% desconhecia a regulamentação desses critérios e 40% não tinha informação sobre os exames clínicos necessários para se fazer o diagnóstico.

O fato de a ME ser um procedimento legal de notificação compulsória para as centrais de transplantes era desconhecido por 27% e 34% dos médicos e enfermeiras, respectivamente, entrevistados. Mais preocupante foi a constatação feita pelos autores que metade dos profissionais da amostra não se sentia responsável pela não comunicação, e apenas 25% havia experimentado notificar um caso de ME durante sua rotina de trabalho.

Alguns aspectos positivos desse trabalho podem servir de incentivo para os transplantadores: 85% dos entrevistados alegavam que o conhecimento sobre o assunto fora adquirido em escolas/faculdades e 27% acusaram informações conseguidas através de campanhas ou pela internet.

Este editorial não pretende criar um clima de pessimismo pelo fato de ater-se aos percentuais “minoritários” obtidos por Schirmer e cols. Ao contrário, se realmente pretendemos desvendar as causas de não efetivação dos nossos potenciais doadores não podemos aceitar passivamente que percentuais “majoritários” dos níveis de informação sobre esse assunto sejam metas estabelecidas como sucesso.

Num sistema onde predomina a escassez de órgãos para transplantes o conhecimento pleno do assunto não deve restringir-se apenas à “maioria”. Torna-se urgente intensificar campanhas educativas e de esclarecimento para a população e, sobretudo para os profissionais de saúde envolvidos no processo de transplantes. A educação dessa “minoría” não pode deixar nenhuma dúvida sobre o assunto de doação de órgãos e tecidos, principalmente para aqueles que atuam em frentes de combate cruciais para identificação e efetivação do potencial doador de órgãos.

Encarar os resultados provindos dessa minoria desinformada como simples dados sem significado estatístico, além de não ser ético, é atitude de punição e injustiça para com pacientes que aguardam em lista de espera para transplantes.

Mário Abbud Filho

LEGISLAÇÃO SOBRE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS: O QUE PENSAM OS PROFISSIONAIS DE UTI?

*Regulation on organ and tissue donation: the thoughts of the professionals
working in intensive Care Units*

*Janine Schirmer, Renata Fabiana Leite, Fernanda Miyashiro Kian, Marcela Cristina de Lemos,
Fernanda de Souza Angotti Carrara, Alessandra dos Santos Silva, Tatiana Issida Fujinami, Bartira de Aguiar Roza*

RESUMO

Objetivo: Avaliar o conhecimento dos profissionais de unidades de terapia intensiva (UTI) sobre a legislação que regulamenta a doação de órgãos e tecidos. **Métodos:** Estudo descritivo/analítico para avaliar conhecimento e opinião sobre doação de órgãos e tecidos, de médicos e enfermeiras que atuam em UTI de hospitais integrantes da OPO/EPM. A amostra foi constituída por 40 profissionais de saúde (18 enfermeiros e 22 médicos) de UTI's de um hospital geral público de nível terciário e um hospital geral público de nível secundário do município de São Paulo. Instrumento de pesquisa: um questionário com perguntas fechadas, tendo por base a legislação brasileira. **Resultados:** Os profissionais dizem ter conhecimento sobre transplante adquirido na faculdade (83,3% dos enfermeiros x 86,4% dos médicos); sabem que a doação é consentida (77,7% enfermeiros x 81,8% médicos), mas 55,5% dos enfermeiros acham que têm que registrar seu desejo em cartório; 100% sabem ser necessário diagnóstico de morte encefálica para ser doador; todos os médicos e 94,5% dos enfermeiros conhecem a definição de morte encefálica; 91,0% dos médicos e 88,9% dos enfermeiros sabem quem deve diagnosticar; 40,9% dos enfermeiros versus 38,8% dos médicos identificaram o coma aperceptivo como elemento essencial do exame clínico de morte encefálica; 61,1% dos enfermeiros versus 72,7% dos médicos sabem que a morte encefálica é de notificação compulsória. **Conclusões:** Os resultados obtidos mostram que os profissionais têm conhecimento parcial sobre diagnóstico de morte encefálica, tipo de doação, responsabilidade sobre a notificação e que somente 25% deles já fizeram uma notificação.

Descritores: Doação, Doação de Órgão, Doação de Tecido, Morte Encefálica, Competência Profissional, Unidades de Terapia Intensiva.

INTRODUÇÃO

Desde 1997, com a criação do Sistema Nacional de Transplante (SNT), das Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos – CNCDO,^{1,2,3} que os profissionais de saúde que atuam nas atividades de captação de órgãos têm investido na educação de profissionais de terapia intensiva.

Da mesma forma, ocorre no estado de São Paulo, onde as Organizações de Procura de Órgãos (OPO's) realizam as atividades de captação de órgãos, como estrutura descentralizada da CNCDO, incorporando em seu escopo de atividades, a educação de profissionais de saúde das terapias intensivas.

Adicionalmente, o treinamento sobre o diagnóstico de morte encefálica passa a contemplar o conteúdo dessa atividade, uma vez que esse conhecimento é a condição *sine qua non* para o início do processo de doação.

Os critérios para o diagnóstico de morte encefálica (ME) foram definidos na Resolução CFM nº 1.480/97,⁴ que conceitua morte como consequência de processo irreversível e de causa reconhecida.

A equipe necessária para confirmar a ME, foi estabelecida pelo Decreto Nº 2.268/97.² O diagnóstico deve ser realizado por dois médicos não participantes das equipes de transplante, sendo pelo

Instituição:

Universidade Federal de São Paulo – Departamento de Enfermagem – São Paulo – SP

Correspondência:

Janine Schirmer

Rua Napoleão de Barros, 754

CEP: 04024-002 – São Paulo – SP

Tel/Fax: 55 11 5573 3371 / 55 11 9194 2074

E-mail: janineepm@uol.com.br

Recebido em: 01.03.2006

Aceito em: 30.03.2006

menos um com título de especialista em neurologia. Estes realizarão exames clínicos e complementares, em momentos distintos, variando de acordo com a faixa etária do potencial doador.

Em 2005, as Comissões Intra-Hospitalares de Transplante,⁵ criadas em 2000, foram novamente regulamentadas para estabelecer as atribuições, deveres e indicadores de eficiência e de manutenção do potencial de doação de órgãos e tecidos, sendo denominadas de Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT).⁶

As CIHDOTT têm como principal objetivo articular-se com a CNCDO do estado ou Distrito Federal, com os profissionais de saúde encarregados do diagnóstico de morte encefálica, além de zelar pela manutenção de potenciais doadores, identificação dos recursos diagnósticos para viabilização do processo, organização de rotinas e protocolos, no âmbito da instituição, garantindo a adequada entrevista familiar para solicitação de doação e promovendo um programa de educação continuada para compreensão deste processo.⁶

Assim, uma das atividades essenciais dessa comissão é estimular a notificação de pacientes com diagnóstico de ME, mantendo bom relacionamento com os profissionais das UTI's, para construção de parcerias efetivas.

Atualmente, a oferta de órgãos de doadores falecidos não preenche a demanda em todos os países que realizam o transplante. Na América Latina, a taxa de potenciais doadores é de 40 a 100 por milhão de população por ano (pmp/ano), similar ao observado nos países desenvolvidos, porém, a taxa de notificação dos potenciais doadores é de cinco a 25 pmp/ano e a taxa de doadores efetivos é de dois a 12 pmp/ano.⁷

A taxa de doadores falecidos no Brasil, em 2003, foi de 5,05 doadores pmp/ano (893 doadores efetivos, para uma população de 176.871.437).⁸

Estudo realizado por enfermeiras que atuam na captação de órgãos e tecidos, em São Paulo, apontou alguns aspectos que podem explicar o número reduzido de doadores. Relacionavam-se a questões de ordem cultural e religiosa que precisam ser superadas: o questionamento das famílias sobre disponibilidade de leitos para manutenção do doador em unidades de terapia intensiva e a não disponibilidade para tratamento antes da morte encefálica; medo da morte; como doar se o coração ainda bate; qual o custo econômico-social dos indivíduos que aguardam por um órgão para continuar vivendo; o que pensam os profissionais de saúde a respeito do transplante?⁹

Aos fatores apontados, somam-se ainda a falta de preparo do médico que deve fazer o diagnóstico de morte encefálica, falta de suporte técnico necessário para a realização de exames complementares e preocupação com a responsabilidade legal que recai sobre tal conduta.

Segundo estudo realizado em Curitiba com 75 médicos intensivistas, 84% não sabiam da existência ou não conheciam o teor da legislação sobre doação de órgãos, 54,7% responderam errado ou não sabiam os critérios médicos e legais para a doação de órgãos, 6,7% desconheciam a necessidade de o doador estar em morte encefálica, 4% acreditavam que o doador deveria ter morte cardíaca e 58,7% não souberam explicar o que é morte encefálica. Esse resultado ajuda a explicar o porquê da não notificação dos potenciais doadores, bem como a falta de conhecimento básico sobre a legislação brasileira de doação e transplante de órgãos e tecidos.¹⁰

Esse cenário contribui para as baixas taxas de notificação e denota a necessidade de qualificação e remuneração condizentes com a especificidade da área.

Outro estudo realizado na Turquia sobre o conhecimento, ciência e aceitação dos enfermeiros em relação à doação de órgãos e tecidos mostrou que a maioria não conhecia a legislação sobre doação de órgãos e que a educação e o adequado conhecimento tinham valores significantes na aceitação e na disposição em se envolver no processo de doação.¹¹

Estudo realizado com estudantes de medicina no nordeste do Brasil mostrou que a promoção de informação sobre transplante nas faculdades de medicina é necessária para melhorar o conhecimento dos futuros profissionais da saúde, pois o conhecimento atual ainda é deficiente.¹²

Desse modo, ficam evidentes os inúmeros fatores que dificultam o processo de captação de órgãos. Estes podem ser classificados em organizacionais, profissionais e financeiros, sendo os mais citados na literatura: falta de cooperação por parte das equipes médicas em referir potenciais doadores e a recusa por parte dos familiares à doação.¹³

A informação isolada não consolida o conhecimento como pensam muitos, mas engana e falseia a idéia de que todos, a partir dela, tenham condições de decidir segundo sua própria vontade.⁸

Como parte das estratégias de resolução desses problemas, a capacitação dos profissionais que trabalham em UTI e Pronto-socorro (PS), para identificar e comunicar às OPO's sobre potencial doador, deve considerar aspectos éticos e legais que envolvem o processo de doação, sendo fundamental o planejamento e a mensuração de resultados a partir de metas exequíveis.

Portanto, o estudo teve por objetivo avaliar o conhecimento dos profissionais da saúde das UTI's sobre a legislação que regulamenta a doação de órgãos e tecidos, especialmente sobre a obrigatoriedade da notificação de pacientes com morte encefálica e assim, contribuir para criação de estratégias eficazes.

MÉTODOS

Estudo do tipo descritivo/analítico, para avaliar o conhecimento e a opinião de médicos e enfermeiras que atuam em UTI, sobre a doação e transplante de órgãos e tecidos no Brasil.

A amostra foi constituída por 40 profissionais de saúde, sendo 18 enfermeiros e 22 médicos que atuam em UTI's de pneumologia, cirurgia cardíaca, geral, pronto-socorro de um hospital geral público de nível terciário e uma UTI de um hospital geral público de nível secundário do município de São Paulo. A pesquisa obedeceu à regulamentação estabelecida pela Resolução 196/96, aprovada pelo Comitê Ética e Pesquisa, em 22/04/05, sob nº 0214/05.

A pesquisa foi realizada por meio de um questionário auto-aplicável, que continha 15 perguntas fechadas sobre o processo de captação de órgãos, tendo por base a Legislação Brasileira dos Transplantes de Órgãos e Tecidos (Leis nº 9.434/97 e 10.211/01),^{1,2,3} incluindo aspectos relacionados à elegibilidade do potencial doador (morte encefálica e condições clínicas); à existência do SNT; ao tipo de doação; à obrigatoriedade e experiência anterior com notificação de potencial doador.

O instrumento de pesquisa foi aplicado durante o primeiro semestre de 2004, sendo os dados compilados em banco de dados (Microsoft Excel)[®] e apresentados sob forma de tabelas e figuras.

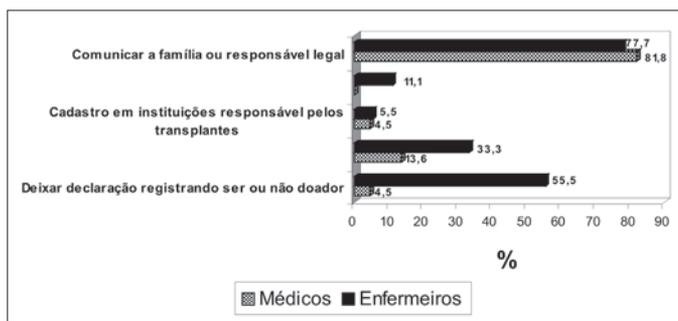
Para as análises descritivas das variáveis qualitativas foram utilizadas as frequências relativas (porcentuais) e a frequência absoluta (N) das classes de cada variável.

RESULTADOS

Todos os profissionais de saúde das UTI's que participaram do estudo disseram ter conhecimento dos aspectos envolvidos no processo de doação e transplante de órgãos e tecidos no Brasil. Quanto à fonte pela qual adquiriram conhecimento, 83,3% dos enfermeiros e 86,4% dos médicos referiram tê-lo adquirido por meio da escola e/ou faculdade, sendo que os outros meios de comunicação, como as campanhas e Internet (enfermeiros 27,8% e médicos 9,1%), tiveram menor percentual de contribuição.

Na figura 1, podemos observar que os profissionais da saúde sabem que a doação de órgãos e tecidos é consentida, uma vez que a maioria 77,7% dos enfermeiros e 81,8% dos médicos referiram ser necessário comunicar aos familiares ou ao responsável legal a viabilização do processo de doação. Entretanto, alguns profissionais, 33,3% dos enfermeiros e 13,6% dos médicos, acreditam que a manifestação da vontade de ser ou não doador deve ser registrada em documento civil, como a carteira de identidade ou nacional de habilitação, ou seja, ainda acreditam que a doação é do tipo presumida. Ainda, 55,5% dos enfermeiros e 4,5% dos médicos acham que é necessário declarar em cartório.

Figura 1 – Para ser doador é preciso:



Os profissionais, 86,4% dos médicos e 88,9% dos enfermeiros, dizem ter conhecimento que existe no Brasil o SNT. Os dados mostram que 100% dos profissionais entrevistados sabem que é necessário estabelecer o diagnóstico de morte encefálica para uma doação de órgãos e tecidos, mas 5,5% dos enfermeiros não sabem corretamente a definição de ME.

Quanto à regulamentação do diagnóstico de morte encefálica, 91,0% dos médicos e 88,9% dos enfermeiros sabem que são necessários para o diagnóstico clínico de morte encefálica, dois médicos, sendo um neurologista, que não façam parte da equipe de captação.

Com relação aos critérios clínicos para o diagnóstico de ME, verificamos que o coma aperceptivo é considerado como um elemento do exame apenas para 38,8% dos médicos e 40,9% dos enfermeiros. A ausência de reflexos óculo-cefálicos e de reflexos córneo-palpebrais é conhecida por somente 33,3% dos enfermeiros. Os demais critérios são conhecidos pela maioria dos profissionais das UTI's.

Apesar de demonstrarem conhecimento sobre os critérios clínicos para diagnóstico de morte encefálica, chama a atenção o fato de que no hospital-escola haja conhecimento apenas parcial da definição

de coma aperceptivo, da ausência de reflexos córneo-palpebral e óculo-cefálico e pupilas fixas e arreativas.

Quanto aos exames complementares, os profissionais sabem quais exames podem ser indicados para o diagnóstico, entretanto a cintilografia radioisotópica é menos conhecida. Em relação ao doppler transcraniano, houve diferença percentual entre o conhecimento de médicos (77,3%) e de enfermeiros (55,5%).

A tabela 1 mostra que a maioria dos profissionais das UTI's sabe da obrigatoriedade da notificação de morte encefálica à CNCDO (72,7% dos médicos e 61,1% dos enfermeiros), mas cerca de um terço não sabe (22,7% dos médicos e 33,3% dos enfermeiros).

A maioria dos profissionais, 86,4% dos médicos e 83,3% dos enfermeiros das UTI's, sabe como e a quem notificar quando de um potencial doador.

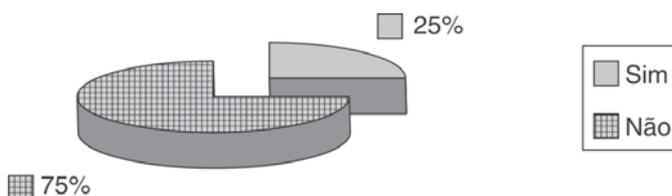
No entanto, 86,4% dos médicos versus 55,6% dos enfermeiros, sabem realmente a quem se deve notificar.

Tabela 1 – Notificação de morte encefálica, segundo os profissionais de saúde das UTI's dos hospitais pertencentes à área de abrangência da OPO/EPM da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo 2005.

	Obrigatoriedade da notificação de morte encefálica							
	Sim		Não		Não respondeu		Total	
Profissionais	n	%	n	%	n	%	n	%
Médicos	16	72,7	5	22,7	1	4,5	22	55
Enfermeiros	11	61,1	6	33,3	1	5,6	18	45
Total	27	67,5	11	27,5	2	5	40	100

Outros resultados mostraram que, em relação à responsabilidade de comunicar a ME à CNCDO, os médicos pensam (54,5%) que a notificação pode ser somente realizada por eles, em relação aos enfermeiros (72,2%).

Na figura 2, observamos que apenas 25% dos profissionais intensivistas que participaram do estudo já tiveram a experiência de notificar um caso de morte encefálica durante o cotidiano de suas atividades de trabalho.



DISCUSSÃO

Atualmente, a doação de órgãos e tecidos é consentida. Segundo a Lei nº 10.211/2001, “a retirada de tecidos, órgão e partes do corpo de pessoas falecidas para transplantes ou outra finalidade terapêutica, dependerá da autorização do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecendo à linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte”.³

O SNT coordena, por meio das centrais estaduais, o processo de

captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes retiradas do corpo humano para fins terapêuticos.¹⁴

A doação de órgãos e tecidos é possível a partir de doador falecido, em morte encefálica ou coração parado e nos casos de intervivos não aparentados.¹⁵

Segundo a Resolução CFM nº 1.480, de 8 de agosto de 1997, a ME é caracterizada por meio da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para cada faixa etária. Para a constatação de ME, o coma aperceptivo com ausência de atividade motora supraespal (pupilas fixas e arreativas, ausência de reflexo córneo-palpebral, ausência de reflexos óculo-cefálicos, ausência de respostas às provas calóricas e ausência de respostas de tosse) e apnéia são os parâmetros clínicos a serem observados.⁴

O exame clínico para a constatação de ME deve ser, necessariamente, acompanhado de um exame complementar que demonstre, de maneira inequívoca, a ausência de fluxo sanguíneo intracraniano, de atividade elétrica cerebral ou de atividade metabólica cerebral. Em pacientes com dois anos de idade ou mais, um exame complementar deve ser realizado; para identificar ausência de atividade circulatória cerebral podem ser utilizadas angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana e tomografia computadorizada com xenônio de SPECT; para a comprovação de ausência da atividade elétrica é utilizado o eletroencefalograma e para documentar a ausência de atividade metabólica, pode ser utilizada a PET ou extração cerebral de oxigênio.¹⁵

Apesar de sua obrigatoriedade prevista em lei, a não capacitação dos profissionais de saúde quanto ao processo de doação-transplante e todos os desdobramentos decorrentes do não conhecimento desse processo provavelmente são fatores que levam à baixa notificação.¹⁴

Segundo o Artigo 8 da Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.480, de 08/08/1997, quando a ME é constatada e documentada, o diretor-clínico da instituição hospitalar, ou a quem for delegado, deverá comunicar tal fato à família ou ao responsável legal do

paciente e à CNCDO que estiver vinculada à unidade hospitalar onde este se encontrar internado.¹⁶

Portanto, é preciso que a morte encefálica seja diagnosticada e notificada. Para isso se faz necessária uma equipe de saúde capacitada, que o sistema de saúde disponha de infra-estrutura adequada para realização de exames complementares e que haja segurança e confiabilidade ética na condução do processo de doação, para que este não seja prejudicado.

O Relatório do Tribunal de Contas da União (TCU), divulgado em 2006, traz evidências que podem explicar as baixas taxas de notificação de morte encefálica. O referido documento afirma que existem falhas no processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, apontando possíveis explicações, como: falta de conhecimento sobre os critérios de doação de órgãos e o processo de captação, falta de tempo disponível ou remuneração para realização do procedimento, dificuldade na manutenção clínica do doador e falta de leitos nas UTI's.¹⁷

CONCLUSÕES

Os dados do estudo permitem concluir que os médicos e enfermeiros das UTI's dos hospitais pertencentes à área de abrangência da OPO/EPM da Universidade Federal de São Paulo:

- Têm conhecimento sobre o diagnóstico de ME, apesar de terem dúvidas sobre alguns elementos dos exames clínico e complementar;
- 55,5% dos enfermeiros acreditam que a doação é do tipo testamentária e 33,3% presumida;
- 90% dos profissionais sabem que o diagnóstico de ME é de responsabilidade médica;
- 86% dos médicos e 56% dos enfermeiros sabem que a ME deve ser notificada à família e à CNCDO e 45% , acham que notificação é um ato médico exclusivo;
- Somente 25% dos profissionais já fizeram uma notificação de ME.

ABSTRACT

Objective: Assess the knowledge of health professionals on the legislation of organ donation. **Methods:** The study was composed by a survey on the knowledge of doctors and nurses working in intensive care units (ICU) of hospitals integrating the OPO/EPM (Organ Procurement Organization/Escola Paulista de Medicina) on organ donation in Brazil. The sample was consisted by 40 ICU health professionals (18 nurses, 22 doctors) in a Sao Paulo City's public hospital. The research instrument was composed by closed question questionnaires based on the Brazilian legislation. **Results:** 83.3% of nurses x 86.4% of doctors asserted to have acquired their knowledge on transplants in the College; they are aware that the donation is consented (77.7% nurses x 81.8% doctors), but 55.5% of nurses think is mandatory to have such will registered in a notary's office; 100% are aware that the encephalic death - ED diagnosis is mandatory to donation; all doctors and 94.5% of nurses are aware what ED means; 91.0% of doctors and 88.9% of nurses are aware on who must perform the ED diagnosis; 40.9% of nurses x 38.8% of doctors had identified aperceptive coma as the major element to the clinical examination in ED patients; 61.1% of nurses and 72.7% of doctors asserted to be aware that the notification is mandatory in cases of encephalic death. **Conclusion:** Results show that the professionals have partial knowledge on the encephalic death diagnosis, type of donation, responsibility on the notification, and only 25% professionals have already made a notification.

Keywords: Donation, Organ Donors, Tissue Donors, Brain Death, Professional Competence, Intensive Care.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Lei nº 9.434 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília; 1997. p. 2191-3.
2. BRASIL. Decreto nº 2.268. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília; 1997. p. 13739.
3. BRASIL. Lei nº 10.211. Altera os dispositivos da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que "dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento". Diário Oficial da União, Brasília; 2001. p. 06-Edição Extra.
4. Conselho Federal Medicina. Critérios do diagnóstico de morte encefálica. Conselho Federal de Medicina; 1997.
5. Brasil. Determina a constituição de Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante em todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos. Ministério da Saúde ed: Portaria nº 1.752/GM de 23 de dezembro de 2005; 2005.
6. Brasil. Regulamento Técnico para estabelecer as atribuições, deveres e indicadores de eficiência e do potencial de doação de órgãos e tecidos relativos às Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT). Ministério da Saúde ed: Portaria GM nº 1.262 de 16 de junho de 2006; 2006.
7. Garcia VD. Por uma política de transplante no Brasil. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2000.
8. Roza BA. Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: Intencionalidade de uma nova doação [Doutorado]. São Paulo: Unifesp; 2005.
9. Püschet V, Rodrigues A, Moraes M. A atuação da enfermeira na captação de órgãos para transplante em São Paulo: uma abordagem legal e bioética. O Mundo da Saúde. 2002;1(26):167.
10. Coelho J, Fontan R, Pereira J, Wiederkehr J, Campos A, Zeni Neto C. Doação de órgãos: opinião e conhecimento de médicos intensivistas da cidade de Curitiba. Rev Ass Med Bras. 1994;40(1):36-8.
11. Ozdag N. The nurses knowledge, awareness and acceptance of tissue-organ donation. EDTNA ERCA J. 2001;27(4):201-6.
12. Dutra MMD, Bonfim TAS, Pereira IS, Figueiredo IC, Dutra AMD, Lopes AA. Knowledge about transplantation and attitudes toward organ donation: a survey among medical students in Northeast Brazil. Transplantation Proceedings. 2004;36(4):818-20.
13. Peron AL, Roza BA, Pestana JO, Schirmer J. Organ donation and transplantation in Brazil: university students' awareness and opinions. Transplant Proc. 2004 Jun;36(4):811-3.
14. Roza BA. Impacto da legislação dos transplantes de órgãos sobre médicos e enfermeiros de uma comunidade universitária [Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.
15. Pereira WA, Fernandes RC, Soler WV. I Reunião de Diretrizes para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2003.
16. Brasil. Ministério da Saúde, SAS. Relatório de Gestão Secretaria de Assistência à Saúde 1998/2001. In: SAS, editor. 2ª ed: Ministério da Saúde; 2002. p. 220.
17. Tribunal de Contas da União. (BR). Avaliação do programa doação, captação e transplante de órgãos e tecidos. [texto na Internet]. Ministro Marcos Vinícios Vilaça (Relator). Brasília, 2006. [citado 2006 Ago 25]. Disponível em: <http://www.tcu.gov.br>.

AVALIAÇÃO DOS TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM SANTA CATARINA, DE AGOSTO DE 2002 A JULHO DE 2004: RELATO DOS PRIMEIROS 25 CASOS DE UM PROCEDIMENTO INÉDITO NO ESTADO

Evaluation of liver transplantation recipients in Santa Catarina state from August, 2002, until July, 2004: First twenty-five cases of a new procedure in our state

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara¹, Júlio César Wiederkehr¹, Mauro Rafael da Igreja¹, Jaqueline Akemi Okada¹, Anny Bellanda Mazzei², Jaciara Raiter²

RESUMO

Objetivo: Analisar os resultados da série inicial de transplantes hepáticos no estado de Santa Catarina, realizados no Hospital Santa Isabel, município de Blumenau. **Métodos:** foram executados 25 transplantes em 24 pacientes portadores de insuficiência hepática terminal de variadas etiologias, no período de agosto de 2002 a julho de 2004. Estudo transversal e quantitativo, feito através da pesquisa de dados de prontuários médicos da data do transplante hepático. Também consideramos as internações no pós-transplante, desde que ocorridas até a data da coleta dos dados (setembro a outubro de 2005). **Resultados:** a média de idade dos transplantados foi de 47,24 anos, sendo o sexo masculino predominante (72%, n: 18). A sobrevida dos pacientes em três meses foi de 87,5%, e a de um ano, 71%. A etiologia predominante foi hepatite C concomitante a alcoolismo (24%) e hepatite C isoladamente (24%). A complicação mais comum no pós-operatório foi infecção (n: 17). Apenas um retransplante foi realizado, por trombose de artéria hepática. **Conclusão:** Este trabalho demonstra que o transplante hepático pode ser realizado fora dos grandes centros, beneficiando assim uma população que antes não dispunha deste serviço, e com uma tendência a ter resultados semelhantes aos serviços de ponta que realizam este procedimento há mais tempo.

Descritores: Transplante de Fígado; Insuficiência Hepática; Hepatite Crônica; Cirrose Hepática; Sepsis.

INTRODUÇÃO

O primeiro transplante hepático em humanos foi realizado por Starzl, em 1963. Desde então, os resultados têm melhorado gradativamente, devido ao uso das modernas drogas imunossupressoras, melhoria na disponibilidade de doadores, controle da rejeição e das infecções, e técnicas cirúrgicas avançadas¹.

Desse modo, hoje o transplante de fígado tem revolucionado o tratamento dos portadores de doença hepática terminal, sendo indicado tanto na insuficiência hepática aguda quanto na crônica, de variadas etiologias.² Torna-se alternativa em adultos e crianças com hepatopatia grave e irreversível, na ausência de contra-indicações e, quando não há mais viabilidade de outros tipos de tratamento, clínicos ou cirúrgicos.³⁻⁶

A maioria dos pacientes com doença hepática em fase terminal apresenta cirrose, principal razão para o transplante de fígado na população adulta. Em estudo com pacientes hepatopatas, a sobrevida em cinco anos foi de 70% na apresentação da doença, e caiu para 57% a partir do momento da instalação de cirrose.³ Por isso, o transplante hepático é hoje aceito como terapêutica viável para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes críticos.

Esse estudo é um relato dos transplantes hepáticos realizados no

Instituição:

1. Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Cirurgia Geral – Equipe de Transplantes do Hospital Santa Isabel.
2. Curso de Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) Blumenau – SC

Correspondência:

Dr. Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara
Hospital Santa Isabel – Rua Floriano Peixoto, 300, sala 201
CEP: 89010-906 – Blumenau – SC – Brasil
Tel./Fax: 55 47 3322-1205
E-mail: kmnogara@terra.com.br

Recebido em: 22.02.2006

Aceito em: 30.03.2006

estado de Santa Catarina, desde o início do programa (em agosto de 2002), até julho de 2004.

PACIENTES E MÉTODOS

Os pacientes foram avaliados por uma equipe multidisciplinar constituída por: hepatologista, cirurgião, psiquiatra, enfermeira, assistente social, nutricionista e fisioterapeuta, entre outros. Essa avaliação visou basicamente o diagnóstico da hepatopatia e suas complicações. O diagnóstico de insuficiência hepática foi elaborado através de critérios clínicos (encefalopatia e/ou ascite; peritonite bacteriana espontânea recorrente; sangramento digestivo recidivante por hipertensão portal; fadiga ou desnutrição acentuadas; prurido intratável; síndrome hepatorenal ou hepatopulmonar; doença óssea; colangites de repetição; neuropatia) e laboratoriais (níveis de bilirrubinas, albumina sérica e tempo de protrombina - TAP), estando os critérios laboratoriais de acordo com a classificação de Child-Pugh.⁷ A gravidade da doença foi caracterizada pelo escore de Child-Pugh,⁷ e o escore de Meld.⁸ Os pacientes foram qualificados como Child A quando possuíam doença hepática compensada, Child B com dano hepático funcional significativo, e Child C na presença de doença hepática descompensada. O escore do Meld maior ou igual a 15 acusa uma hepatopatia grave.

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, cujo único critério de inclusão foi que o paciente submetido ao transplante já tivesse completado no mínimo um ano de pós-operatório. Por isso, foram excluídos os transplantes realizados após julho de 2004.

O estudo foi feito através de coleta de dados dos prontuários dos doentes durante a permanência hospitalar por motivo de transplante. Também foram revisadas as internações posteriores, ocorridas até a data da coleta dos dados (agosto a setembro de 2005). O objetivo foi buscar dados epidemiológicos (idade, sexo, procedência, etiologia dos transplantes); complicações pós-transplante e evolução desses transplantados (tempo de internação, sobrevida, ocorrência ou não de retransplante).

Os enxertos hepáticos foram captados de doadores cadáveres. Os doadores eram todos procedentes do estado de Santa Catarina, a média das idades era de 37 anos, estando três deles (12%) com até 19 anos, seis (24%) entre 20-29 anos, três (12%) entre 30-39 anos, sete (28%) entre 40-49 anos e seis (24%), entre 50-59 anos, sendo 14,7 o desvio padrão. A causa da morte dos doadores mais encontrada foi traumatismo crânio-encefálico, com dez casos (40%), seguido por acidente vascular cerebral hemorrágico, com sete casos (28%), aneurisma cerebral, três casos (12%), acidente vascular cerebral isquêmico, dois casos (8%), hemorragia subaracnóideia, dois casos (8%) e encefalopatia anóxica, um caso (4%).

Os receptores e doadores deveriam apresentar compatibilidade sanguínea ABO, além de peso e altura semelhantes. Exigências preenchidas, os receptores eram selecionados para receber os órgãos, de acordo com o tempo de inscrição na lista de espera.

Após a captação, era realizado o preparo do enxerto hepático, utilizando-se as veias cavas, veia porta, artéria hepática e ductos biliares comuns do doador para as anastomoses vasculares e biliares do enxerto. Na cirurgia dos receptores, o enxerto hepático era implantado em posição ortotópica, no hipocôndrio direito, com anastomoses término-terminais entre os vasos hepáticos e os ductos biliares comuns do doador com os do receptor.

O tempo de isquemia do enxerto variou entre quatro e 13 horas, com média de 8,7 horas e desvio padrão de 2,3. A duração da cirurgia teve uma média de 5,8 horas, variando de três horas e 15 minutos a oito horas, com desvio padrão de 1,2.

A terapia imunossupressiva preconizada foi iniciada no pós-operatório imediato com tacrolimus 5 mg endovenoso 12/12h ou via oral quando tolerado, associado a prednisona ou metilprednisolona 500mg endovenoso ao dia. O nível sérico de tacrolimus almejado é de 12-15 ng/ml do 1º ao 6º pós-operatório. Após este período foi modificado o nível sérico para 8-10ng/ml até completar um ano da data do transplante, mantendo na seqüência a dose de 5-8ng/dl. A corticoterapia no primeiro pós-operatório foi usada na dose de 200mg endovenoso de 12/12h, modificando para 150mg endovenoso 12/12h no segundo pós-operatório e, a partir daí, com queda de 25mg por dia, até chegar no sexto dia com 50mg endovenoso 12/12h. No sétimo pós-operatório, a dose é ajustada para 40mg endovenoso 12/12h, e são retirados 5mg por dia da dose até o 10º dia, que permanece da mesma maneira até o 14º dia. Do 15º ao 24º pós-operatório mantém 20 mg endovenoso 12/12h. Do 25º dia até completar dois meses da data do transplante é usado 15mg endovenoso 12/12h e, após isso, até o quarto mês é alterado para 20mg ao dia em dose única, caindo para 15 mg ao dia de quatro a seis meses de pós-operatório, encerrando a imunossupressão com o uso de corticóide.

Todos os pacientes estudados receberam transfusão de hemoderivados durante o período de internamento para o transplante hepático.

O diagnóstico das complicações pós-transplante foi feito através de exames de imagem (US, TC, RM, RX), endoscopia digestiva, biópsia hepática e investigação laboratorial (hemoculturas, hemograma, bioquímica renal e hepática, glicemia, entre outros).

RESULTADOS

De agosto de 2002 a julho de 2004 foram realizados 25 transplantes em nossa instituição. A grande maioria dos transplantados (96%, n = 24) foi catalogada como Child-Pugh B (48%, n = 12) ou C (48%, n = 12), sendo apenas 4% (n = 1) deles classificados como Child A. Na avaliação do Meld, oito pacientes (32%) foram classificados como Meld menor que 15, e 17 pacientes (68%) apresentavam Meld maior ou igual a 15. O sexo masculino foi predominante, representando 72% dos casos (n = 18). A idade variou de 20 a 69 anos, com média de 48,2 anos, e desvio padrão de 12,6, sendo 16% (n = 4) com 20 - 29 anos, 4% (n = 1) com 30 - 39 anos, 32% (n = 8) com 40 - 49 anos, 28% (n = 7) com 50 - 59 anos e 20% (n = 5) com 60 anos ou mais. Quanto à procedência, seis pacientes eram de Blumenau (24%), 17 (68%) vinham de outras cidades do estado de Santa Catarina, e 8% (n = 2) residiam em outros estados.

Houve 29% (n = 7) de óbitos no período de acompanhamento, sendo a sepse com 57,1% (n = 4), a causa majoritária, seguida com um caso (14,2%) de complicações biliares, um caso (14,2%) de edema agudo de pulmão, e mais um caso (14,2%) de não funcionamento primário. Com isso, a sobrevida em três meses de pós-operatório resultou 87,5% (n = 21) e a de um ano ficou em 71% (n = 17). (Gráfico 1). Retransplante foi realizado em apenas um paciente (4%), devido à trombose da artéria hepática, em quatro meses após o transplante primário.

As três principais etiologias da injúria hepática em nossa instituição foram as seguintes: 24% (n = 6) por hepatite C crônica; igualmente 24% (n = 6) por hepatite C crônica concomitante a alcoolismo, seguido pela hepatopatia alcoólica isolada, com 20% de prevalência (n = 5).

O tempo de internação hospitalar total variou de um a 42 dias, com média de 17,9 dias, e desvio padrão de 7,6. Já a permanência em terapia intensiva variou de um a 11 dias, com média de 4,5 dias e desvio padrão de 2,2. (Tabela 1).

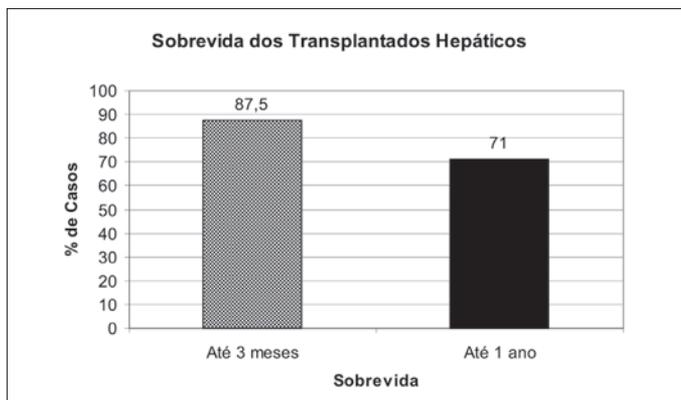


Gráfico 1. Sobrevida dos transplantes hepáticos

Variáveis Analisadas	Dados Obtidos
Número de transplantes	25
Child-Pugh	A: 1 (4%) B: 12 (48%) C: 12 (48%)
MELD	<15: 8 (32%) ≥15: 17 (68%)
Sexo	Masculino: 18 (72%) Feminino: 7 (28%)
Idade	Média: 48,2
Procedência	Blumenau: 6 (24%) Outras regiões de Santa Catarina: 17 (68%) Outros estados: 2 (8%)
Causas de óbito	Complicações biliares: 1 (14,2%) Edema agudo de pulmão: 1 (14,2%) Sepse: 4 (57,1%) Não funcionamento primário: 1 (14,2%)
Sobrevida	Três meses: 21 (87,5%) Um ano: 17 (71%)
Retransplante	Trombose da artéria hepática: 1 (4%)
Etiologia da insuficiência hepática	Hepatite C crônica: 6 (24%) Hepatite C crônica + álcool: 6 (24%) Álcool: 5 (20%) Hepatite auto-imune: 3 (12%) Outros: 5 (20%)
Tempo de internação	Hospital (média): 17,9 dias UTI (média): 4,5 dias

Tabela 1. Resultado dos transplantes hepáticos em Santa Catarina

Na análise das complicações, observou-se que alguns pacientes apresentaram mais de uma. Como mais prevalentes apareceram as infecções, com 17 casos (um caso de erisipela, um de peritonite bacteriana espontânea, um de peritonite, cinco de sepse, um de abscesso hepático, dois de infecção do trato urinário, um de infecção de sítio operatório, dois de citomegalovirose, um de gastroenterite aguda, um de supuração de parede, e finalmente, um caso de varicela). Em segundo lugar, surgiram as complicações pulmonares, com 11 casos, seguidas dos distúrbios do trato gastrintestinal, que ocorreram em dez pacientes (Gráfico 2).

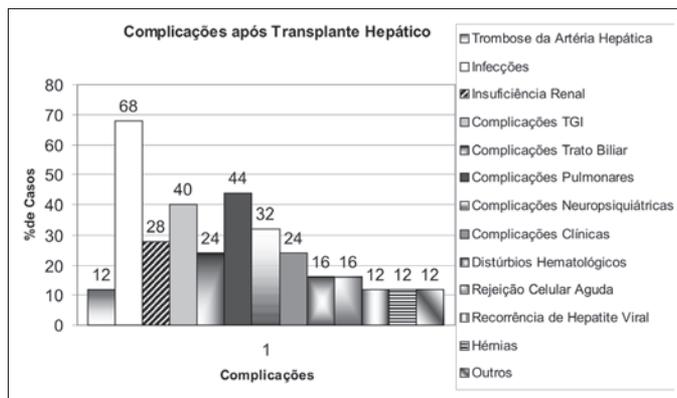


Gráfico 2. Complicações do pós-transplante

DISCUSSÃO

O perfil do transplantado de nossa instituição ficou, portanto, assim estabelecido:

O sexo predominante foi o masculino, com 72% (n = 18). Provável explicação é o fato de os homens costumarem ser mais promíscuos sexualmente, utilizarem drogas injetáveis em maior quantidade, além de geralmente exibirem uma taxa maior de etilismo, em relação às mulheres. Com isso, estão mais expostos às hepatopatias alcoólicas e hepatites virais. Estes dados encontram apoio no estudo de demais autores.⁹

A faixa etária predominante foi a de 40 a 49 anos, com 32% (n = 14), sugerindo que a história natural da doença hepática envolve um período longo, até que as diversas hepatopatias evoluam para cirrose e câncer hepático.

A sobrevida levantada ficou em 71% para um ano, um pouco menor que em outros trabalhos.¹⁰⁻¹⁴ Suspeitamos que isso se deve à pequena amostra estudada (n = 25), o que pode causar um viés na comparação com séries maiores.

As principais etiologias levantadas em nosso serviço foram hepatite C e doença hepática alcoólica.

A complicação mais encontrada foi infecção, como também apontam outros autores.⁹ Esse mesmo trabalho destaca a sepse como a mais letal das complicações infecciosas no pós-transplante hepático, como ocorreu em nosso serviço, em que a causa mais importante de óbitos foi o choque séptico, com quatro casos.

Observamos apenas um retransplante em nossa instituição, por trombose de artéria hepática. Essa complicação realmente

se mostra um dos principais motivos de perda dos enxertos hepáticos, juntamente com o não funcionamento primário.¹⁴ Ocorreu em três (12%) dos pacientes estudados; um deles evoluiu com insuficiência hepática, sendo submetido a retransplante, quatro meses após o transplante primário, evoluindo com óbito por falência múltipla de órgãos, nove dias após o retransplante. Os outros dois casos evoluíram com recanalização após trombose da artéria hepática; um deles foi a óbito, cinco meses após o transplante por sepse, e o outro permaneceu vivo neste um ano de pós-transplante estudado.

No estudo atual foram registrados apenas quatro casos (16%) de rejeição do órgão, englobando somente a rejeição celular aguda, sendo este um valor significativamente baixo quando comparado com outros estudos.¹⁵

CONCLUSÃO

Relatamos um serviço em evolução, que atende pacientes de todas as regiões de Santa Catarina e, inclusive, de outros estados. Além disso, a casuística já mostra bons resultados, com perspectivas de melhora, pois foram estudados apenas os dois primeiros anos de evolução.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to show results of the first liver transplantation surgeries in the State of Santa Catarina, performed at the Santa Isabel Hospital, Blumenau city. **Methods:** 25 transplants were performed in 24 patients in different kinds of liver disease in the end-stage from August, 2002 up to July, 2004. It was a transversal and quantitative study that searched the medical records of the transplantation date. It was also searched the data of other hospital admissions after the transplant. It was considered those admissions occurred up to the date of the data collection (September and October, 2005). **Results:** The mean age of patients was 47.24. The male sex was predominant (72%, 18 cases). After three months patient's survival was 87.5%, and 71% after one year. The prevailing cause of the liver insufficiency was C hepatitis associated to alcoholic liver disease (24%), and C hepatitis (alone), also with 24% prevalence. The most common after-surgery complication was infection (17 cases). Just one retransplantation was performed, due to hepatic artery thrombosis. **Conclusion:** The aim of this review was to present results of liver transplantations performed out of the major centers with a trend to present similar results as top centers worldwide.

Keywords: Liver Transplantation; Hepatic Insufficiency ; Hepatitis, Chronic; Liver Cirrhosis; Sepsis.

REFERÊNCIAS

- PEREIRA, W. A. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004 – cap 11.
- CARITHERS, R. L. J. Liver Transplantation: AASLD Practice Guidelines. Liver Transplantation 2000;6:122-135.
- COELHO, J. C. U. Aparelho Digestivo: Clínica e Cirurgia. 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1996. 2V – cap 108.
- SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Doenças do Fígado e do Sistema Biliar. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004 – cap 38.
- PESSOA, M. G.; CURY, R. A.; BARROS, M. F. A.; SETTE JUNIOR, H. Compêndio de Hepatologia. 2 ed. São Paulo: Fundação BYK, 2001 – cap 59.
- PortariaMS/GM nº 541 de 14/03/2002. Estabelece critérios para cadastramento de candidatos a receptores de fígado – doador cadáver, no Cadastro Técnico de Receptores de Fígado – “lista única” – das CNCDO'S.
- CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and Portal Hypertension. In: CHILD, C. G., ed. The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1964;50:1:1-85.
- WIESNER, R. H.; McDIARMID S. V.; KAMATH, P. S.; EDWARDS, E. B.; MALINCHOC, M.; KREMERS, W. K. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transplantation 2001;7:567-80
- COELHO, J. C. U.; PAROLIN, M.; MATIAS, J.; FREITAS, A.; TOLAZZI, A.; FRAGOSO, M. Infecções Hospitalares Bacterianas em uma Unidade de Transplante Hepático. Jornal Brasileiro de Transplantes Vol. 7 nº 4 out./dez. 2004.
- KIM, W. R.; WIESNER, R. H.; THERNEAU, T. M. Optimal Timing of Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 1998;28:33-38.
- SCHARSCHMIDT, B. F. Human Transplantation: Analysis of Data on 540 Patients from Four Centers. Hepatology 1984;4:95S – 101S.
- SEABERG, E. C.; BELLE, S. H.; BERINGER, K. C. Liver Transplantation in the United States from 1987 – 1998: updated results from the Pitt- UNOS liver transplant registry. Clinical Transplants 1998:17 – 37.
- IWATSUKI, S.; STARZL, T. E.; TODO, S. Experience in 1.000 Liver Transplants Under Cyclosporine – steroid Therapy: A Surgical Report. Transplants. Proc 1988;20:498 – 504.
- JAIN, A.; REYES, J.; KASHYAP, R. Sobrevida a longo prazo após transplante hepático em quatro mil pacientes consecutivos em um mesmo centro. Annals Surgery 2000;232:4:490 – 500.
- COELHO, J.C.U.; WIEDERKEHR, J.C.; LACERDA, M.A.; CAMPOS, A.C.L. Custo do transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Revista da Associação Médica Brasileira 1997;43(1):53-7.

PANCREAS PRESERVATION USING REDUCED VOLUMES OF CELSIOR SOLUTION

Preservação pancreática utilizando-se volumes reduzidos da solução de Celsior

João Nicoluzzi, PhD; Fábio Silveira, MD

ABSTRACT

Objective: The University of Wisconsin solution is the standard preservation liquid for pancreas harvesting. The recently available Celsior solution offers new means to improve the graft preservation, despite of using higher solution volumes. The present work was designed to assess the efficacy of the Celsior solution when used in lower volumes for pancreas preservation. **Methods:** From January, 2001 to January, 2006, 60 patients were submitted to transplantation, 50 underwent simultaneous pancreas-kidney, and ten pancreas transplantation alone. The last ten consecutive patients received a graft procured with 800ml of the Celsior solution (eight simultaneous pancreas-kidney and two pancreas alone) which were the subject of this work. **Result:** The mean cold ischemia time was 11.43 +/- 2.9 hours. No primary endocrine non-function occurred, nor clinical graft pancreatitis. No pancreas was lost due to thrombosis. Two simultaneous pancreas-kidney recipients died after two and three months due to infection in the functioning grafts. After a minimum one month follow-up period (1-10 months), all other recipients were alive and well. Currently, eight recipients are insulin-free. **Conclusion:** These results provide good although indirect evidences that the Celsior solution is as safe as the UW solution in preventing post-reperfusion graft edema and pancreatitis when used in lower volumes for pancreas retrieval.

Keywords: Preservation, Pancreas Transplantation, Graft

INTRODUCTION

The introduction of the University of Wisconsin (UW) solution into the clinical practice allowed a safe and extended preservation of the pancreas for up to 30 hours with good graft function.¹ Therefore, UW is the standard to judge any new preservation solution intended to be used in pancreas transplantation.

As a new preserving solution, the Celsior solution has recently become available, and it theoretically may offer new means to improve the graft preservation quality and probably the graft outcome as well.² The Celsior solution is a type of extracellular solution initially successfully used in heart transplantation,² and more recently showed to be an effective alternative to the UW solution in preserving thoracic and abdominal organs such as lung,³ kidney,⁴ small intestine⁵ and pancreas.⁶ Due to its low viscosity, antioxidant and anti-edema properties, the Celsior solution may be particularly suitable to the pancreas preservation. Another difference between both solutions is that the Celsior solution requires higher fluid volume during the organ retrieval, as recommended by the manufacturing company.⁷

The present work was designed to assess the efficacy of the Celsior solution as preservation solution for pancreas allograft when used in lower fluid volumes.

METHODS

Studied population. From January, 2001 to January, 2006, 60 patients were submitted to pancreatic transplantation, 50 underwent

Institution

Medical School, PUC-PR Brazil and Hospital Angelina Caron – Curitiba – PR

Mailing Address:

João Nicoluzzi, PhD

Rua Santo Amaro, 118

CEP 80620-330 – Curitiba – Paraná – Brazil

Tel.: 55 41 32646719

E-mail: jenicoluzz@yahoo.com

Recebido em: 03.02.06

Aceito em: 30.03.06

simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK), and ten pancreas transplantation alone (PA) at our center. The last ten consecutive patients received a graft procured with CS (8 SPKs and 2 PA) using lower volumes of fluid (800ml) and these are the population of this work. The study protocol was approved by the institution's board of ethics. The mean age at the time of the transplant was 33 years (range 21-55). Eight subjects were male and two female. All patients were submitted to systemic-bladder drainage.

The values of the post-operative urinary amylase levels (U/L) respectively on day 1, 3, 5, 7, 10, and 30 in both groups were registered. Values from the UW group were obtained from our historical database using ten patients with similar characteristics to the CS group.

Immunosuppression. None of the patients submitted to SPK received any induction therapy regardless their PRA. Patients submitted to PA received Thymoglobulin (0.5 mg/kg body weight) as an induction therapy as a 7-day course. All patients received only oral tacrolimus (TAC) started immediately post-transplant in 0.1-0.2 mg/kg oral dose divided in two doses, and the 12hs level was kept at 10-12 ng/ml along the first three months. Oral MMF begun immediately after the transplant at 2-3 g/day in two to four divided doses. Corticosteroids were administered as methylprednisolone 500 mg intra-operatively and 250 mg on the postoperative day 1, and next tapered to 30 mg/day oral prednisone by day 7-10.

All donor procedures were undertaken using the same surgical team who procured pancreas grafts according to a well-standardized technique that entails a complete preliminary graft dissection before aortic cross-clamping and graft perfusion exclusively through the aorta. Perfusion volumes were limited to 800ml of the CS solution, regardless the donor weight; as we had done before with the UW solution to avoid pancreatitis. Pancreas grafts were not refushed ex-vivo, and they were put into a cold storage of CS solution until the implantation. All donors aged less than 55 years, and no history of diabetes, pancreatic disease, or pancreatic trauma were deemed potentially eligible for pancreas donation. Hyperglycemia or hyperamylasemia, hemodynamic instability requiring either low or high vasopressors doses and long periods of intensive care unit stay were not considered absolute contraindications. The final decision to accept a pancreas for transplantation was based on the gross appearance of the graft and vessels and on the visceral perfusion quality.

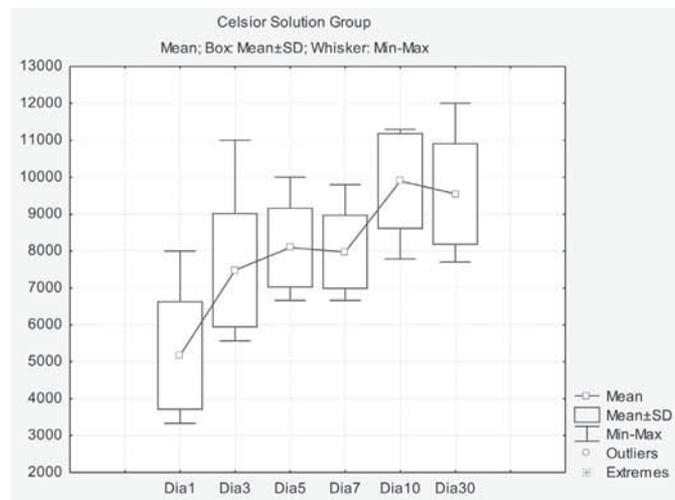
RESULTS

No cardiac or hemodynamic incidents were observed during the organ revascularization. No electrolyte or hematological abnormalities were observed postoperatively. The mean cold ischemia time was 11.43 +/- 2.9 hours (range: 6-15 hours). The mean donor age was 23 years (range 18-28). All of them were using high-dose catecholamines.

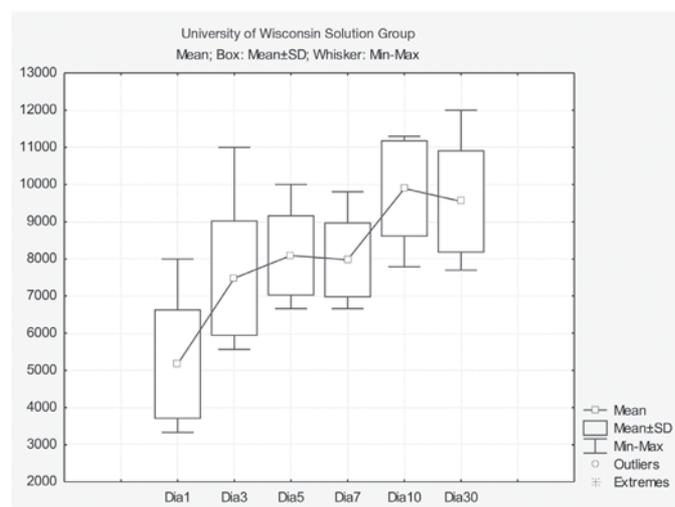
The post-operative urinary amylase (U/L) levels in both groups (CS and UW) are shown in graphics 1 and 2, respectively, with very similar results.

No primary endocrine pancreas non-function nor clinical graft pancreatitis occurred. No pancreas was lost due to thrombosis. One recipient required a relaparotomy due to an acute abdomen (negative exploration). Two SPK recipients died respectively at two and three months due to infection in the functioning grafts. After a minimum follow-up period of one month (1-10 months),

Graphic 1 – Urinary amylase levels in the Celsior solution group



Graphic 2 – Urinary amylase levels in the UW group



all other recipients are alive and well. Two rejection episodes were diagnosed in two recipients (1 SPK and 1 PA). All rejections were reversed with a course of T-cell-depleting therapy. Currently eight recipients are insulin-free.

DISCUSSION

The UW solution^{8,9} is now considered the standard preservation solution for liver, kidney, and pancreas transplantation, but its high potassium content has been accused of potentially causing calcium-associated contracture, leading to contraction of glomerular capillaries after kidney transplantation. CS is designed to minimize hypothermia-induced cell swelling and interstitial edema caused by the presence of such membrane-impermeable substances such as mannitol and lactobionate. It also is characterized by a marked buffer capacity caused by the presence of 30 mmol of histidine.¹⁰

From such perspective, the UW solution differs from CS in that it contains raffinose, characterized by a greater molecular weight than mannitol. CS also contains oxygen radical scavengers, with reduced glutathione, but mannitol and histidine also have role in preventing oxidative injury related to post-reperfusion free radical production. Conversely, the rapidly oxidized glutathione in shelf-stored UW solution definitely lacks this important protective effect. The role of the glutamate in CS is to yield adenosine triphosphate under anaerobic conditions, preventing intracellular acidosis and permitting the energy-dependent systems that normally maintain the calcium, sodium, and potassium homeostatic functions.¹¹

Our option to use different CS perfusion volumes, as prescribed by the CS manufacturing company,⁷ was trying to avoid the volume overload to the graft with consequent edema, and the associated

pancreatitis with risk of thrombosis.¹² All other retrievals had always respected a maximum volume of 800 ml UW solution, regardless the donor weight as previously described.¹² It seems that such policy did not affect the results, as in the present series no episode of acute pancreatitis was recorded, no primary endocrine pancreas non-function neither graft thrombosis occurred. Finally, the comparison of the urinary amilase was very similar in both groups.

CONCLUSION

These results provide good, although indirect, evidences that the CS solution is as safe as UW solution in preventing post-reperfusion graft edema and pancreatitis as well as it seems that it can be safely used in the same amount for pancreas retrieval.

RESUMO

Objetivo: A solução da Universidade de Wisconsin é o líquido de preservação padrão para captação de pâncreas. Mais recentemente, a solução de Celsior passou a oferecer novas possibilidades para a melhoria da preservação do enxerto, entretanto é necessário maior volume de solução. O presente estudo avalia a eficácia da solução de Celsior, quando utilizada em menores volumes do que o recomendado para preservação pancreática. **Métodos:** Entre janeiro de 2001 e janeiro de 2006, 60 pacientes foram submetidos a transplante, sendo que 50 deles foram submetidos a transplante de pâncreas-rim simultâneo e dez a transplante de pâncreas isolado. Os dez últimos pacientes, de maneira consecutiva, receberam enxerto captado, utilizando-se 800ml da solução de Celsior (oito pâncreas-rim simultâneo e dois pâncreas isolado) e foram avaliados por esse estudo. **Resultado:** O tempo médio de isquemia foi de 11.43 +/- 2.9 horas. Não ocorreu disfunção endócrina primária do enxerto, nem pancreatite do enxerto, clinicamente comprovada. Não houve perda de enxerto por trombose. Dois pacientes submetidos a transplante de pâncreas-rim simultâneo morreram no segundo e terceiro mês devido à infecção com enxertos funcionantes. Após um período de follow-up mínimo de um mês (1-10 meses), todos os outros pacientes estavam vivos com enxertos funcionantes, sem necessidade de insulina. **Conclusão:** Os resultados demonstram claras evidências de que a solução de Celsior é tão segura quanto a solução de UW na prevenção do edema do enxerto pós-perfusão e pancreatite, quando utilizada em menores volumes para captação.

Descritores: Preservação, Transplante Pancreático, Enxerto

REFERENCES

1. Stratta RJ, Taylor RJ, Gill IS. Pancreas transplantation: a managed cure approach to diabetes. *Curr Probl Surg.* 1996;33:709.
2. Menasche P, Termignon JL, Pradier F, et al. Experimental evaluation of Celsior®, a new heart preservation solution. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:207.
3. Roberts RF, Nishanian GP, Carey JN, et al. A comparison of the new preservation solution Celsior to Euro-Collins and University of Wisconsin in lung reperfusion injury. *Transplantation.* 1999;67:152.
4. Baldan N, Toffano M, Cadrobbi R, et al. Kidney preservation in pigs using a new organ preservation solution. *Transplant Proc.* 1997;29:3539.
5. Minor T, Vollmar T, Menger MD, et al. Cold preservation of the small intestine with the new-Celsior solution. *Transpl Int.* 1998;11:32.
6. Baldan N, Rigotti P, Furian L, et al. Pancreas preservation with Celsior solution in a pig autotransplantation model: comparative study with University of Wisconsin solution. *Transplant Proc.* 2001;33:873.
7. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions. A single-center, prospective, randomized pilot-study. *Transplantation.* 2004;77:1186.
8. Hefty T, Fraser S, Nelson K, et al. Comparison of UW and Euro-Collins solutions in paired cadaveric kidneys. *Transplantation.* 1991;53:491.
9. Nardo B, Bellusci R, de Badioli GL, et al. Ultrastructural aspects of the iliac arteries of multiorgan donor preserved in University of Wisconsin solution for 48 hours. *Transplant Proc.* 1992;24:2447.
10. Susimoto R, Lindeli SL, Southard JH. A comparison of histidine-lactobionate and UW solution in 48-hour dog liver preservation. *Transplantation.* 1992;54:610.
11. Pisarenko OI, Solomatina ES, Ivanov VE, et al. On the mechanism of enhanced ATP formation in hypoxic myocardium caused by glutamic acid. *Basic Res Cardiol.* 1985;80:126.
12. Troppman C, Gruessner AC, Benedetti E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreas transplantation: univariate and multivariate operative and non operative risk factors analysis. *J Am Coll Surg.* 1996;182(4):285.

TRANSPLANTE HEPÁTICO: PROBLEMAS DE ENFERMAGEM EM PACIENTES NO PÓS-OPERATÓRIO

Liver transplantation: nursing problems in patients during the postoperative phase

Telma Christina do Campo Silva, Rachel de Carvalho

RESUMO

Este trabalho teve por finalidade levantar os problemas de enfermagem na clínica cirúrgica, oferecendo elementos para a Sistematização da Assistência de Enfermagem. **Objetivos:** identificar o perfil epidemiológico e os problemas de enfermagem no período pós-operatório imediato de pacientes submetidos a transplante hepático. **Métodos:** utilizou-se análise retrospectiva por meio do acesso ao prontuário digitalizado de pacientes submetidos a transplante hepático no período de um ano, durante o qual 35 pacientes foram submetidos ao procedimento. **Resultado:** foram identificados 312 problemas de enfermagem. **Conclusão:** Os sistemas com maior número de problemas associados foram: gastrointestinal, respiratório, cutâneo-mucoso e neurológico, sendo os problemas de enfermagem de maior incidência: abdome globoso e doloroso à palpação, oligúria, incisão cirúrgica serossanguinolenta, icterícia e prurido, períodos de confusão, murmúrios vesiculares diminuídos e edema.

Descritores: Transplante de Fígado, Hepatopatias, Enfermagem, Assistência ao Paciente, Período Pós-Operatório.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é uma modalidade terapêutica que possibilita a reversão do quadro terminal de um paciente com doença hepática e, em muitas situações, constitui-se no único tratamento para pacientes com patologias em que há dano irreversível de algum órgão ou tecido.

O primeiro transplante hepático em humanos foi realizado em 1963, e o primeiro com sucesso em 1967, ambos nos Estados Unidos.^{1,2} O surgimento da ciclosporina, em 1977, marcou definitivamente a história dos transplantes e possibilitou o controle das rejeições e das infecções oportunistas.² No Brasil, o primeiro transplante hepático com sucesso foi realizado pelo Professor Silvano Raia, em setembro de 1985, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Quanto às modalidades de transplante hepático, devem-se considerar o doador cadáver, o doador vivo, o dominó e o split.³ Em relação à topografia em que o enxerto será implantado, classificam-se os transplantes em ortotópico (ocupa o sítio anatômico do órgão) e heterotópico (outras localizações).⁴

O transplante de fígado é compreendido como um processo que pode ser dividido em quatro períodos consecutivos: a inclusão do paciente na lista de espera, o preparo e a espera para a realização do procedimento, o transplante propriamente dito e o período pós-operatório.⁵

A indicação do transplante é feita quando o paciente apresenta um prognóstico de sobrevida de aproximadamente 12 meses, devido à doença hepática e, segundo dados da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, o tempo médio na lista de espera é de aproximadamente 357 dias.⁶

De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), cerca de 7.500 transplantes são realizados anualmente em, aproximadamente, 200 centros internacionais, sendo que, no

Instituição:
Unidade de Transplante de Órgãos do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) e apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – São Paulo – SP

Correspondência:
Telma Christina do Campo Silva
Avenida Grande São Paulo nº 373
CEP: 04843-040 – São Paulo – SP
Tel: 55 11 5928-0194 / 55 11 9700-0374
E-mail: telma.chris@bol.com.br

Recebido em: 10/10/2005

Aceito em: 19/12/2005

Brasil, há 25 centros catalogados que realizam o transplante de fígado.⁷ A sobrevida relatada na literatura varia de 80 a 90% nos dois primeiros anos e de 55 a 70% em nove anos.⁸

A indicação do transplante de fígado está reservada a portadores de insuficiência hepática crônica terminal que têm expectativa de vida inferior a 20% ao final de 12 meses, se não forem transplantados, e àqueles cuja progressão da doença hepática resulta em mortalidade que exceda aquela decorrente do próprio transplante. Basicamente, a indicação do transplante hepático tem por objetivo prolongar a vida do paciente, proporcionando satisfatória qualidade de vida e recuperação do trabalho.⁹

A qualidade de vida após o transplante é um padrão para avaliação do procedimento cirúrgico. Portanto, trabalhar com esse tipo de procedimento requer uma análise cuidadosa daqueles doentes. Nos aspectos psicológicos, os pacientes do programa de transplante apresentam grande ansiedade e carência afetiva.⁵

O sucesso do pós-operatório baseia-se no manuseio do paciente, tanto na sala de cirurgia quanto nos primeiros dias após o ato cirúrgico. Nesta fase, rápidas modificações ocorrem na função hepática, que dependem da integração de um grupo de especialistas.⁵

A assistência ao paciente transplantado é altamente especializada, requerendo a atuação do enfermeiro nas diversas fases do processo, e exigindo pessoal com capacitação específica. A fragmentação da assistência de enfermagem pode fazer com que o enfermeiro perca a noção do todo.

Os enfermeiros que prestam assistência ao paciente durante o período de internação desconhecem a assistência pré e pós-transplante prestada no ambulatório. A falta de continuidade do trabalho e de integração entre os diferentes membros da equipe não assegura aos pacientes o recebimento das orientações necessárias.⁵

Os objetivos deste trabalho foram: identificar o perfil epidemiológico e os problemas de enfermagem no período pós-operatório imediato de pacientes submetidos a transplante hepático.

MÉTODO

A pesquisa foi realizada no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), onde a maioria dos transplantes é custeada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com média de 7,5 transplantes hepáticos mensais, sendo 60% do tipo ortotópico com doador cadáver.¹⁰

A amostra deste estudo foi composta pela totalidade dos pacientes submetidos ao transplante hepático ortotópico, no período de janeiro a dezembro de 2003.

O instrumento para a realização da coleta de dados foi elaborado pelas autoras e constou de duas partes. A primeira parte identifica o perfil epidemiológico dos pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, com informações referentes a sexo, cor, idade, procedência, patologias associadas, indicação do transplante, tempo de espera na fila e modalidade do transplante. A segunda parte contém o levantamento de problemas de enfermagem, seguindo o sentido céfalo-caudal e utilizando o modelo do Processo de Enfermagem proposto por Wanda de Aguiar Horta.

A coleta de dados foi realizada após o projeto ter sido aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Enfermagem do Hospital Israelita Albert Einstein (FEHIAE) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), bem como depois da autorização da coordenadora do Serviço de Pronto-atendimento do Paciente

(SPP). O acesso ao prontuário retroativo digitalizado dos pacientes submetidos a transplante hepático foi realizado no segundo semestre de 2004, utilizando-se os registros de enfermagem das primeiras 24 horas de permanência do cliente na unidade de internação (período pós-operatório imediato).

Os dados obtidos foram analisados e agrupados por meio da medida estatística descritiva de comparação de frequência, agrupando-se o perfil epidemiológico e os problemas de enfermagem.

RESULTADOS

No período determinado para o estudo, 35 pacientes foram submetidos ao transplante hepático.

Destes, 62,86% (22 pacientes) eram do sexo masculino. Em relação à cor, 68,60% (24 pacientes) eram da cor branca, seguidas pelas cores negra e parda com 14,30% (cinco pacientes) cada uma, e amarela com 2,80% (um paciente). A média de idade foi de 53 anos, porém 34,30% (12 pacientes) estavam no intervalo entre 60 e 70 anos.

Verificamos que 22,86% (oito pacientes) desta amostra eram provenientes de outros estados brasileiros e 77,14% (27 pacientes) do estado de São Paulo.

Devido à gravidade clínica resultante da hepatopatia, muitos pacientes apresentavam patologias associadas ao transplante, sendo que neste estudo, a maior incidência foi de Insuficiência Renal Aguda (IRA) com 28,57% (dez pacientes), seguida por Diabetes Mellitus e Encefalopatia, cada uma com 25,71% (nove pacientes).

Em relação à indicação do transplante, 51,45% (18 pacientes) realizaram o transplante devido à cirrose causada pelo vírus da hepatite C (VHC), seguida pela cirrose associada ao hepatocarcinoma 25,73% (nove pacientes).

A média do tempo de espera pelo transplante foi de 23,37 meses. Em relação à modalidade do transplante, 60% (21 pacientes) receberam o enxerto de doador cadáver, seguido pelo de doador vivo, com 25,70% (nove pacientes), o dominó com 8,60% (três pacientes) e o split representou 5,70% (dois pacientes) da amostra. A taxa de retransplante foi de 8,60% (três pacientes).

Da totalidade dos casos, 20% (sete pacientes) evoluíram para óbito, 8,60% (três pacientes) ocorreram devido a choque séptico, seguido por assistolia com 5,80% (dois pacientes), choque cardiogênico e recidiva de hepatocarcinoma, cada um com 2,80% (um paciente).

Foram identificados 312 problemas de enfermagem divididos em oito categorias, seguindo o modelo empregado para a técnica do exame físico.

Analisando a ocorrência de problemas de enfermagem por sistemas orgânicos, verifica-se que as maiores incidências recaíram sobre o aparelho gastrointestinal (21,48%) e aparelho respiratório (19,23%), seguidos dos sistemas cutâneo-mucoso (14,42%), neurológico (12,82%), gênito-urinário (9,94%) músculo-esquelético e cardiovascular (7,69%), e endócrino (6,73%).

DISCUSSÃO

Dos 35 pacientes submetidos ao transplante hepático, 62,86% (22 pacientes) eram do sexo masculino, incidência confirmada em outro estudo,¹¹ onde 57,14% dos pacientes pertenciam a este sexo. Em relação à cor, 68,60% (24 pacientes) eram da cor branca, seguidas pelas cores negra e parda, com 14,30% (cinco pacientes) cada uma.

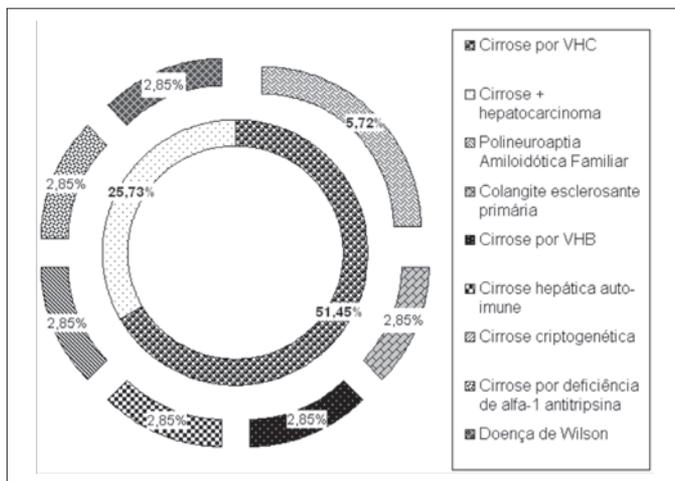
A média de idade foi de 53 anos, com predominância de 34,30%, (12 pacientes) no intervalo entre 60 e 70 anos, demonstrando o aumento da expectativa de vida. Em um estudo sobre diagnósticos de enfermagem,¹⁰ a média de idade dos pacientes transplantados foi de 44 anos.

Existem, atualmente, 19 centros que realizam transplantes de fígado no Brasil, dos quais dez localizam-se na cidade de São Paulo.¹² A migração de pacientes para serem incluídos em listas de grandes centros transplantadores é comum. Assim, verificamos que 22,86% (oito pacientes) desta amostra eram provenientes de outros estados brasileiros e 77,14% (27 pacientes) eram do estado de São Paulo.

Por conta da gravidade clínica resultante da hepatopatia e da carência de doadores, muitos pacientes apresentavam patologias associadas ao transplante,³ sendo que neste estudo a maior incidência foi de Insuficiência Renal Aguda (IRA), com 28,57% (dez pacientes), seguida por Diabetes Mellitus e Encefalopatia cada uma com 25,71% (nove pacientes).

Os dados obtidos confirmam a grande incidência, 51,45% (18 pacientes) de transplantes hepáticos realizados por cirrose causada pelo vírus da hepatite C (VHC). A cirrose de etiologia viral constitui uma das principais indicações ao transplante hepático,¹² seguida pela cirrose associada ao hepatocarcinoma 25,73% (nove pacientes), que, em portadores de cirrose de etiologia viral, tem baixa incidência de recidiva.³ Em contrapartida, no trabalho sobre diagnósticos de enfermagem,¹⁰ a segunda maior indicação foi cirrose causada pelo vírus da hepatite B (VHB), (22%) e, neste estudo, essa patologia foi responsável por apenas uma indicação cirúrgica, ou seja 2,85% dos casos conforme verifica-se na Figura 1.

Figura 1. Pacientes submetidos ao transplante hepático, segundo a indicação cirúrgica



VHB: Vírus da hepatite B

VHC: Vírus da hepatite C

A média do tempo de espera pelo transplante foi de 23,37 meses. As equipes transplantadoras vêm enfrentando como desafio a escassez de doadores de órgãos, visto que a demanda não é suficiente para atender a todos os pacientes que necessitam dessa terapêutica, e muitos morrem à espera do transplante.¹³

Em relação à modalidade do transplante, 60,0% (21 pacientes) receberam o enxerto de doador cadáver, comprovando que estes

são a maior fonte de órgãos para os transplantes³; o número de não-doadores ainda é muito grande, principalmente se considerarmos que a mídia vem demonstrando a necessidade de aumentar esse número e vem retratando os problemas vividos pelas pessoas que necessitam de transplante de órgãos. Com o intuito de possibilitar o transplante em estágios mais precoces da insuficiência hepática, foi iniciada a captação de enxertos hepáticos de doadores vivos relacionados,¹⁴ sendo que neste estudo esta modalidade corresponde a 25,70% (nove pacientes). O dominó foi responsável pelo transplante em 8,60% (três pacientes), e o split, também conhecido como transplante compartilhado, representou 5,70% (dois pacientes) da totalidade dos transplantes neste estudo.

A taxa de retransplante foi de 8,6% (três pacientes), sendo que todos os casos foram devido à trombose da artéria hepática. As complicações vasculares são uma das mais sérias no pós-operatório, por conta da diferença vascular entre doador e receptor e da dificuldade de anastomose. Nenhum caso desta amostra foi submetido a re-re-transplante.

Da totalidade dos casos, 20% (sete pacientes) evoluíram para óbito, sendo que apenas um caso estava associado à trombose da artéria hepática e 8,60% (três pacientes) ocorreram devido a choque séptico. Em um estudo sobre óbito tardio em transplantados de fígado,¹⁵ a maioria dos óbitos ocorreu nos três primeiros meses após o transplante e foram devido à infecções, complicações técnicas e não funcionamento primário do enxerto. Neste estudo, um paciente apresentou óbito devido à recidiva de hepatocarcinoma. Os pacientes submetidos a transplante têm incidência aumentada de tumores, sendo que essas neoplasias variam conforme o tipo de órgão transplantado, esquema de imunossupressão e tempo de acompanhamento.

O enfermeiro deve sempre investir esforços na identificação e prevenção de complicações, bem como intervir para proporcionar recuperação integral e melhor qualidade de vida ao paciente que se submete a transplante hepático.¹⁶

Após a caracterização da amostra e da leitura dos registros contidos no prontuário do paciente, os problemas de enfermagem foram identificados, totalizando 312 problemas divididos em oito categorias, seguindo o modelo empregado para a técnica do exame físico de acordo com os sistemas orgânicos e no sentido céfalo-caudal. (Tabela 1).

Analisando a ocorrência de problemas de enfermagem por sistemas orgânicos, verifica-se (Tabela 1) que as maiores incidências recaíram sobre o aparelho gastrointestinal (21,48%) e aparelho respiratório (19,23%), seguidos dos sistemas cutâneo-mucoso (14,42%) e neurológico (12,82%). Quanto às ocorrências individuais, discutiremos apenas os problemas de enfermagem identificados em sete ou mais pacientes.

Sistema Neurológico: períodos de confusão presentes em 18 pacientes, e agitação psicomotora com incidência em dez pacientes. Muitos pacientes apresentam graus variáveis de encefalopatia hepática no período pós-operatório, devido à concentração aumentada de amônia e de outros metabólitos tóxicos no sangue, provocando lesão e disfunção cerebral. O paciente passa por períodos de confusão, alterações de humor e do padrão de sono, ou seja, tende a dormir de dia e a ficar agitado e ter insônia à noite.¹⁴

Figura 1. Pacientes submetidos ao transplante hepático, segundo a indicação cirúrgica

Sistema	nº	%
Neurológico	40	12,82
Endócrino	21	6,73
Respiratório	60	19,23
Cardiovascular	24	7,69
Gastrointestinal	67	21,48
Gênito-urinário	31	9,94
Cutâneo-mucoso	45	14,42
Músculo-esquelético	24	7,69
Total	312	100,00

Sistema Endócrino: os picos de hiperglicemia estiveram presentes em 20 pacientes, estando relacionados aos efeitos intrínsecos dos imunossuppressores, aumento da resistência a esse hormônio e, possivelmente, efeitos tóxicos diretos sobre as células β das ilhotas pancreáticas. A hiperglicemia ocorre no período pós-operatório, podendo comportar-se como simples intolerância transitória à glicose que necessita do uso temporário da insulina. A minoria dos pacientes requer seu uso permanente.¹⁷

Sistema Respiratório: murmúrios vesiculares diminuídos presentes em 18 pacientes; tosse seca e taquipnéia com frequência de 16 pacientes cada uma. As complicações do sistema respiratório são comuns após o transplante em razão da intoxicação hídrica em pacientes com insuficiência hepática terminal, associada a certo grau de hiper-hidratação decorrente da politransusão e dos freqüentes desequilíbrios hidroeletrólíticos intra-operatórios. O comprometimento da excursão diafragmática é bastante freqüente e relacionado ao acúmulo de ascite, extensa manipulação cirúrgica do diafragma, lesão do nervo frênico durante o clampamento da veia cava inferior supra-hepática.¹⁴ Os murmúrios vesiculares diminuídos, a tosse seca e a taquipnéia, decorrentes da dor e da distensão abdominal, devem ser tratados de forma intensiva com fisioterapia respiratória. Na vigência de imunossupressão e as atelectasias podem propiciar o aparecimento de pneumonias graves, de difícil tratamento.³

Sistema Cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica (HAS), com incidência em 14 pacientes. A HAS é decorrente da intensa vasoconstrição sistêmica que ocorre no pós-operatório do transplante hepático, somada à hiper-hidratação do pós-operatório precoce e à retenção de sódio e água decorrentes da administração de corticóides e imunossuppressores.³ Como a hipertensão pode ser a manifestação da toxicidade da ciclosporina, a adequação de seus níveis séricos é fundamental para o controle da pressão arterial. A circulação hiperdinâmica, a hipervolemia, as alterações no metabolismo de agentes vasoativos endógenos e os efeitos secundários da administração de drogas podem levar à taquicardia,¹⁴ sendo que neste estudo ela ocorreu em sete pacientes.

Sistema Gastrointestinal: O abdome globoso e doloroso à palpação presente em 25 pacientes é bastante freqüente, pois além dos

pacientes serem submetidos a um grande trauma cirúrgico, durante aquele período eles têm a mobilidade física deficiente e a motilidade intestinal diminuída.³ Em razão da extensão da ferida, do prolongado tempo operatório, dos distúrbios de coagulação intra-operatórios, da necessidade de abertura do tubo digestivo para a confecção da drenagem biliar e da imunossupressão associada, o transplante hepático é um procedimento potencialmente contaminado e associado a freqüentes complicações incisionais sendo que, neste estudo, a presença de secreção serossanguinolenta na incisão teve frequência de 21 pacientes.¹⁴ No pós-operatório do transplante apresentam-se outras condições que propiciam a desnutrição, como náuseas e vômitos (nove pacientes) que redundam em diminuição da ingestão de alimentos, o que proporciona ao paciente uma chance maior de adquirir infecções pós-operatórias em decorrência da desnutrição.¹⁷

Sistema Gênito-urinário: oligúria, presente em 23 pacientes. Algum grau de disfunção renal sempre está presente no período pós-operatório; em geral, a oligúria após o transplante se instala pela perda de sangue no intra-operatório.¹⁸ Essa oligúria é quase sempre autolimitada, não exigindo terapia específica, porém, deve-se garantir adequado volume intravascular e ótimo débito cardíaco.¹⁴

Sistema Cutâneo-mucoso: a icterícia e o prurido estiveram presentes em 19 pacientes. Estas complicações são comuns no pós-operatório, pois o enxerto ainda não restabeleceu suas funções. A icterícia ocorre quando a concentração de bilirrubina no sangue está elevada de maneira anormal. Os pacientes com disfunção hepática desenvolvem prurido devido à retenção de sais biliares.¹⁴ Após o transplante, quando o fígado recobra sua função, os sangramentos que ocorriam começam a diminuir, porém, o paciente transplantado ainda apresenta alterações na cascata de coagulação sangüínea.¹⁸ Neste estudo, o hematoma em membros superiores foi ocorrência em 15 pacientes. A anasarca teve frequência em sete pacientes, ocorrendo como resultado da administração excessiva de líquidos, principalmente hemocomponentes, e também associado ao comprometimento do mecanismo regulador.³

Sistema Músculo-esquelético: o edema em membros superiores e inferiores esteve presente em 18 pacientes. Muitos pacientes apresentam acúmulo de líquidos, sobretudo sob a forma de edema. Esse líquido começa a ser mobilizado cerca de 48 horas após o término do transplante. Entretanto, em razão da hipoalbuminemia, da extensa área da dissecação cirúrgica, da administração de volume hipertônico durante a anestesia, além dos efeitos determinados pelo uso de imunossuppressores e por altas doses de corticóides, o processo de redimensionamento do compartimento intersticial pode demorar algumas semanas.¹⁴

A caracterização de uma classe de pacientes submetidos a esse procedimento tão complexo nos possibilitou visualizar os principais problemas de enfermagem que ocorrem nas primeiras 24 horas de permanência do cliente na unidade de internação, no período pós-operatório imediato. Diante da grande complexidade desses pacientes, faz-se necessária a construção de diretrizes para a Sistematização da Assistência de Enfermagem, já que esses clientes estão permeados por complicações e internações recorrentes. O levantamento dos problemas de enfermagem no pós-operatório

oferece padronização de condutas dos profissionais e a construção de parâmetros de qualidade para assistência acarreta redução da possibilidade de complicações pós-operatórias.

CONCLUSÃO

A análise dos prontuários dos 35 pacientes submetidos ao transplante hepático em 2003 permitiu-nos concluir que os pacientes eram, em sua maioria, do sexo masculino, de cor branca, pertencentes à faixa etária entre 60 e 70 anos, procedentes do estado de São Paulo, com IRA como patologia associada, indicação cirúrgica devido à

cirrose por VHC, tempo médio de espera na fila do transplante de^{23,37} meses e 21 transplantes realizados com doador cadáver.

A análise dos dados obtidos pela coleta de informações referentes às anotações, evoluções e prescrições de enfermagem permitiu identificar 312 problemas de enfermagem, seguindo o sentido céfalo-caudal. Os sistemas com maior número de problemas associados foram: gastrointestinal, respiratório, cutâneo-mucoso e neurológico. Os problemas de maior incidência foram: abdome globoso e doloroso à palpação, oligúria, incisão cirúrgica serossanguinolenta, icterícia e prurido, períodos de confusão, murmúrios vesiculares diminuídos e edema.

ABSTRACT

The aim of this study is to raise the nursing problems in the surgical clinic, providing elements for the Systematization of the Nursing Assistance. **Purposes:** to identify the epidemiological profile and nursing problems in the immediate postoperative phase of patients submitted to liver transplantation. **Methods:** a retrospective analysis was used by assessing the medical records of patients submitted to liver transplantation along an one-year period, in which 35 patients were submitted to the procedure. **Results:** a total of 312 nursing problems were identified. **Conclusion:** those systems with the higher amount of associated problems were: gastrointestinal, respiratory, cutaneous-mucous, and neurological. The nursing problems that presented higher frequency were: soft and swollen abdomen on palpation, oliguria, serosanguinous surgical incision, jaundice and itching, periods of confusion, reduced vesicular murmurs and edema.

Keywords: Liver Transplantation, Liver Diseases, Nursing, Patient Care, Postoperative Period.

REFERÊNCIAS

- Nehme CS. Histórico do transplante de fígado [on line]2003; São Paulo [citado 2003 fev 01]. Disponível em URL: <http://www.transpatica.org.br/frame5.htm>.
- Assis FN. Histórico do transplante de fígado [on line]2003; São Paulo [citado 2003 fev 03]. Disponível em URL: <http://www.adote.org.br/projetos/doi/html>.
- Chapchap P, Carone E. Transplante hepático. In: Neumann J, Filho MA, Garcia VD. Transplante de órgãos e tecidos. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1997. p.290-2.
- Alfieri FJ, Mies S. Transplante de órgãos: bases fisiopatológicas e técnicas. In: Goffi FS, Gonçalves JJ, Benassi EL, Buenno ELR, Mies S, Alfieri FJ. Técnicas cirúrgicas: bases anatômicas, fisiopatológicas e técnicas da cirurgia. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.158-67.
- Massarolo MCKB, Kurcगत P. O vivencial dos enfermeiros no programa de transplante de fígado de um hospital público. Rev Lat Am Enfermagem, Ribeirão Preto. 2000;8(4):66-72.
- Neto BHF, Afonso RC, Saad WA. Situação do transplante hepático no Brasil: diagnóstico e tratamento, São Paulo. 1999;4(3):7-10.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes [on line]2003. São Paulo [citado 2004 out 28]. Disponível em URL: <http://www.abto.org.br/população/profissionais/gráficos.htm>.
- Udo EY, Boin IFSF, Biella S, Leonardi LS. Perfil sócio-econômico dos receptores de fígado: correlação com aderência ao programa de transplante hepático. J Bras Transpl, São Paulo. 2001;4(2):35-9.
- Silva OCJ, Sankarankutty AK, Oliveria GR, Pacheco E, Ramalho FS, Sasso KD, et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. Acta Cir Bras, Rib. Preto. 2002;17(3):83-7.
- Canero TR, Carvalho R, Galdeano LE. Nursing diagnoses for the immediate postoperative period of patients submitted to liver transplantation. Rev. Einstein, São Paulo. 2004;2(2):100-4.
- Machado MM, Rosa ACF, Barros N, Cerri LMO, Cerri GG. Coleção líquida adjacente ao ligamento falciforme em pacientes no pós-operatório imediato de transplante de fígado: achado ultra-sonográfico normal ou anormal? Estudo prospectivo. Radiol Bras, São Paulo. 2003;36(2):77-9.
- Mies S. Transplante de fígado. Rev. Assoc. Med. Bras, São Paulo. 1998;44(2):127-34.
- Moraes MW. Caracterização dos determinantes sócio-culturais que influenciam os adolescentes na atitude de ser "doador de órgãos". [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP); 2001.
- Marujo WC, Barros MFA, Cury RA, Sette HJ. Transplante de fígado. In: Knobel E, Marujo WC, Barros MFA, Cury RA, Sette HJ, Ramalho AJ. Condutas no paciente grave. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 1998.p.1135-47.
- Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, et al. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. Rev Assoc Med Bras, São Paulo. 2003;49(2):177-80.
- Sasso KD, Azevedo MAJ. Assistência de enfermagem no transplante de fígado: a importância do enfermeiro nessa modalidade terapêutica. Nursing, São Paulo. 2003;60(6):16-20.
- Parolin MB, Zaina FE, Lopes RW. Terapia nutricional no transplante hepático. Arq Gastroenterol, São Paulo. 2002;39(2):114-21.
- Rocha ABL, Kina C, Lourenzen R, Silva SC. Assistência de enfermagem a pacientes submetidos ao transplante hepático: cuidados intensivos no pós-operatório. Nursing, São Paulo. 2000;32:18-22.

*É tempo
de uma nova
estratégia*

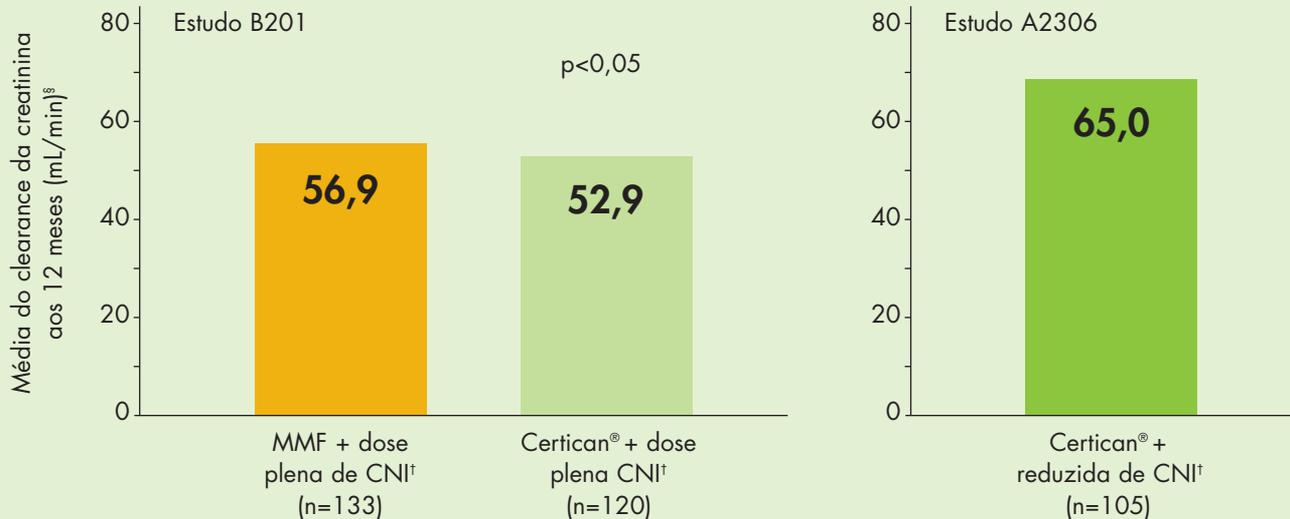


TRANSPLANTE RENAL

Certican®* e doses reduzidas de CNIs, é associado à uma boa função renal^{1,2}

- Certican® e doses reduzidas de CNIs[†] apresenta uma melhor função renal quando comparada à combinação de Certican® e doses plenas de CNIs^{††}

Média do clearance de creatinina aos 12 meses pós-transplante nos estudos B201² e A2306¹



Dados dos pacientes em tratamento com Certican® 1,5 mg/dia ou MMF 2,0 mg/dia.¹

*Certican® controlado por nível (nível de everolimo entre 3–8 ng/mL). † Ciclosporina para microemulsão. ‡ Os dados acima foram retirados de estudos independentes. Entretanto, os estudos B201 e A2306 foram desenhados para permitir uma comparação cruzada dos estudos. Esta comparação cruzada dos estudos foi aceita pelas autoridades de saúde para autorizar a comercialização do produto Certican® em transplante renal. § Taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault. **Referências:** 1. Tedesco-Silva H, Virko S, Pascual J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transp. Int.* 2007; 20:27-36. 2. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Everolimus (Certican) 12-months safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78:1532-1540.

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 sanguíneas 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 sanguíneas 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 sanguíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar a 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 superimunossupressão predispõe a infecções especialmente de patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicéridos 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 sanguíneos 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 vacin角度ões e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, seps, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica /síndrome urêmica hemolítica, hipertensão, linfocite, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, 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. **Anúncio científico destinado exclusivamente à classe médica.**

INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE INFECÇÃO POR POLIOMÁVIRUS EM TRANSPLANTE RENAL

Polyomavirus infection in kidney transplantation

Juliana Montagner, Tatiana Michelon, Regina Schroeder, Alexandre Oliveira, Janaina Silveira, Márcia Graudenz, Cláudio Alexandre, Jorge Neumann

RESUMO

Centros que trabalham com transplantes freqüentemente deparam-se com infecções oportunistas. Infecções deste tipo são causa de morbimortalidade em pacientes imunodeprimidos e, por isso, dependem de ferramentas específicas para o seu diagnóstico. Considerando-se que a prevalência de infecções latentes pelos vírus da família dos poliomavírus, especialmente o BKV, é alta e que o sítio de latência de alguns vírus dessa família é o próprio tecido renal, os pacientes submetidos a um transplante de rim são especialmente vulneráveis aos danos de uma eventual reativação viral durante a imunossupressão profilática e terapêutica. O BKV tem sido associado ao desenvolvimento de estenose ureteral, levando à uropatia obstrutiva, ou à Nefropatia associada ao BKV (BKN), que resulta em disfunção progressiva e perda do enxerto, freqüentemente confundidas com processo de rejeição. Portanto, a suspeita clínica e a possibilidade de se realizar o diagnóstico definitivo e precoce de uma infecção por BKV é fundamental para se definir a sua terapêutica e prognóstico. O conhecimento da biologia viral, da fisiopatologia das doenças causadas por BKV e da eficácia diagnóstica dos diferentes testes laboratoriais disponíveis, permite a definição da melhor estratégia para o diagnóstico precoce das infecções por BKV e a monitorização das terapias específicas. O esquema proposto nesta revisão, para a investigação laboratorial em pacientes de risco e de monitorização da resposta ao tratamento em pacientes com doença comprovada por BKV, considera aspectos clínicos e laboratoriais, que facilitam o manejo destas infecções. Da mesma forma, os testes laboratoriais são hierarquizados considerando-se a sensibilidade, especificidade e complexidade técnica.

Descritores: Poliomavírus, Infecções por Poliomavírus, Transplante Renal, Diagnóstico

INTRODUÇÃO

Com o advento dos transplantes, a necessidade de manejar pacientes imunodeprimidos trouxe consigo a obrigatoriedade da suspeita clínica de infecções oportunistas, que são responsáveis por alta morbimortalidade nesta população de pacientes. Bactérias e fungos pouco patogênicos na população imunocompetente e, principalmente, vírus que fazem latência, passaram a ser, constantemente, agentes que colocam em risco os pacientes portadores de imunodeficiência primária ou adquirida. Neste contexto, centros que trabalham com transplante de órgãos deparam-se com esta suspeita clínica muito freqüentemente e, portanto, necessitam de ferramentas para os respectivos diagnósticos específicos.

A família poliomavírus, a qual inclui dois vírus com potencial patogênico em humanos (JCV e BKV), tem alta prevalência de infecção na população em geral.¹ Considerando que o sítio preferencial de latência do BKV é o próprio tecido renal, os pacientes submetidos a um transplante de rim são especialmente vulneráveis aos danos de uma potencial reativação viral durante a imunossupressão profilática e terapêutica dos processos de rejeição.

A reativação desta infecção pode comprometer a função e levar à perda do enxerto, à semelhança do que ocorre como consequência

Instituição:

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Santa Casa de Porto Alegre – Laboratório de Imunologia de Transplantes
Porto Alegre – RS

Correspondência:

Juliana M. Montagner
R. Coronel Corte Real, 311 / 702
CEP: 90630-080 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul
Tel/Fax: 55 51 3214 8670 / 3214 8629 / 9914 0526
E-mail: jmontagner@mixmail.com

Recebido em: 05/04/2006

Aceito em: 20/04/2006

de uma rejeição. A nefropatia causada por BKV (BKN) é uma complicação que afeta o enxerto renal, precoce ou tardiamente após o transplante e que só recentemente tem sido uma preocupação entre os clínicos devido à sua dificuldade diagnóstica até o momento. Portanto, a suspeita clínica e a possibilidade de se realizar o diagnóstico definitivo e precoce de uma infecção por poliomavírus é fundamental para se definir a sua terapêutica e prognóstico.

O conhecimento da biologia viral, da fisiopatologia das doenças causadas por poliomavírus e da eficácia diagnóstica dos diferentes testes laboratoriais disponíveis, permitem a definição da melhor estratégia para o diagnóstico precoce das infecções por BKV e monitorização de terapias específicas. O presente estudo apresenta uma análise crítica da literatura internacional atual e propõe uma estratégia para o diagnóstico deste tipo de infecção em pacientes transplantados renais.

2. DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR POLIOMAVÍRUS

Existem diversos métodos diagnósticos para a identificação de uma infecção por BKV, seja ela latente ou ativa. Os diferentes testes podem ser aplicados em diversos materiais biológicos e cada um deles pode identificar estágios diferentes de uma mesma infecção nos diversos sítios. Além disso, por possuírem acurácia distinta, sua informação, muitas vezes, dificulta a interpretação clínica.

Considerando-se que a população de risco é altamente suscetível a quadros clínicos irreversíveis e com alta morbidade, faz-se necessária uma estratégia diagnóstica, com sensibilidade suficiente para identificar precocemente os casos com potencial de evolução da infecção viral para doença e especificidade para minimizar o risco de perda do enxerto decorrente de uma redução inadvertida da imunossupressão para o controle da replicação viral. A escolha dos testes ainda deve contemplar a preocupação com o risco e o custo-benefício, com vistas à garantia da alta eficácia diagnóstica e viabilidade econômica em cada centro.

Embora o diagnóstico de BKN dependa da biópsia renal, existe um arsenal de técnicas disponíveis para auxiliar no diagnóstico. Atualmente, a microscopia óptica e eletrônica, a sorologia, a detecção de efeito citopático viral e métodos que identificam antígenos específicos ou o DNA viral, servem como ferramentas auxiliares para o diagnóstico e monitorização da BKN. Técnicas de imunohistoquímica têm sido aplicadas em espécimes de biópsia do enxerto renal.^{2,3} O isolamento viral por técnicas moleculares tem sido aplicado em sangue,⁴ urina^{3,4} e biópsia,⁵ sendo uma ferramenta sensível e específica para o diagnóstico de infecções por BKV. Todos estes testes têm importância diagnóstica e podem ser empregados na monitorização da resposta terapêutica específica.

2.1 SOROLOGIA

O estudo sorológico foi a primeira ferramenta utilizada para avaliar a prevalência do BKV na população humana. O teste primariamente mais empregado foi a inibição da hemaglutinação, que detecta os anticorpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos do capsídeo viral.⁶ Hoje, numerosos testes de ensaio imunoenzimático (ELISA) estão disponíveis para medir as subclasses de imunoglobulinas produzidas, em resposta a antígenos virais específicos.⁷

Entretanto, a monitorização sorológica desta infecção é limitada, pois 70 a 88% dos receptores renais têm sorologia IgG positiva antes mesmo do transplante devido à exposição precoce ao vírus.⁸ Além

disso, a monitorização da IgM, apesar de identificar uma infecção viral ativa, pode não ser observada em pacientes imunossuprimidos, fazendo com que os testes sorológicos tenham um valor mais epidemiológico do que diagnóstico na rotina da investigação clínica em pacientes de risco.⁹

2.2. ISOLAMENTO VIRAL EM CULTURA CELULAR

O isolamento do vírus em cultivo celular *in vitro*, não tem sido utilizado devido ao seu rendimento demasiadamente baixo, com perspectiva de isolamento viral variando de 0 a 1%.⁹ A grande quantidade de resultados falso-negativos ocorre em função da neutralização viral por anticorpos presentes na urina e porque algumas formas variantes de regiões genômicas não codificantes do BKV não são passíveis de crescimento em cultivo celular empregando os substratos tradicionais.⁶

2.3 CITOLOGIA URINÁRIA

A morfologia de células epiteliais urinárias, avaliada através de coloração de Papanicolaou, é um indicador da excreção de vírus na urina. Células epiteliais infectadas por vírus, chamadas de decoy cells, não são exclusivas de infecção por poliomavírus.^{10,11} A identificação de decoy cells não permite distinguir entre os membros da família poliomavírus - JCV, BKV, SV40 (poliomavírus patogênico em macacos Rhesus) - ou outras infecções virais.⁹ Além disso, a excreção viral urinária pode ocorrer sem marcas citológicas anormais.¹⁰

As decoy cells são células caracterizadas por apresentarem um aumento de volume nuclear, com núcleo basofílico, cromatina condensada e nucléolos evidentes (inclusão nuclear). Células infectadas por poliomavírus devem ser diferenciadas de células infectadas por CMV, que são geralmente menores, basofílicas ou eosinofílicas, rodeadas com um halo, e contêm inclusões intracitoplasmáticas.¹²

O achado de decoy cells na urina pode indicar ativação de poliomavírus no trato urogenital e a ativação do BKV é um pré-requisito para a doença viral parenquimatosa. Todos os casos de BKN apresentam decoy cells na urina no momento do diagnóstico inicial e, após a BKN ter sido resolvida, as decoy cells desaparecem do sedimento urinário.¹³

Entre os pacientes com disfunção aguda do enxerto, a prevalência do achado de decoy cells é de 16%. Biópsias renais destes pacientes com virúria confirmam BKN em 37% dos casos.¹⁴ Apesar do baixo valor preditivo positivo da citologia urinária (<20%), seu valor preditivo negativo é de 80 a 100%.^{11,13,15} Por se tratar de uma técnica de fácil realização e de baixo custo, é uma ferramenta útil para a investigação da infecção ativa pelo poliomavírus e seleção dos pacientes que devem ser submetidos à biópsia do enxerto para a confirmação da BKN. A citologia negativa permite afastar a hipótese de BKN e outros diagnósticos devem ser considerados para justificar a disfunção aguda do enxerto.¹⁶ A figura 1 é um exemplo de decoy cell detectada no sedimento urinário através de coloração de Papanicolaou.

2.4 ANATOMO-PATOLÓGICO E IMUNOHISTOQUÍMICA

Apesar de depender de procedimento invasivo, a histologia constitui o padrão ouro para o diagnóstico de BKN.^{6,17} A detecção

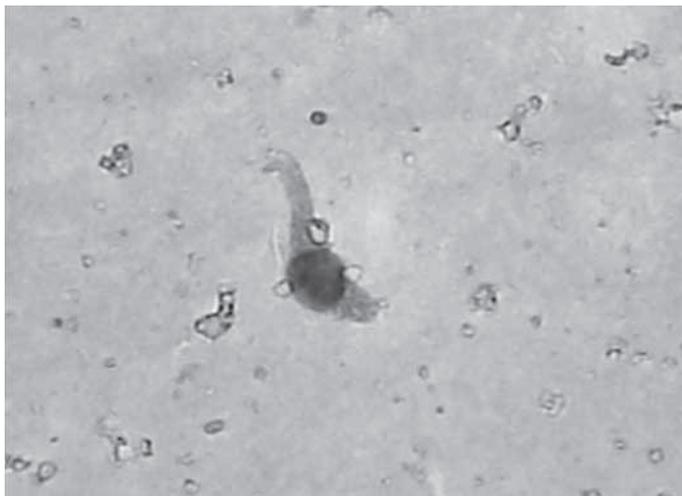


Figura 1: Decoy cell detectada no sedimento urinário de paciente com disfunção renal através de coloração de Papanicolau
Aumento 1000x

de inclusões virais nas células epiteliais tubulares indica a presença de infecção viral ativa no parênquima renal.¹⁸

Histologicamente, a replicação viral resulta no aumento do tamanho da célula às custas de aumento do volume nuclear onde o vírus está se multiplicando, fenômeno detectado à microscopia óptica como inclusões nucleares. Além disso, os efeitos citopáticos virais são observados como lise das células epiteliais tubulares, o que resulta em desnudamento da membrana basal e induz uma resposta inflamatória intersticial.

Por vezes, o diagnóstico baseado somente na evidência anatomo-patológica pode ser difícil, uma vez que ambos os achados característicos (células tubulares com inclusões virais e infiltrado inflamatório intersticial) podem ser falsamente interpretados como rejeição aguda.⁴ O infiltrado intersticial linfomonocitário é um achado característico dos processos de rejeição aguda celular. As células tubulares com inclusões nucleares, por sua vez, apesar de serem altamente sugestivas de infecção viral, podem ser confundidas morfológicamente com células gigantes típicas do processo de rejeição aguda ou representar infecção por outros vírus que não o BKV.^{16, 19}

De qualquer forma, a definição e caracterização destes achados histológicos são de extrema importância, e sua classificação apresenta boa correlação prognóstica: padrão A (efeito citopático viral com nenhuma ou mínima inflamação); padrão B (lesão citopática ou citolítica com inflamação intersticial); padrão C (predominantemente fibrose intersticial e atrofia tubular, com variável efeito citopático e inflamatório).¹⁹

Considerando a inespecificidade destes achados, a detecção do antígeno ou do DNA do BKV no parênquima renal é necessária para a definição do diagnóstico de BKN.^{20,21} Proteínas ou antígenos virais podem ser detectados por técnica de imunohistoquímica, DNA ou RNA viral por biologia molecular e/ou os vírions (40nm de diâmetro) podem ser identificados utilizando-se microscopia eletrônica.

A imunohistoquímica é realizada em amostras de tecidos fixados em formalina e parafinados. Utilizam-se anticorpos dirigidos contra antígenos de transcrição precoce (pré-replicação viral) próprios do

SV40,²² o qual reage contra antígenos comuns para SV40, BKV e JCV.³ Alternativamente, anticorpos dirigidos contra a proteína do capsídeo viral podem também ser utilizados.²³

A pesquisa do antígeno viral através da imunohistoquímica não é sensível o suficiente para detectar infecção viral latente.²⁴ Todavia, o uso rotineiro da imunohistoquímica em todas as biópsias de enxerto renal geralmente não detecta nenhum caso de BKN além daqueles considerados suspeitos pelas características histológicas. Portanto, quando positiva, a imunohistoquímica permite confirmar que os achados da biópsia correspondem à infecção ativa por BKV no parênquima renal de pacientes com disfunção do enxerto e presença de decoy cells na urina.¹² A figura 2 é um exemplo de BKN confirmada por imunohistoquímica.

Vale ressaltar ainda que, anatomicamente, o envolvimento do parênquima renal é multifocal e pode ser encontrado tanto no córtex como na medula, embora os segmentos distais dos néfrons sejam mais frequentemente afetados do que os segmentos proximais.¹⁹ Desta forma, diante da suspeita clínica, o estudo histológico, incluindo anatomo-patológico mais imunohistoquímica, deve sempre ser considerado juntamente com os resultados de virúria e viremia, pois o fragmento pode não ser representativo das áreas mais afetadas pela infecção viral.²⁵

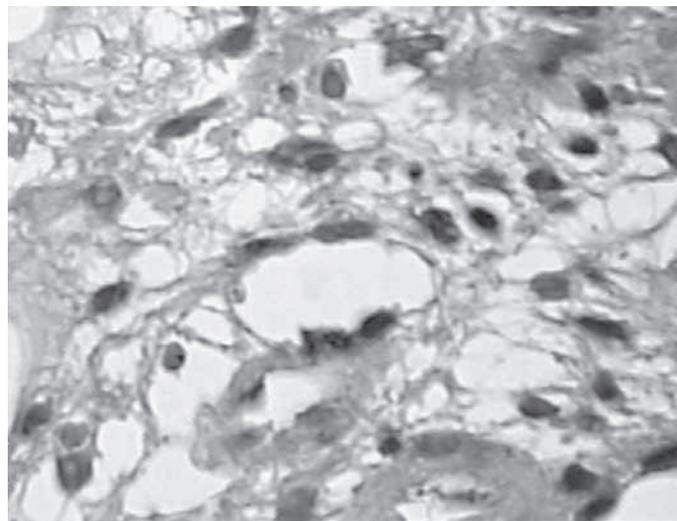


Figura 2: Detecção do antígeno do Poliomavírus em célula tubular renal e no interstício, indicando invasão intersticial
Imunohistoquímica positiva para poliomavírus em biópsia de enxerto renal. Aumento de 400x.

2.5 TESTES MOLECULARES

A identificação e quantificação do DNA ou RNA mensageiro (mRNA) têm sido úteis para o diagnóstico de muitas infecções virais como CMV, HIV e vírus Epstein Barr (EBV) e são cada vez mais aplicados para o diagnóstico e monitorização do tratamento de infecções virais, incluindo poliomavírus.^{3,26,27} O DNA ou mRNA viral pode ser detectado na urina, no sangue e em tecidos suspeitos, como biópsia de rim, que costuma ser o sítio de latência e de reativação da infecção por poliomavírus.²⁶

Por serem técnicas com alta sensibilidade diagnóstica, a implicação clínica inclui o diagnóstico precoce, a avaliação da resposta a terapias antivirais e a monitorização de recidivas. A maior limitação

dos testes baseados em DNA, especialmente os qualitativos, é que eles não podem distinguir entre infecção latente e reativação,²⁷ sendo necessários testes quantitativos ou outros testes capazes de detectar antígenos ou seqüências de DNA expressos somente durante a replicação viral.

2.5.1 TÉCNICAS DE PCR PARA DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR POLIOMAVÍRUS

A escolha da melhor técnica deve sempre contemplar a maior sensibilidade e especificidade diagnóstica, a possibilidade de diferenciar a infecção latente da infecção ativa e a rapidez de obtenção do seu resultado, além da viabilidade econômica. Entre os diversos estudos publicados, as técnicas de PCR que vêm sendo aplicadas para o diagnóstico de infecções por BKV incluem o nested²³ ou semi-nested-PCR²⁸ e a PCR em tempo real.^{24,29}

Seqüências de oligonucleotídeos complementares às da região precoce (transcrita antes da replicação do genoma viral),²³ tardia (transcrita após a replicação)⁵ ou da região controle de transcrição (região não codificante, chamada NCR),³⁰ podem ser usadas para amplificar parte do genoma do poliomavírus. A figura 3 representa de forma esquemática a estrutura genômica da família poliomavírus.

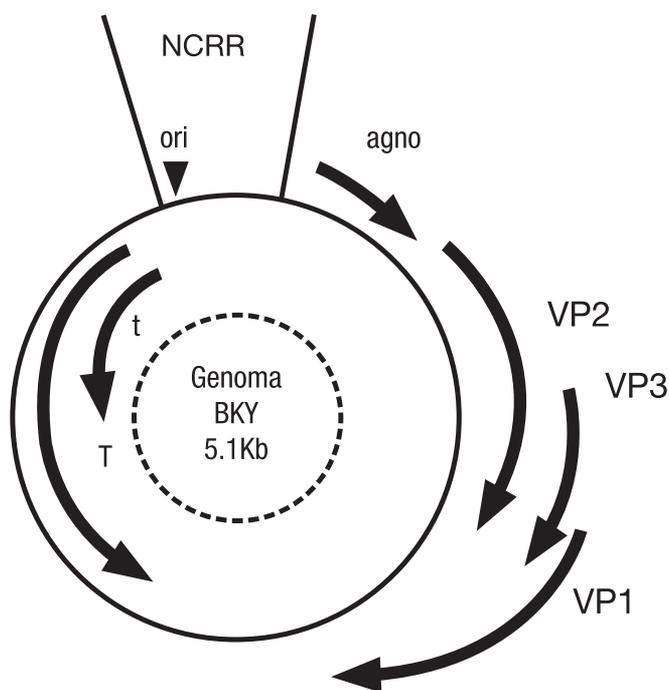


Figura 3: Estrutura Genômica da Família Poliomavírus

Existe a possibilidade de diagnosticar apenas infecções em atividade quando se selecionam mRNA de antígenos tardios do BKV, tais como mRNA de VP1 e VP2, somente detectados em células infectadas com replicação viral.²⁷

Utilizando-se um PCR quantitativo ainda é possível estimar a carga viral de cada paciente. A grande vantagem da quantificação da carga viral é identificar pacientes com um maior risco de BKN e monitorar a resposta à terapia através do aumento ou decréscimo da carga viral do BKV.³¹

2.5.2 PCR EM DIFERENTES MATERIAIS BIOLÓGICOS

2.5.2.1 PCR NA URINA

Utiliza-se com sucesso a detecção^{44,48} e quantificação do DNA^{43,49} do poliomavírus, a partir de amostras de urina.^{24,27,32}

Considerando-se que a BKN é caracterizada por replicação viral nas células tubulares, dano das células epiteliais, lise celular e necrose tubular aguda, o achado mais precoce é a identificação do DNA viral no sedimento de amostras de urina.⁴ A pesquisa de DNA viral na urina é uma ferramenta utilizada para determinar quais pacientes devem ter uma regular avaliação com pesquisa de DNA no plasma e submetidos à biópsia. Também é útil como monitorização da resposta ao tratamento antiviral, uma vez que, na urina, a PCR costuma negativar somente após a resolução da viremia.⁴

2.5.2.2 PCR EM SANGUE, SORO OU PLASMA

A origem do DNA do BKV no sangue não é clara, mas provavelmente, representa vírions ou DNA viral que replicam nas células epiteliais tubulares, trafegam via membrana basal lesada para capilares peritubulares, com restabelecimento da infecção sistêmica. Alternativamente, também é possível que o DNA do BKV no soro derive da replicação do BKV em tecidos extra renais.³ Portanto, a detecção do DNA viral na urina indica a presença de infecção do trato urogenital por poliomavírus e a sua identificação no sangue, soro ou plasma indica, de outra forma, a infecção ativa, ou seja, a existência de replicação viral.²¹

Dados preliminares sugerem que pacientes com viremia possuem altos níveis de DNA de BKV na urina comparados com pacientes sem evidência de viremia.³⁰ Isto é reforçado pela observação de que nenhum paciente apresenta PCR positiva no sangue sem ter previamente PCR positiva na urina. O inverso ocorre na modulação imune e resolução da doença, observando-se a negatificação da PCR no sangue antes de haver a negatificação urinária.³³

Da mesma forma, pacientes inicialmente livres de infecções por poliomavírus, após o transplante, passam a ter o DNA do BKV detectado por PCR no plasma durante o desenvolvimento da BKN e retornam à sua condição negativa inicial após a resolução da mesma.²⁴

A viremia tem um valor preditivo de 62% para o desenvolvimento de doença, sugerindo que pacientes virêmicos têm alto risco para a progressão de nefrite intersticial relacionada ao BKV e, portanto, têm indicação de biópsia renal para definir a causa da disfunção do enxerto.²⁸ Isto foi adequadamente demonstrado através de técnica quantitativa utilizando PCR em tempo real, de modo que o DNA do BKV pode ser precocemente detectado no sangue de pacientes, antes mesmo do estabelecimento de lesão histopatológica e disfunção do enxerto em pacientes que desenvolveram BKN.⁷

Com isso, a utilização do sangue como material biológico para a pesquisa de DNA de BKV por PCR é um sensível e específico teste de screening, embora os resultados devam ser interpretados em conjunto com a clínica do paciente, estudos do sedimento urinário (decoy cells, PCR) e biópsia renal.^{7,28}

2.5.2.3 PCR NA BIÓPSIA RENAL

A detecção do DNA viral na biópsia é altamente sensível, com um valor preditivo negativo para BKN de 80% e valor preditivo positivo de 73%.³⁴

É interessante observar que, apesar da sua alta sensibilidade,

difficilmente detecta infecção latente. Um estudo multicêntrico europeu demonstrou que todos os receptores com disfunção do enxerto renal com DNA do BKV na biópsia (2,6%) expressavam também RNA mensageiro do vírus, indicando sua replicação ativa.³⁵ Isto sugere que a detecção de DNA do BKV (técnica convencional de PCR) pode ser empregada no tecido renal para diagnóstico de BKN, precece o suficiente para identificar casos de infecção ativa mesmo na ausência de alterações histológicas e manifestação clínica da doença.³⁴

Da mesma forma, testes quantitativos na biópsia, como o PCR em tempo real, podem auxiliar na identificação de pacientes com maior risco, permitindo o diagnóstico de BKN antes de haver comprometimento estrutural. Um estudo recente empregando esta técnica sugere que a presença de mais de 57 cópias por célula é capaz de estabelecer o diagnóstico de BKN com alta sensibilidade e especificidade.⁵

2.6 ESTRATÉGIAS PARA DIAGNÓSTICOS E MONITORIZAÇÃO DA INFECÇÃO POR POLIOMAVÍRUS

A seleção dos pacientes a serem investigados deve basear-se na avaliação inicial de suscetibilidade ao desenvolvimento de BKN e do risco de progressão para a perda do enxerto. Para alguns autores,¹³ pacientes de alto risco, como aqueles tratados para rejeição aguda e em uso de tacrolimus e micofenolato mofetil, devem ser monitorizados para o risco de desenvolvimento de BKN.

Os testes laboratoriais devem ser hierarquizados considerando-se a sensibilidade, especificidade e complexidade técnica necessárias individualmente, além de considerar a dinâmica viral em momentos de reativação. A triagem consta de uma avaliação do efeito citopático viral, através de coloração do sedimento urinário para a pesquisa de decoy cells. Uma vez positiva, idealmente, deve-se realizar a pesquisa do DNA ou do mRNA do vírus na urina e, depois, no sangue.

Diante da presença de viremia, é mandatória a realização de biópsia do enxerto para análise do aspecto histológico, com pesquisa de BKV através de imunohistoquímica ou PCR específico no tecido renal, como mostra a figura 4. Uma vez estabelecido o diagnóstico e iniciado o tratamento, as mesmas técnicas devem ser utilizadas para a monitorização da resolução da doença, devendo ser observada, inicialmente, a negatização dos testes em sangue periférico, posteriormente na urina e finalmente no parênquima renal.

Esta mesma dinâmica deve ser obedecida quando da utilização de testes quantitativos durante monitorização de tratamento antiviral, os quais são soberanos para este fim. A carga viral na urina menor que 10⁶ e carga viral no soro menor que 10³ cópias/ml são consistentemente associadas à microscopia eletrônica negativa e ausência de decoy cells na urina. A mesma relação entre urina e soro se observa com estes testes, de modo que a carga viral é consistentemente mais alta, na ordem de 3 log, na urina do que no soro.³

2.7 TRATAMENTO

Cerca de 60% dos pacientes com BKN podem obter a sua resolução, mais freqüentemente em pacientes com padrão histológico B na biópsia inicial. Apesar do desaparecimento do vírus, a maioria dos pacientes desenvolve nefropatia crônica do enxerto posteriormente.³⁶

Atualmente, não há tratamento antiviral específico para doenças por poliomavírus. Uma alternativa para o controle da BKN é a redução da imunossupressão, com vistas ao controle da reativação

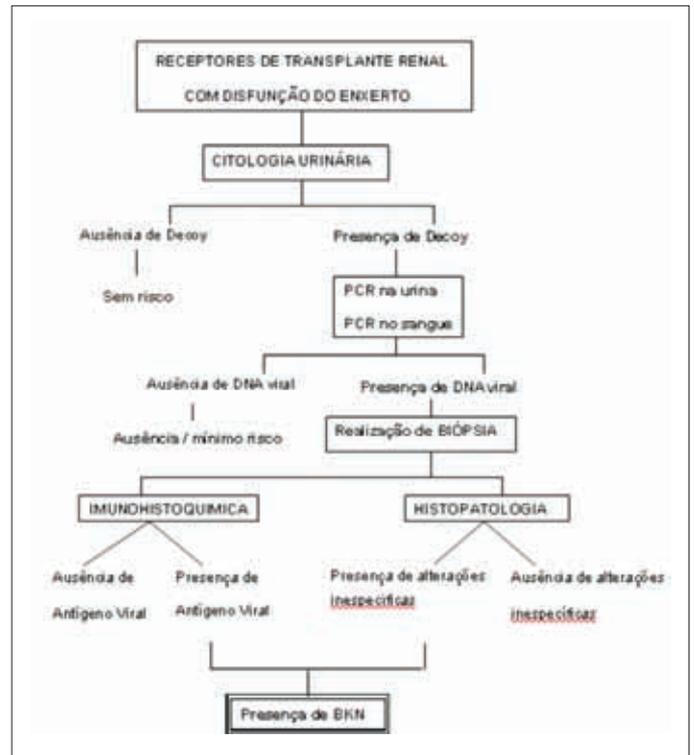


Figura 4: Algoritmo para diagnóstico de BKN

viral. O objetivo final é prevenção da progressão de viremia e doença. A implicação óbvia associada a esta estratégia é o aumento subsequente do risco de rejeição.³³

A coexistência da rejeição e da BKN é uma condição clínica complexa, uma vez que o tratamento de uma potencialmente agrava o curso clínico da outra.³³ A imunossupressão intensa representada pelo tratamento dos episódios de rejeição aguda propicia o ambiente para a replicação viral.³⁷ Nestas situações, a melhor alternativa é o tratamento inicial da rejeição e, posteriormente, proceder-se à redução da imunossupressão.³³

Estratégias de substituição de determinados imunossupressores mais fortemente associados ao desenvolvimento de doença por poliomavírus também têm sido utilizadas. O tacrolimus, um potente inibidor da calcineurina, utilizado como profilaxia e tratamento de episódios de rejeição aguda grave, figura no esquema imunossupressor de 70% dos casos de pacientes com BKN.¹³ Por outro lado, foi sugerido recentemente que a introdução de sirolimus, um potente imunossupressor cujo mecanismo de ação é baseado na sua atividade anti-proliferativa, é capaz de prevenir a replicação viral nas células infectadas, restabelecendo a condição de latência viral.³⁸

Como terapia antiviral específica, muitas drogas, incluindo derivados de ácido retinóico, inibidores da DNA girase, arabinoside citosine e o cidofovir, têm se mostrado capazes de inibir a replicação do DNA do poliomavírus in vitro.³⁹ Clinicamente, a redução da imunossupressão associada ao cidofovir e leflunomide, isolados ou combinados, tem sido efetiva na redução da carga viral no plasma na maioria dos pacientes, além de prolongar a sobrevida do enxerto e estabilizar a função renal em muitos casos de BKN.^{40,41}

2.8 CONCLUSÃO

De uma forma geral, a presença de virúria isolada deve ser acompanhada clinicamente, porém nenhuma modificação do esquema imunossupressor ou terapia específica é recomendada. A partir do momento em que houver evidência de viremia persistente, deve-se reduzir a dose de inibidores de calcineurina, antes mesmo de se observar disfunção do enxerto. Caso não se atinja a negatificação da viremia ou, ainda, ocorra disfunção do enxerto, recomenda-se a realização da biópsia antes de se proceder

à diminuição da imunossupressão. Esta conduta é importante para que se estabeleça histologicamente o diagnóstico de BKN e se exclua a concomitância de rejeição.

Havendo a confirmação da BKN, deve-se reduzir a níveis mínimos os inibidores da calcineurina, devido à alta probabilidade de disfunção renal progressiva e perda do enxerto associadas à doença por BKV.²¹ A critério de cada centro, ainda pode-se lançar mão das terapias específicas ou substituição das drogas imunossupressoras para controle deste patógeno.

ABSTRACT

Transplantation centers often deal with opportunistic infections in immunocompromised patients. Besides the morbimortality associated to them, specific technologies are necessary to define their diagnosis. Polyomavirus family has a high prevalence in a latent form in the renal parenchyma among the general population, representing a special risk for virus reactivation during the immunosuppression in kidney transplant recipients. BKV infection is associated to ureteral stenosis, causing obstructive uropathy or a specific renal dysfunction, known as BKV Nephropathy (BKN). This last entity is characterized as a progressive decrease of the renal function up to reaching the graft loss, frequently misdiagnosed as a rejection. Clinical suspicion and the potential for a specific viral diagnosis is crucial to set the therapeutic and the prognostic. The knowledge concerning the Polyomavirus biology, its physiopathological role and the efficacy of several available diagnostic tools help to define the better strategy to the early viral disease diagnosis and its monitorization under specific therapies. This paper describes a rationale for clinical investigation in high risk patients for BKN, discussing each laboratory test in a hierarchical way, based on their sensitivity, specificity and complexity.

Key words: Polyomavirus, Polyomavirus Infections, Kidney Transplantation, Diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. Sha KV. Polyomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996;2027-43.
2. Rocha PN, Plumb TJ, Miller SE, Howell DN, Smith SR. Risk factors for BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Clin Transplant*. 2004;18:456-62.
3. Tong CYW, Hilton R, Macmahon EME, Brown L, Pantelidis P, Chrystie IL, et al. Monitoring the progress of BK virus associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2598-605.
4. Vera-Sempere FJ, Rubio L, Moreno-Baylach MJ, Garcia A, Prieto M, Camañas A, et al. Polymerase Chain Reaction detection of BK virus and monitoring of BK nephropathy in renal transplant recipients at the University Hospital La Fe. *Transplant Proc*. 2005;37:3770-3.
5. Randhawa PS, Rehman KK, Swalsky PA, Vats A, Scantlebury V, Shapiro R et al. DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation*. 2002a;73:1090-4.
6. Randhawa P, Vats A, Shapiro R, Weck K, Scantlebury V. Polyomaviruses: BK virus: discovery, epidemiology, and Biology. *Graft organ and cell transplantation*. 2002c;5:19-27.
7. Hamilton RS, Gravell M, Major EO. Comparison of antibody titers determined by hemagglutination inhibition and enzyme immunoassay for JC virus and BK virus. *J Clin Microbiol*. 2000;38:105-9.
8. Gardner SD, Mackenzie E, Smith C. Prospective study of the human polyomaviruses Bk and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol*. 1984;37:578-86.
9. Kwak EJ, Vilchez RA, Randhawa P, Shapiro R, Butel JS, Kusne S. Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1081-7.
10. Ahsan N, Shah KV. Polyomaviruses: An overview. *Graft organ and cell transplantation*. 2002;5:9-18.
11. Gai M, Piccoli GB, Motta D, Giraudi R, Gabrielli D, Messina M et al. Detecting “decoy cells” by phase-contrast microscopy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1015-23.
12. Drachemberg CB, Hirsch HH, Ramos E, Papadimitriou JC. Polyomavirus disease in renal transplantation review of pathological findings and diagnostic methods. *Human Pathology*. 2005;36:1245-55.
13. Nicleleit V, Steiger J, Mihatsch MJ. BK Virus Infection after Kidney Transplantation. *Graft organ and cell transplantation*. 2002;5:46-57.
14. Drachemberg CB, Beskow CO, Cangro CB. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphologic findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathology*. 1999;30:970-7.
15. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch et al. Prospective study of Polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2002;347:488-96.
16. Santos, RLS, Manfrinatto JA, Quadros KRS, Cia EMM, Carvalho RB, Alves G et al. Utilização da citologia urinária como método de “screening” para infecção ativa pelo poliomavírus. *J Bras Transpl*. 2003;6:236-238.
17. Proceedings of the 7th Clinicopathological conference on renal allograft pathology. *Clin Transplant*. 2004;suppl11;18:5-60
18. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med*. 2000;342:1309-15.
19. Liptak P, Kemeny E, Ivanyi B. Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(11):631-6.
20. Fishman JA. Bk virus nephropathy – Polyomavirus adding insult to injury. *N Engl J Med*. 2002;347:527-30.
21. Splendiane G, Cipriane S, Condo S, Paba P, Ciotti M, Favalli C, Vega A, Dominijanni S, Casciani CU. Polyoma virus in renal dysfunction in a transplanted population. *Transplant Proc*. 2004;36:713-5.

22. Namba Y, Moriyama T, Kyo M, Imamura R, Shi Y, Ichimaru N et al. Prevalence, characteristics, and outcome of BK virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies. *Clin Transplant*. 2005;19:97-101.
23. Boldorine R, Veggiani C, Barco D, Monga G. Kidney and urinary tract Polyomavirus infection and distribution: molecular biology investigation of 10 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;129:69-73.
24. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*. 2003;75:105-12.
25. Drachemberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, Wali R, Crowder C, Nogueira J, et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2082-92.
26. Vats A. BK virus-associated transplant nephropathy: need for increased awareness in children. *Pediatric Transplantat*. 2004;8:421-5.
27. Ding R, Medeiros M, Dadhania D, Muthukumar T, Kracker D, Kong JM et al. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VPI in urine. *Transplantation*. 2002;74:987-94.
28. Nিকেleit V, Klimkait T, Binet I, Isabelle F, Dalquen P, Del Zenero V et al. Testing for Polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1309-15.
29. Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Haas M, Cronin DC et al. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation*. 2002;73:1166-9.
30. Ginevri F, Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation*. 2003;75:1266-77.
31. Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, Ferrenber J, Huang M, Davis CL et al. Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis*. 2001;183:1669-72.
32. Lee KW, Lee HH, Lee DS, Kim SJ, John JW, Oh HY et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of human Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36:2116-7.
33. Agha IA, Brennan DC. BK Virus and Current Immunosuppressive therapy. *Graft organ and cell transplantation*. 2002;5:65-72.
34. Mannonn RB. Polyomavirus nephropathy: What have we learned? *Transplantation*. 2004;77:1313-8.
35. Schimid H, Nitschko H, Gerth J, Kliem V, Henger A, Cohen CD, et al. Polyomavirus DNA and RNA detection in renal allograft biopsies: results from a European multicenter study. *Transplantation*. 2005;80(5):600-4
36. Garber LW, Egidi MF, Stratta Rj, Lo A, Moore LW, Gaber Ao. Clinical utility of histological features of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplantation*. 2006;82(2):196-204
37. Binet I, Nিকেleit V, Hirsch H. Polyomavirus infections in transplant recipients. *Transplantation*. 2000;5:210-6.
38. Wali KR, Drachenberg C, Hirsch HH; Papaadimitriou J, Nahar A, Mohanlal V, et al. BK Virus-associated nephropathy in renal allograft recipients:rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2004;78:1069-73.
39. Scantlebury V, Shapiro R, Randhawa P, Weck K, Vats A. Cidofovir: A method of treatment for BK Virus-associated Transplant Nephropathy. *Graft organ and cell transplantation*. 2002;5:82-7.
40. Hariharan S. Bk virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*. 2006;69(4):655-62
41. Kuypers D R J, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R et al. Adjuvant Low-dose Cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5:1997-2004.

REDUÇÃO VOLUMÉTRICA PÓS-TRANSPLANTE PULMONAR UNILATERAL PARA TRATAMENTO DE HIPERINSUFLAÇÃO ENFISEMATOSA DO PULMÃO NATIVO: RELATO DE DOIS CASOS

After single-lung transplantation volume reduction to treat native lung emphysematous hyperinflation: report of two cases

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Marcos Naoyuki Samano, Jader Joel Machado Junqueira, Marlova Caramoni, Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira, José Eduardo Afonso Júnior e Fabio Biscegli Jatene

RESUMO

A hiperinsuflação do pulmão nativo é comum no pós-operatório de transplantes pulmonares unilaterais por enfisema. Quando progressiva, pode comprimir o pulmão transplantado, gerando balanço mediastinal, com prejuízo da ventilação. Nestas situações, o tratamento consiste na redução volumétrica do pulmão nativo. Relatamos dois casos de hiperinsuflação, uma aguda e outra tardia de pulmão nativo, após transplante pulmonar. Ambos evoluíram com disfunção progressiva e sem resposta ao tratamento clínico. No caso agudo, optamos por cirurgia de redução de volume pulmonar com uso de grampeadores e múltiplas ressecções em cunha, removendo 20% do parênquima. No caso crônico, optamos por realização de lobectomia inferior, devido ao resultado da cintilografia.

Descritores: Transplante de Pulmão, Complicações Pós-Operatórias, Enfisema Pulmonar, Redução do Volume do Pulmão, Lobectomia Pulmonar.

INTRODUÇÃO

O enfisema pulmonar ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).¹ Devido ao processo irreversível da doença, com redução progressiva dos fluxos expiratórios, associada à hiperinsuflação pulmonar,^{2,3} em estágios avançados, o transplante de pulmão torna-se a única forma de tratamento para estes pacientes.^{3,4}

Complicações pós-operatórias como rejeição, infecção e estenose da anastomose brônquica, todas relacionadas ao pulmão transplantado, têm sido bem estudadas.⁵ Por outro lado, o pulmão nativo também pode ser foco de complicações agudas e tardias que afetarão a evolução do transplante.^{6,7} Hiperinsuflação de pulmão nativo, infecção, distensão de bolha e pneumotórax são descritos como as principais destas complicações.⁷

A hiperinsuflação de pulmão nativo é um achado radiológico frequente no período pós-operatório imediato e que, geralmente, se resolve dentro de alguns meses, não estando associado a uma pior evolução.⁸ Porém, uma hiperinsuflação progressiva pode gerar balanço mediastinal com compressão, restrição e distúrbios ventilatórios no pulmão transplantado.^{1,4}

Relatamos dois casos de hiperinsuflação de pulmão nativo após transplante pulmonar unilateral, que cursaram com disfunção pulmonar progressiva, não responsiva a tratamento clínico, e que foram submetidos a tratamento cirúrgico com lobectomia e cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP).

Instituição:

Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Correspondência:

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes

Laboratório Anátomo-Cirúrgico do Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP.

R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 2º Andar / Bloco 1 – Cerqueira César.

CEP: 05403-900 – São Paulo/SP.

Telefone/Fax: 55 11 30695372

E-mail: paulopego@incor.usp.br

Recebido em: 16/11/2005

Aceito em: 06/03/2006

CASO 1:

Paciente de 41 anos, tabagista (20 anos-maço), com história de dispnéia progressiva há seis anos e diagnóstico de enfisema panlobular, com antecedente de bulectomia à direita e em tratamento no Serviço de Pneumologia do HCFMUSP. Apresentou progressão do enfisema, necessitando de oxigenoterapia domiciliar, até a instalação de insuficiência respiratória, com dispnéia aos mínimos esforços, classe funcional IV pela New York Heart Association (NYHA).

Encaminhado para avaliação de transplante pulmonar, apresentava-se em regular estado geral, emagrecido (IMC=13,4), com gastrostomia para alimentação, dispnéico e com sibilos difusos à ausculta pulmonar. Espirometria mostrava VEF¹=15% e CVF=42%. Cintilografia perfusional quantitativa apresentou valores de 33% e 67% nos pulmões direito e esquerdo, respectivamente. Os achados dos exames radiográficos e tomográficos eram compatíveis com enfisema bilateral grave, com perda importante de parênquima pulmonar.

Após sete meses em lista de espera, foi submetido a transplante pulmonar direito (figura 1). Realizou-se imunossupressão com azatioprina, ciclosporina e solumedrol. O paciente foi encaminhado para a UTI, sendo extubado no quinto dia pós-operatório (PO), porém evoluiu com insuficiência respiratória, necessitando reintubação horas depois. Progressivamente notou-se hiperinsuflação do pulmão nativo, com desvio do mediastino e piora do padrão ventilatório. Iniciou-se ventilação independente, com utilização de cânula tipo Robertshaw, sem melhora radiológica ou clínica.

Foi então submetido a CRVP à esquerda para suprimir o efeito compressivo sobre o pulmão transplantado, através da utilização de grampeador linear cortante e múltiplas ressecções em cunha, removendo, aproximadamente, 20% do parênquima do ápice pulmonar. Utilizou-se reforço da sutura mecânica, através da interposição de membranas de pericárdio bovino (figura 2).⁹

Houve melhora radiológica, com expansão do pulmão transplantado e normalização do contorno diafragmático, além de melhora

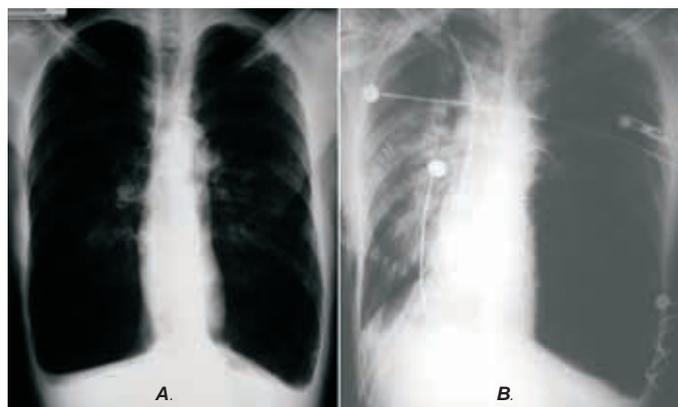


Figura 1. A. Raio-X de tórax pré-transplante, com rebaixamento e retificação diafragmática, aumento do espaço aéreo retroesternal, hipertransparência pulmonar, estreitamento da sombra cardíaca e afilamento da sombra vascular; **B.** Raio-X de tórax no primeiro PO de transplante pulmonar unilateral à direita, com boa expansão pulmonar e locação do dreno

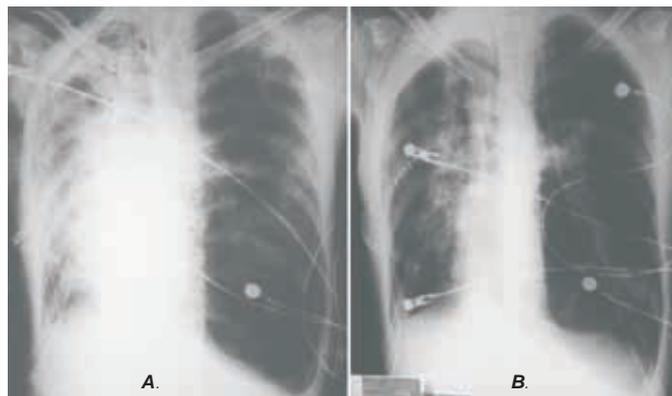


Figura 2. A. Raio-X de tórax no sétimo PO de transplante pulmonar unilateral à direita, com hiperinsuflação de pulmão nativo, depressão do hemidiafragma esquerdo, deslocamento mediastinal e compressão do pulmão transplantado; **B.** Raio-X de tórax no primeiro PO de CRVP à esquerda, com melhora do padrão radiológico

das funções pulmonares. Porém, evoluiu com deiscência da anastomose da parede posterior do brônquio principal direito e fístula bronco-pleural. Apresentou empiema e quadro séptico, evoluindo a óbito no décimo sexto PO.

CASO 2:

Paciente masculino, 46 anos, não tabagista, com dispnéia progressiva há nove anos e diagnóstico de talcose e enfisema pulmonar. Em uso de oxigenoterapia domiciliar, com consumo máximo de O₂ de 19mL/kg/min. Espirometria mostrava VEF¹=13%, CVF=25%, CPT=110% e VR=298%. Após dois meses em lista de espera, foi submetido a transplante pulmonar unilateral direito, sem intercorrências. A imunossupressão foi realizada com ciclosporina, azatiopina e prednisona. Houve evolução satisfatória do quadro com melhora da dispnéia, e o paciente pôde retomar suas atividades habituais.

Decorridos três anos do transplante, notou-se progressiva deterioração da função ventilatória, com sinais claros de hiperinsuflação pulmonar. Espirometria mostrava VEF¹=69%, CVF=71%, CPT=136% e VR=278%. Nesta ocasião o paciente apresentava dispnéia a pequenos esforços (figura 3).

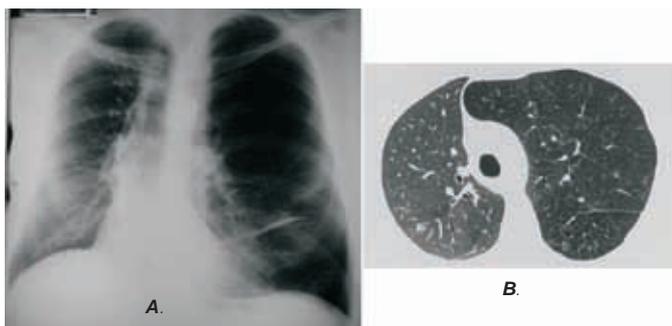


Figura 3. A. Raio-X de tórax 3 anos após transplante pulmonar unilateral à direita, com hiperinsuflação de pulmão nativo, depressão do hemidiafragma esquerdo, deslocamento mediastinal e compressão do pulmão transplantado; **B.** TC de tórax do mesmo período

Optou-se pela realização de redução volumétrica do pulmão através de lobectomia inferior esquerda ao invés da clássica CRVP, pois a cintilografia evidenciava menor perfusão da base pulmonar esquerda (22%), quando comparada à direita (78%), além do fato de que a lobectomia traria menos complicações relacionadas a fístulas aéreas, quando comparada à cirurgia redutora. Notadamente, houve melhora dos padrões respiratórios. Espirometria um mês após a lobectomia mostrou $VEF^1=81\%$, $CVF=76\%$, $CPT=99\%$ e $VR=150\%$ e, decorrido um ano desta cirurgia, o paciente encontra-se bem (figura 4).



Figura 4. Raio-X de tórax controle após um ano de lobectomia inferior esquerda

DISCUSSÃO

Apesar da alta morbi/mortalidade e do risco das complicações pós-operatórias, o transplante pulmonar (TP) unilateral é uma opção terapêutica bem estabelecida para o tratamento de insuficiência respiratória resultante de enfisema.¹⁰ Possibilita utilização máxima do órgão doado (dois transplantes a partir de um único doador), permitindo uma função pulmonar satisfatória e com trauma cirúrgico relativamente reduzido. Porém, após o TP unilateral, a permanência de um pulmão nativo pode ocasionar a sua hiperinsuflação, com conseqüente desvio das estruturas mediastinais contralateralmente e compressão do pulmão recém-transplantado.⁶

Através de um estudo retrospectivo¹⁰ com 27 pacientes submetidos à TP unilateral por enfisema, podem-se definir dois principais fatores de risco que poderiam prever a ocorrência de hiperinsuflação de pulmão nativo. O primeiro está ligado às condições ventilatórias do receptor – volume expiratório forçado no primeiro segundo menor que 15% e volume residual maior que o dobro do predito – são fatores de risco significantes. O segundo fator está ligado à uma disfunção aguda do órgão (lesão de reperfusão ou falência aguda do órgão), necessitando de ventilação mecânica prolongada com pressão expiratória final positiva (PEEP). Além disso,

pacientes com hipertensão pulmonar relativa têm risco aumentado de desenvolver edema pulmonar (lesão reperfusional), também necessitando de ventilação mecânica com PEEP, podendo levar a hiperinsuflação aguda de pulmão nativo.

Para critérios diagnósticos, a hiperinsuflação pulmonar aguda é definida por um conjunto de sinais radiológicos, como balanço mediastinal e retificação do diafragma ipsilateral, associado a sinais clínicos de instabilidade hemodinâmica (pressão sistólica < 90mmHg ou pressão arterial média < 65mmHg, necessitando de drogas vasoativas) ou respiratória, necessitando de uma ventilação diferenciada (inalação de óxido nítrico ou ventilação pulmonar independente).^{1,8,10}

A diferença de complacência entre o pulmão nativo e o transplantado resulta em graves distúrbios de ventilação/perfusão, com ventilação preferencial do pulmão nativo e perfusão do enxerto, levando a uma insuficiência respiratória e/ou hemodinâmica no período pós-operatório.^{3,8,10}

Como forma de evitar este desbalanço e a morbi/mortalidade do paciente, a extubação precoce deve ser preconizada sempre que possível. A ventilação independente, com utilização de cânula tipo Robertshaw, pode ser também cogitada. Na ventilação pulmonar através de tubo orotraqueal de duplo-lúmen deve-se optar por uma ventilação mínima do pulmão nativo (5mL/kg, 2-6cpm). Entretanto, pela dificuldade de manutenção de cânula seletiva bem posicionada por longos períodos em ambiente de terapia intensiva, necessitando da realização de constantes broncoscopias, sua utilização não tem sido recomendada pelo nosso grupo.

Algumas técnicas são preconizadas na prevenção da hiperinsuflação do pulmão nativo: (1) ressecar bolhas gigantes; (2) o pulmão do doador deve apresentar capacidade vital maior que o do receptor; (3) nos casos de enfisema bilateralmente simétrico, realizar o transplante preferencialmente à direita, permitindo a expansão do pulmão nativo em direção ao diafragma, ao invés de ao mediastino; (4) extubar precocemente e evitar PEEP no pulmão nativo; (5) posicionar o paciente em decúbito lateral sobre o pulmão nativo após o transplante¹¹.

Inúmeros estudos têm mostrado uma melhora funcional dos pacientes, com este tipo de complicação, após alguns procedimentos cirúrgicos, como a lobectomia¹¹ e a CRVP,^{3,4,12} realizadas no mesmo tempo do transplante ou posteriormente, no momento em que se identifica a hiperinsuflação.³ Essa melhora funcional pode ser evidenciada na capacidade de exercício, nos estudos de função pulmonar e na menor queixa de dispnéia.

Atualmente, tem-se descrito, com sucesso, a redução de volume pulmonar através da colocação de válvulas endobrônquicas via broncoscopia, principalmente em pacientes graves.¹³ Porém, apesar de se tratar de um procedimento menos invasivo, é um método ainda em fase de estudo e com resultados em longo prazo não bem estabelecidos.

Apesar do transplante pulmonar unilateral aumentar o número de operações, permitindo dois transplantes a partir de um único doador e representando uma alternativa para diminuir o número de pacientes em lista de espera, o transplante bilateral tem sido realizado com maior frequência, como se observa no registro internacional da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Atualmente, cerca de 60% dos transplantes pulmonares realizados no mundo são bilaterais.¹⁴ Embora a agressão cirúrgica através da bitoracotomia ântero-

lateral transesternal seja maior, o resultado funcional é melhor, como temos observado na prática clínica. Além disso, a sobrevida dos transplantes bilaterais nos pacientes portadores de DPOC e enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina é estatisticamente maior e significativa.¹⁵

Apesar de medidas preventivas, como a realização do transplante preferencialmente à direita e a extubação precoce, a hiperinsuflação do pulmão nativo após a realização de um transplante pulmonar unilateral é uma complicação relativamente comum e pouco previsível. Embora haja tendência na realização de transplantes bilaterais, inclusive para a DPOC, o transplante unilateral ainda é responsável

por grande parte da casuística mundial e as equipes transplantadoras devem permanecer atentas a este tipo de problema.

Em nossa experiência, o resultado da redução volumétrica pulmonar foi satisfatório nas duas situações, embora o primeiro paciente tenha apresentado deiscência brônquica, empiema e sepse. Desta maneira, concluímos que este procedimento, realizado através de CRVP clássica ou lobectomia, é eficaz no tratamento desta complicação. Concluímos também que, com a tendência à realização de transplantes bilaterais e sua melhor sobrevida nos casos de DPOC e enfisema por alfa-1-antitripsina, esta complicação tenderá a diminuir gradativamente.

ABSTRACT

Native lung hyperinflation is commonly seen next to single-lung transplant due to emphysema. The progressive graft compression by hyperinflation causes mediastinal shift and deterioration of the pulmonary function. Upon such situation, the surgical treatment consists in a volumetric reduction of the native lung. This work reports two cases of acute and late native lung hyperinflation after single-lung transplant with progressive pulmonary dysfunction, non-responsive to clinical treatment. In acute case, it was performed a lung volume reduction surgery with multiple wedge resections by surgical staplers, removing 20% of the pulmonary parenchyma. In chronic cases, it was performed an inferior lobectomy, because of the results of the cintilography.

Keywords: Lung Transplantation, Postoperative Complications, Pulmonary Emphysema, Lung Volume Reduction, Pneumonectomy.

REFERÊNCIAS

1. Malchow SC, McAdams HP, Palmer SM, e cols. Does Hyperexpansion of the native lung adversely affect outcome after single lung transplantation for emphysema? Preliminary findings. *Acad Radiol.* 1998;5(10):668-93.
2. Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 1990;11:555-69.
3. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, e cols. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(7):752-7.
4. Kroshus TJ, Bolman RM 3rd, Kshetry VR. Unilateral volume reduction after single-lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(2):363-8.
5. Murray JG, McAdams HP, Erasmus JJ, e cols. Complications of lung transplantation: radiologic findings. *AJR.* 1996; 166:1405-1411.
6. Venuta F, Boehler A, Rendina EA, e cols. Complications in the native lung after single lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):54-8.
7. Mal H, Brugiere O, Sleiman C, e cols. Morbidity and mortality related to the native lung in single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19:220-223.5.
8. Weill D, Torres F, Hodges TN, e cols. Acute native lung hyperinflation is not associated with poor outcomes after single lung transplant for emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(11):1080-1087.
9. Cooper JD. Technique to reduce air leaks after resection of emphysematous lung. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(4):1038-9.
10. Yonan NA, el-Gamel A, Egan J, e cols. Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(2):192-201.
11. Le Pimpec-Barthes F, Debrosse D, Cuenod CA, e cols. Late contralateral lobectomy after single-lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:231-234.
12. Kapelanski DP, Anderson MB, Kriett JM, e cols. Volume reduction of the native lung after single-lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:898-899.
13. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, e cols. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. *Chest.* 2007;131(1):214-6.
14. International Society for Heart and Lung Transplantation. Disponível em: URL: http://www.ishlt.org/contentDocuments/lung_adult.ppt. Acessado em 21/09/06.
15. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, e cols. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2006. *J Heart Lung Transplantation* 2006;25:880-92.

SARCOMA DE KAPOSI EM PACIENTE SUBMETIDO A TRANSPLANTE DE FÍGADO – RELATO DE CASO

Kaposi's Visceral Sarcoma in liver transplant recipient – a case report

*Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin^{1,2}, Ana Maria Sampaio^{1,3}, Marília Iracema Leonardi^{1,2},
Andréa Mendonça Gusmão Cunha⁶, Jazon Romilson de Souza Almeida^{2,4}, Raquel Bello Stucchi^{2,4},
Cecília Amélia Fazzio Escanhoela^{2,5}, Sandra Cecília Botelho Costa^{3,4}, Luiz Sérgio Leonardi^{1,2}*

RESUMO

Desde que o primeiro caso de sarcoma de Kaposi, após transplante renal, foi descrito em 1969, houve um aumento considerável no número de transplantes de órgãos sólidos. O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de Sarcoma de Kaposi observado após o transplante de fígado. Um paciente masculino, portador de cirrose hepática pelo vírus C, Child B, foi submetido a transplante hepático em fevereiro de 2002. Evoluiu bem no pós-operatório, recebendo alta hospitalar no vigésimo dia após a intervenção cirúrgica usando tacrolimus 0,1 mg/kg/dia e 20mg de prednisona. Após dois meses, iniciou quadro de emagrecimento, polifagia, polidipsia e poliúria por diabetes, pelo uso da imunossupressão, com controle glicêmico posterior. Após o quinto mês, apresentou emagrecimento, febre e diarreia. Apresentou culturas e sorologias negativas incluindo a sorologia para imunodeficiência adquirida (HIV). A colonoscopia foi normal. Evoluiu durante a internação com epigastralgia, sendo submetido a endoscopia digestiva alta em julho de 2002, evidenciando lesão compatível com sarcoma de Kaposi em fundo, antro e corpo gástrico. Manteve quadro de emagrecimento, mau estado geral, evoluindo a óbito em agosto de 2002, apesar da redução da imunossupressão e ausência detectável de outras viroses. A seqüência do DNA-HHV-8 foi demonstrada posteriormente (quatro anos após) em amostra de DNA extraída de sangue periférico coletada na época, utilizando-se o método N-PCR ORF-26. A sobrevida após o acometimento visceral foi muito curta, mesmo com diagnóstico precoce.

Descritores: Transplante de Fígado, Hematêmese, Herpesvírus 8 Humano.

Instituição:

1. Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
2. Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da UNICAMP.
3. Laboratório de Diagnóstico de Doenças Infecciosas por Técnica de Biologia Molecular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
4. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
5. Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
6. FIOCRUZ - Bahia

Correspondência:

Ilka Boin
Rua Aldo Oliveira Barbosa 184
CEP 13086-030 – Campinas – SP – Brasil
Tel/Fax: 55 11 3256 2254
E-mail: ilka@fcm.unicamp.br

Recebido em: 12/12/2005

Aceito em: 06/03/2006

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi é uma proliferação multifocal maligna de capilares e de células do tecido conjuntivo perivasculares da pele e de órgãos internos, sendo uma neoplasia rara. Apresenta incidência elevada nas populações com a síndrome da imunodeficiência adquirida e nos pacientes imunossuprimidos farmacologicamente. Sabe-se que a imunossupressão prolongada aumenta a ocorrência de neoplasia nos receptores de órgãos sólidos.¹ O sarcoma de Kaposi representa, em frequência, 6% das neoplasias em pacientes transplantados e sua incidência varia de 2 a 3,5%.¹ Entretanto, a ocorrência de sarcoma de Kaposi nos receptores de transplante de fígado é rara.²⁻¹³ O agente causal foi identificado como *Herpes Vírus Hominis* do tipo 8 (HHV-8 DNA). Ainda é incerto se a doença é causada pela reativação viral ou pela ação dos imunossupressores, já que há relato de soroconversão após a realização do transplante de fígado. É relatado também que o acometimento visceral é mais agressivo. Apesar dos diferentes tratamentos propostos, a resposta terapêutica ainda é ineficaz.^{3,7}

O objetivo deste trabalho foi relatar a primeira ocorrência de sarcoma de Kaposi num paciente submetido a transplante hepático em nosso serviço.

RELATO DO CASO

O paciente J.A., 55 anos, sexo masculino, cor branca, casado, brasileiro com cirrose hepática secundária ao vírus da hepatite C, iniciou acompanhamento clínico no Ambulatório de Fígado do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas em outubro de 1999 e foi incluído em lista de espera em fevereiro de 2001. Apresentava sorologias negativas para HIV e hepatite B e imunoglobulina G reagente para Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV). Foi, então, submetido a transplante hepático ortotópico total em fevereiro de 2002 (fígado de doador falecido) pela técnica de *piggy-back*, quando se apresentava clinicamente classificado como Child-Pugh B. O estudo anatomopatológico do fígado explantado confirmou a cirrose, além do achado de carcinoma hepatocelular precoce (medindo cerca de 0,8 x 0,5 cm), bem diferenciado (grau I de Edmondson e Steiner), em nódulo displásico de alto grau no segmento VI. Fez uso de tacrolimus 0,1 mg/kg/dia e prednisona, que foi reduzida de 100mg até 20mg no primeiro mês, com retirada gradativa ao final do terceiro mês de pós-operatório. Recebeu alta hospitalar no vigésimo dia e manteve-se eutrófico com nível sanguíneo de tacrolimus (5-12 ng/ml) adequado para imunossupressão até o quinto mês de pós-operatório, quando iniciou quadro de diarreia (7-10 evacuações/dia), caracterizada clinicamente como uma diarreia volumosa, líquida, sem sangue ou muco nas fezes, acompanhada de inapetência, adinamia e emagrecimento, necessitando de internação para controle do equilíbrio hidro-eletrolítico. O paciente não apresentava qualquer tipo de lesão cutânea na ocasião e as sorologias para o vírus HIV e antigenemia e PCR para CMV eram negativas. A pesquisa e cultura de BAAR também foram negativas. A dosagem de alfa-fetoproteína foi de 0,93. Os exames de função hepática mostraram alanina aminotransferase de 28 UI/l, aspartato aminotransferase de 10 UI/l, γ -glutamil transpeptidase de 95 U/l, fosfatase alcalina de 375UI/l, desidrogenase láctica de 353 UI/l e bilirrubina total de 1,7 mg/dl. A ultras-sonografia abdominal mostrou um cisto de 4,9cm em segmento II e a biópsia hepática mostrou rejeição celular aguda leve (RAI=3), com fibrose perivenular leve e dilatação sinusoidal leve. Durante a investigação clínica deste quadro diarreico, o paciente foi submetido a endoscopia digestiva alta que evidenciou lesões avermelhadas, arredondadas e algumas pouco elevadas em corpo e fundo do estômago compatíveis macroscopicamente (figura 1) com sarcoma de Kaposi. O diagnóstico foi confirmado pela biópsia colhida endoscopicamente, que mostrou a presença de células fusiformes formando cordões ou fascículos em várias direções, com atipias e figuras de mitose e presença de fendas vasculares preenchidas por hemáceas, caracterizando o aspecto angiomatóide (figura 2). A imunossupressão foi reduzida, o paciente não foi submetido a nenhum outro tratamento adjuvante específico para a neoplasia e evoluiu para óbito um mês após o diagnóstico por hemorragia digestiva alta. Após quatro anos, conseguimos detectar seqüências de DNA-HHV-8 em duas amostras de DNA extraídas de sangue periférico coletadas em maio de 2002, utilizando-se o método Nested PCR ORF 26. As amostras coletadas em março foram negativas.

DISCUSSÃO

O sarcoma de Kaposi é uma proliferação multifocal maligna de capilares e de células do tecido conjuntivo perivascular da pele e de órgãos internos, sendo uma neoplasia rara. Apresenta incidência elevada nas populações com a síndrome da imunodeficiência adquirida e nos pacientes imunossuprimidos.¹ Apesar da freqüência de até 3,5% entre os pacientes com transplante de órgãos sólidos, ele é raro nos receptores de transplante de fígado, sendo relatada uma incidência de cerca de dois casos para cada

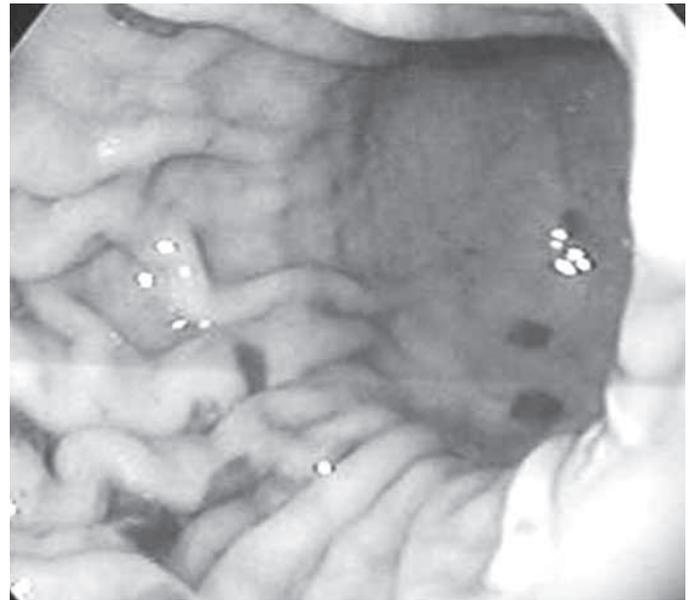


Figura 1 – Aspectos da endoscopia digestiva alta realizada em paciente submetido a transplante de fígado, que evidenciou lesões avermelhadas, arredondadas e algumas pouco elevadas em corpo e fundo do estômago compatíveis, macroscopicamente, com sarcoma de Kaposi

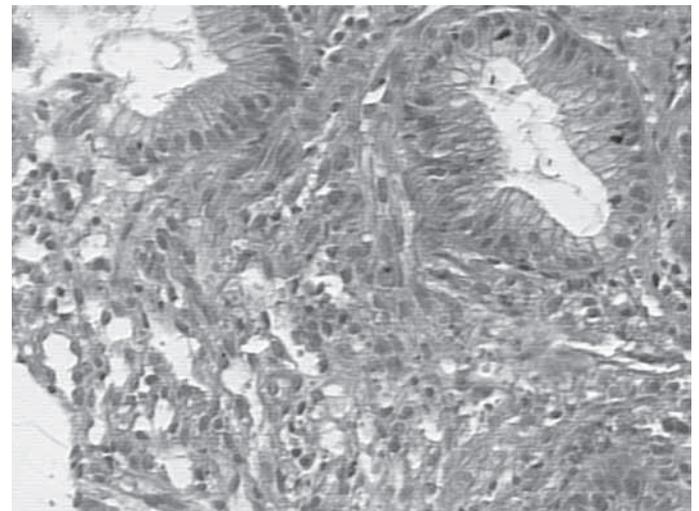


Figura 2 – Biópsia de estômago Sarcoma de Kaposi em paciente submetido a transplante de fígado: presença de células fusiformes formando cordões em várias direções, com atipias e figuras de mitose e presença de fendas vasculares preenchidas por hemáceas, caracterizando o aspecto angiomatóide. HE AO X 400

1000 transplantes realizados.²⁻¹³ Relatamos aqui um caso de paciente submetido ao transplante de fígado, cuja sintomatologia foi observada precocemente. Isto mostrou uma prevalência em nosso serviço de um caso em 330 transplantes realizados, ou seja, 0,3%.

O agente causal foi identificado como *Herpes Vírus Homínis* do tipo 8 (HHV-8 DNA). Ainda é incerto se a doença é causada pela reativação viral¹⁰ devido à ação dos imunossupressores, à infecção primária após o transplante ou se a mesma pode ser potencializada pelo uso da imunossupressão. Há relato de soroconversão após a realização do transplante de fígado.¹⁰ É relatado também que o acometimento visceral é mais agressivo. Apesar dos diferentes tratamentos propostos, a resposta

terapêutica ainda é ineficaz.¹⁰ Em nosso caso, conseguimos efetuar o estudo para detecção da seqüência do HHV-8 DNA quatro anos após a realização do transplante. A soroprevalência entre os doadores de fígado é desconhecida em nosso meio. A soroprevalência no Brasil varia de acordo com a região analisada. No sudoeste brasileiro varia de 2,4 a 7,4%, conforme estudo realizado entre doadores de sangue, crianças saudáveis, adolescentes e adultos de algumas cidades de São Paulo.¹⁴ Em 2004, autores relataram que a prevalência de HHV-8-DNA, tanto para receptores, como para doadores de fígado, foi de 2,5%.¹¹

Apesar de infecções virais terem sido relacionadas como fatores de risco para o aparecimento do sarcoma de Kaposi, observa-se uma prevalência baixa (2/1000) desta neoplasia entre os transplantados de fígado.^{2,5,7,8,10,11,15} Nestes estudos há relatos de soroconversão ocorridas em receptores que receberam enxerto de pacientes infectados com HHV-8.

A imunossupressão também tem sido considerada em alguns relatos como fator de risco, seja por uso de ciclosporina ou pelo uso de tacrolimus,

mas não há consenso sobre a qual delas seria imputado maior risco.^{7,8,10,12} O tratamento proposto para esses casos é a redução da imunossupressão e terapia adjuvante com quimioterapia, radioterapia ou interferon.^{1,5,10,11,13} Em nosso caso, suspendemos a imunossupressão e o estado geral do paciente não permitiu nenhuma outra opção terapêutica.

Mesmo tendo sido precocemente diagnosticado, a imunossupressão reduzida não se mostrou eficiente para evitar o óbito. Talvez estudos multicêntricos sejam capazes de detectar os fatores de risco relacionados ao transplante de fígado e reduzir a prevalência e/ou melhorar o tratamento deste tipo de tumor.

CONCLUSÃO

O caso relatado foi o primeiro ocorrido em nosso serviço. Esperam-se melhores alternativas terapêuticas para estes casos, assim como a diminuição na sua incidência, com a melhora progressiva dos imunossupressores.

ABSTRACT

Since 1969, when the Kaposi's sarcoma case was first described in a patient submitted to renal transplantation, there was an increase of such cases in other solid-organ transplant recipients. In our unit, the prevalence of the Kaposi's sarcoma in renal transplantations was 3 out of 1000. The aim of this study was to report one Kaposi's sarcoma case which appeared in a liver transplantation recipient. A man underwent orthotopic liver transplantation due to hepatitis C virus cirrhosis in February, 2002. Postsurgery status was very good, and the patient was discharged 20 days after OLT. The immunosuppressant protocol consisted to tacrolimus 0.1mg/kg/day and prednisone tapering from 100mg to 20mg. After two months, he showed weakness, polyphagia, polydipsia and polyuria, being diagnosed diabetes after the use of immunosuppressant drugs. The patient presented an improvement; however, afterwards the corticoids were withdrawn, and after the 5th month, he showed weight loss, fever, adynamia and diarrhea. Colonoscopy was normal, viral serology to HIV was negative. Liver function tests were normal. He was re-admitted in the hospital with epigastralgia, and the upper digestive endoscopy showed lesions compatible with KS in the stomach. Despite a reduction in the immunosuppressant drugs, the patient's clinical conditions deteriorated and he died. Despite the early diagnosis, the visceral involvement was very aggressive. Serological and molecular HHV-8 detection (N-PCR -ORF 26) was prior to the diagnosis of visceral sarcoma, but this was achieved only four years late.

Keywords: Liver Transplantation, Hematemesis, Herpesvírus 8, Human.

REFERÊNCIAS

1. Cury RA, Barros MF, Pessoa MG et al. An uncommon case of Kaposi's sarcoma following liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30(4):2009 Part 2 Suppl S.
2. Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P, Pozzetto A, Monini P, Sarmati L, et al. Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. *J Infect*. 2001;43(3):195-9.
3. Goldman DE, Vierling JM, Cambron MG et al. Kaposi's sarcoma following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1997;(4):872 Part 2 Suppl S.
4. Hertzler G, Gordon SM, Piratzky J et al. Case report: fulminant Kaposi's sarcoma after orthotopic liver transplantation. *Am J Med Sci*. 1995;(5):278-81.
5. Halmos O, Intierri P, Galligioni A et al. Two cases of Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients treated with interferon. *Clin Transplant*. 1996;10(4):374-8.
6. Iscovich J, Boffeta P, Franceschi S et al. Classic Kaposi sarcoma. *Epidemiology and risk factors*. *Cancer*. 2000;88(3):500-17.
7. Rezeig MA, Fashir BM, Hainar B et al. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients on FK-506. Two case reports. *Transplantation*. 1997;63(10):1520-1.
8. Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology*. 2003;185(3):229-40.
9. Vitaux J, Roseau G. Endoscopic aspect of Kaposi sarcomas of the stomach. *Presse Med*. 1999;2 (27):1495.
10. Aseni P, Vertemati M, Arcieri K, Bonacina E, Camozzi M, Osio C, et al. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients morphological and clinical description. *Liver Transpl*. 2001;7(9):816-23.
11. Marcelin AG, Roque-Afonso AM, Hurtova M, Dupin N, Tulliez M, Sebah M et al. Fatal disseminated Kaposi's sarcoma following human herpes virus 8 primary infections in liver-transplant recipients. *Liver Transpl*. 2004;10(2):295-300.
12. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for câncer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:87-99.
13. Verucchi G, Calza L, Trevisani F, Zambruni A, Tadolini M, Giuliani R et al. Human herpesvirus-8 related Kaposi's sarcoma after liver transplantation successfully treated with cidofovir and liposomal daunorubicin. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:34-7.
14. Souza VAUF, Sumita LM, Freire W, Sato HK, Grandi JL, PierrottibLC et al. Prevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in populations with and without risk for infection in Sao Paulo State. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:123-7.
15. Garcia-Sesma A, Jimenez C, Loinaz C, Meneu JC, Colina F, Marqués E et al. Kaposi's visceral sarcoma in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003;35:1898-9

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 controverso. 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, Whittington 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

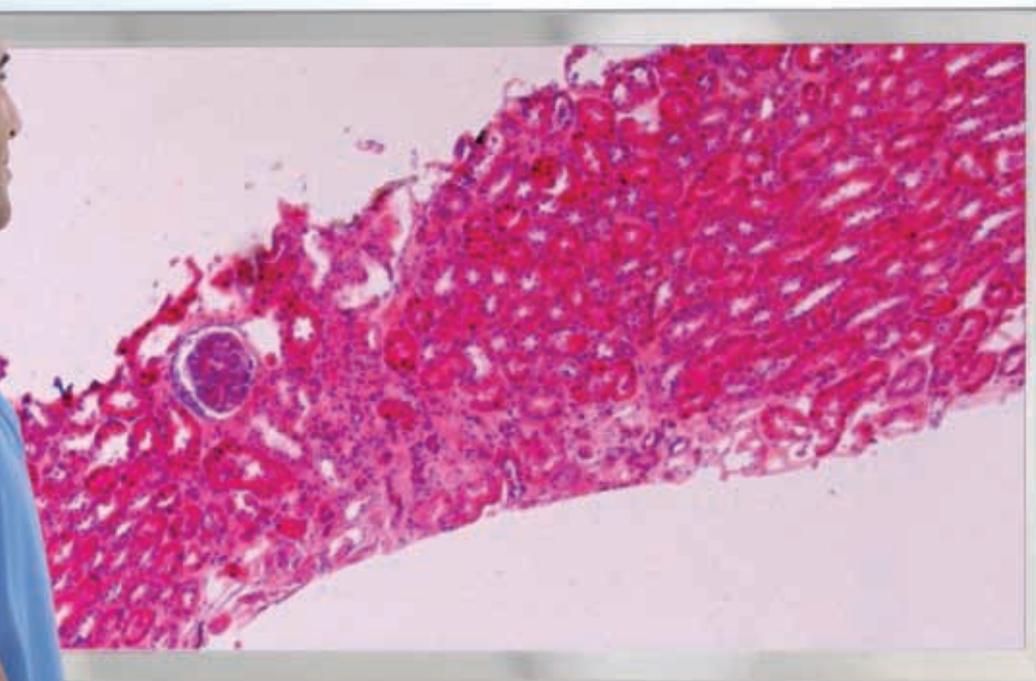
ou

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

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 linfocel, 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 frequência 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 frequência: linfocel; 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; diarreia; estomatite; anemia; hipercolesterolemia; trombocitopenia; hipertrigliceridemia; leucopenia; neutropenia; púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome urêmica hemolítica; hipocalcemia; 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 sanguíneas 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 frequentes 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 sanguínea. 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 sanguíneas 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/m² 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/m²/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.

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

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.

Um Regime de Manutenção com Rapamune® (sirolimo) (RMR) resultou em função renal significativamente melhor^{1,2} e comprometimento renal significativamente menor³ aos 3 anos.^{1,2,3}

Rapamune® (sirolimo) - Proporciona aos seus pacientes, excelente sobrevivência do enxerto.^{1,2,3}

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

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



Rapamune®
sirolimo
Drágeas de 1mg, 2mg e Solução Oral 1mg/mL.
Excelente sobrevivência do enxerto^{1,2,3}

micofenolato de sódio

myfortic™

Comprimidos
revestidos gastro-resistentes

Previne.
Preserva.
Protege.¹⁻³



Nas apresentações
180 mg e 360 mg

NOVARTIS

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

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

Myfortic™, micofenolato de sódio. Forma farmacêutica e apresentação: comprimidos revestidos gastro-resistentes de 180 mg ou 360 mg. Embalagem com 120 comprimidos revestidos. Indicações: profilaxia de rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante renal alógeno, em combinação com ciclosporina para microrrelaxado e corticosteróides. Contraindicações: hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido succínico ou micofenolato metilil ou a qualquer um dos excipientes. Precauções e Advertências: é recomendado que a terapia com myfortic™ não seja iniciada até que o estado regular do feto de gravidez seja estabelecido. Pacientes recebendo regimes imunossupressores apresentam um maior risco de desenvolver infecções e outras malignidades, particularmente cutâneas. Incluir ao paciente a maior evidência de infecção, incluindo infecções oportunistas, infecções latentes ou qualquer outra manifestação de depressão do sistema imune. A supressão excessiva do sistema imune aumenta a susceptibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções latentes e atípicas. Manter vacinação. 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 microrganismos vivos atenuados devem ser evitadas. Danos a derivados do MPA foram sido associados com um aumento na incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos não frequentes de ulceração no trato gastrointestinal, hemorragia e perfuração, observado com cada um em pacientes com sérios distúrbios além do 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: efeito potencial do MPRG e o ácido succínico competem pela secreção tubular, resultando em um possível aumento na concentração de ambos. Aditivos com hidróxido de alumínio e magnésio: diminuição de 27% na exposição: sistema de MPA e de 25% na concentração máxima de MPA. Uma vez que ainda não estudou a administração de Azitromicina e myfortic™, esta associação não é recomendada. Ciclosporina e drogas que interferem na circulação enteroplasmática: a ciclosporina pode diminuir a exposição de MPA. Ganciclovir, em pacientes com deficiência renal nos quais myfortic™ e ganciclovir são coadministrados, as recomendações de dose de ganciclovir devem ser observadas e os pacientes monitorados cuidadosamente. Veja informações completas sobre o produto. Reações adversas: mais comuns: febre, náusea e diarreia. Pacientes recebendo regimes imunossupressores apresentam maior risco de desenvolver infecções 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 zoster. Reações adversas listadas por sistema corpóreo: efeitos do trato alimentar, herpes zoster, candidíase oral, sinusite, infecção respiratória superior, gastroenterite, herpes simples, nasofaringite, foliculite, anemia, broncoespasmo, cefaléia, tontura, diarreia, náusea, dispnéia, vômito, constipação, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, perda de fôlego, sensibilidade abdominal, gastrite, anemia, fadiga, função hepática anormal. Veja informações completas sobre o produto. Psicologia: 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 metilil, 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 administração. Crianças: A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Superdosagem: não há evidência de experiência de superdosagem com myfortic™ em humanos. Venda sob prescrição médica. Reg. B.S.: 1.006.0897. Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. **MATERIAL CIENTÍFICO DESTINADO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA.** Referências: 1. Krol, GA, MacDonald, L, Khan, A, Van Wauwren, C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2381-2386. 2. Fellner HP, Wei B, Henry ML, et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003;17:2007-2013. 3. Banwaitan, S, Lentine, KL, Burnings, TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation.* In press.