ISSN 1678-3387

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 9, Número 2, Abr - Jun 2006

Qualidade Reconhecida em todo o Brasil.

Reg. MS
1.3764.0083.001-3

Publicidade voltada para a Classe Médica.

1º Genérico de Micofenolato Mofetil

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

Mmdcula - Micofenolato Mofetil Genérico - FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO: Comprimidos revestidos de 500 mg. Caixa com 5 blisters de 10 comprimidos. INDICAÇÕES: MICOFENOLATO MOFETIL está indicado na profilaxia da rejeição de órgãos e para o tratamento de rejeição refratária de órgãos em pacientes que receberam transplante renal alogênico. MICOFENOLATO MOFETIL deve ser usado sozinhamente com ciclosporina e corticosteróides. CONTRA-INDICAÇÕES: MICOFENOLATO MOFETIL ESTÁ CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO MICOFENOLATO MOFETIL OU ÁCIDO MICOFENÓLICO. PRECAUÇÕES: PACIENTES QUE RECEBEM MICOFENOLATO MOFETIL COMO PARTE DE UM REGIME IMUNOSSUPRESIVO TEM MAIS RISCO DE DESENVOLVEREM LINFOMAS E OUTRAS MALIGNIDADES, PARTICULARMENTE DA PELE. O USO PARECE ESTAR MAIS RELACIONADO À INTENSIDADE E DURAÇÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO DO QUE AO USO DE UM AGENTE ESPECÍFICO. EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS RECEBENDO MICOFENOLATO MOFETIL, JUNTAMENTE COM OUTROS AGENTES IMUNOSSUPRESSORES, DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA OU LINFOMA SE DESENVOLVERAM EM APROXIMADAMENTE 1% A 2,6%, RESPECTIVAMENTE DOS PACIENTES. EM PACIENTES COM RISCO AUMENTADO DE CÂNCER DE PELE, A EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR E À LUZ UV DEVE SER LIMITADA. 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, EQUIMOSES INESPERADAS, SANGRAMENTO OU QUALQUER OUTRA MANIFESTAÇÃO DA DEPRESSÃO DA MEDULA ÓSSEA. NA OCORRÊNCIA DE NEUTROPENIA, MENOS DE 1000 CÉLULAS/mL, DEVE-SE REDUZIR A POSOLOGIA OU SUSPENDER O USO DE MICOFENOLATO. PACIENTES EM TRATAMENTO COM MICOFENOLATO MOFETIL DEVEM REALIZAR HEMOGRAMA COMPLETO SEMANALMENTE DURANTE O PRIMEIRO MÊS, QUINZENALMENTE NO SEGUNDO E TERCEIRO MESES, E POSTERIORMENTE MENSALMENTE AO LONGO DO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO. COMO MICOFENOLATO MOFETIL ESTÁ ASSOCIADO COM AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS DO SISTEMA DIGESTIVO, INCLUINDO CASOS POUCO FREQUENTES DE ULCERAÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL, HEMORRAGIA E PERFURAÇÃO, ELE DEVE SER ADMINISTRADO COM CUIDADO EM PACIENTES COM DOENÇAS ATIVAS DO SISTEMA DIGESTIVO. EM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO RENAL DEVE-SE AVALIAR O RISCO/BENEFÍCIO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DO MICOFENOLATO MOFETIL, APESAR DE NÃO EXISTIREM ESTUDOS ADEQUADOS E BEM CONTROLADOS, MICOFENOLATO MOFETIL DEVE SER USADO EM MULHERES GRÁVIDAS SOMENTE SE OS BENEFÍCIOS SUPERARIEM OS RISCOS POTENCIAIS PARA O FETO. NÃO SE RECOMENDA INICIAR A TERAPIA COM MICOFENOLATO MOFETIL ATÉ QUE SE OBTENHA CONFIRMAÇÃO DE TESTE NEGATIVO DE GRAVIDEZ. CONTRACEPÇÃO EFETIVA DEVE SER REALIZADA ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM MICOFENOLATO MOFETIL, DURANTE O TRATAMENTO E ATÉ 6 SEMANAS APÓS O TÉRMINO DO USO DE MICOFENOLATO MOFETIL. VISTO QUE MUITAS DROGAS SÃO EXCRETADAS NO LEITE MATERNO E DEVIDO AO RISCO POTENCIAL DE REAÇÃO ADVERSA PELO MICOFENOLATO MOFETIL EM CRIANÇAS NA FASE DE AMAMENTAÇÃO, DEVE-SE DECIDIR PELA DESCONTINUAÇÃO DA AMAMENTAÇÃO OU DA MEDICAÇÃO, LEVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO A IMPORTÂNCIA DA DROGA PARA A MÃE. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O USO CONCOMITANTE DE OUTROS IMUNOMODULADORES (GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA, AZATIOPRINA, CLORAMBUCILA, CORTICOSTEROIDES, GLICORTICÓIDES, CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, MERCAPTOPURINA, MURONOMAB-CD3) AUMENTA O DESENVOLVIMENTO DE LINFOMAS E DE OUTRAS DOENÇAS MALIGNAS EPIDÊRMICAS OU AUMENTA A SUSCEPTIBILIDADE DE INFECÇÕES. A ABSORÇÃO DE MICOFENOLATO MOFETIL FOI DIMINUÍDA QUANDO ADMINISTRADO COM ANTIÁCIDO. MICOFENOLATO MOFETIL PODE AFETAR ADVERSAMENTE A EFICÁCIA DO CONTRACEPTIVO ORAL. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: A dose inicial recomendada é de 1 g duas vezes ao dia nas 72 horas após a cirurgia de transplante, associado com ciclosporina e corticosteróides. Para o tratamento da rejeição refratária a dose de 1,5 g administrada duas vezes ao dia foi usada, em estudos clínicos, para o tratamento inicial e como dose de manutenção. Em pacientes com disfunção renal crônica grave (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m2) fora do período imediatamente após o transplante, doses maiores que 1 g administradas duas vezes ao dia devem ser evitadas. Esses pacientes devem também ser cuidadosamente observados. Não se faz necessário ajuste de dose em pacientes com retardo da função do órgão transplantado. SUPERDOSAGEM: Não se tem experiência com superdosagem de MICOFENOLATO MOFETIL em humanos. O MPA não pode ser removido por hemodiálise. Entretanto, em concentrações plasmáticas elevadas (> 100 ugml) pequenas porções de MPAG são removidas. Os sequestrantes do ácido bile, tal como a colestiramina, podem remover o MPA aumentando a excreção da droga. Reg. M.S. Nº: 1.3764.0083.001-3 - Informações adicionais disponíveis à classe médica mediante solicitação ao Dpto. Médico da Cellofarm. Medicamento de venda sob prescrição médica.

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

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.2, p. 509-552, abr/jun 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'Avila - 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. Soulillou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins (Berlin/Alemanha)
T. B. Strom (Boston-USA)

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

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

Diretorias Anteriores

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

ISSN 1678-3387

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.9, n.2, p. 509-552, abr/jun 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
Virgin and child with Saints Catherine of Alexandria and Thomas, Lorenzo Lotto (1480-1556) Italy

Tiragem
2800 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.

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.2, p. 509-552, abr/jun 2006

SUMÁRIO

EDITORIAL

Transplante de fígado – Angústia da espera ao sucesso pós-operatório 515
Ben-Hur Ferraz-Neto

ARTIGOS ORIGINAIS

Hypertension, metabolic derangmentes and renal dysfunction in renal transplant patients under use of cyclosporine of tacrolimus 517
Luiz Estevam Ianhez e David José de Barros Machado

Fatores associados à mortalidade precoce em lista de espera de transplante hepático 522
Ivelise Regina Canito Brasil, José Huygens Parente Garcia, Cyntia Ferreira Gomes Viana, Tarciso Daniel Santos Rocha, João Batista Marinho Vasconcelos, Paulo Ewerton Garcia Costa, Gustavo Rego Coelho, Dirk Scherren, Fernanda Paula Cavalcante, Clébia Azevedo de Lima, Lêda Fátima Rocha Miranda, Flávia Amanso Campos e Marineuza Monteiro Silva Lucena

Caracterização da amostra de pacientes atendidos na Unidade de Transplante renal da Div. de Clin. Urológica do HCFMUSP, no período de dois meses 525
Dnyelle Souza Silva e Luiz Estevam Ianhez

Prevalência de tumores "de novo" em receptores de transplante de fígado 532
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, Marilia Iracema Leonardi, Ricardo Hoelz de Oliveira Barros, Jazon Romilson Almeida e Luiz Sergio Leonardi

ARTIGO REVISÃO

Regeneração hepática: o mito de Prometeu revisado 535
José Luiz de Godoy, Jorge Eduardo Fouto Matias e Júlio Cezar Uilli Coelho

RELATO DE CASO

Avaliação do uso de substituto de pele composto no tratamento de úlceras de estase venosa: um estudo piloto 540
Paula Dadalti-Granja, Marco Aurélio Leiros, Bernardo M. O. Pascalleri, Renata Brum Martucci, Radovan Borojevic, Talita Franco, Marcia Ramos-e-Silva e Christina Maeda Takyia3

Nocardiosis and kidney transplantation – case report in a recently transplanted patient 544
Gustavo Navarro Betônico, Emerson Nunes Costa, Clayton Santos Souza, Kênio Dias Botelho, Hélio Teixeira, Henrique Vieira Lima e Marcus Vinícius de Pádua Netto

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 548

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.2, p. 509-552, abr/jun 2006

EDITORIAL

Transplante de fígado – Angústia da espera ao sucesso pós-operatório

Desde a implantação do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), o Brasil se transformou em exemplo de organização nesta área, no que se refere aos princípios que norteiam o Sistema Único de Saúde – SUS -, a equidade, a integralidade e a universalidade. Atualmente, a transparência do sistema na alocação de órgãos e a "administração da fila", demonstram a maturidade atingida pela comunidade transplantadora e agências reguladoras.

Paradoxalmente, a oferta de enxertos de doadores falecidos para o sistema parece ter estagnado ou mesmo regredido, muitas vezes não se identificando perspectivas reais de melhora, talvez reflexo direto do atendimento da saúde em serviços de emergência do País.

Especificamente ao transplante de fígado, esta desproporção entre número de candidatos e de transplantes se acentua, uma vez que a indicação desta alternativa terapêutica vem sendo ampliada e assim, se tornou vítima de seu próprio sucesso. Podemos observar na literatura índices altos de sobrevivência após o transplante de fígado, superiores a 80% em cinco anos, levando a análises de resultados a longo prazo, incluindo o aparecimento de doenças crônicas. Como exemplo, em nosso meio, saltamos de 215 transplantes de fígado com enxertos de doadores falecidos em 1997 para 815 em 2006. Mesmo assim, face à demanda necessária, acreditamos que a mortalidade em lista de espera ainda se encontre em patamares elevados e preocupantes. Algumas alternativas à escassez de enxertos hepáticos vêm sendo utilizadas, entre elas a modalidade do transplante intervivos, e fígados divididos (split-liver), todavia incapazes de equilibrar esta equação.

Tradicionalmente, os trabalhos publicados que descrevem casuísticas de serviços de transplante, mencionam seus números de cirurgias e seus índices de sobrevivência ou complicações, esquecendo, rotineiramente, aqueles indivíduos que padeceram em listas de espera e que não obtiveram a chance de concorrer a tais períodos pós-operatórios, falecendo por falta de doadores.

Nesta edição do JBT, além de encontrarmos um artigo de Godoy e cols. fazendo referência ao "mito de Prometeu" e, instigando o leitor a imaginar algumas das possibilidades atuais e futuras do mecanismo da regeneração hepática como benefício aos pacientes em lista de espera, podemos encontrar a descrição, mesmo que incipiente, de Boin e cols. sobre o aparecimento de neoplasias "de novo" neste grupo de transplantados. Isto demonstra a visão de longevidade dos pacientes submetidos ao transplante de fígado, bem como a problemática envolvida aos pacientes que aguardam pelo procedimento.

De forma mais evidente de que estas preocupações têm sua importância destacada, podemos dividir com Brasil e cols. a angústia na perda de 101 pacientes em lista de espera no Ceará, nos últimos dois anos; metade do tempo que levaram para realizar 154 transplantes em 143 pacientes. Mais evidente ainda é a análise dos 46 pacientes deste grupo de 101 que não ultrapassaram 180 dias de vida em lista de espera, com média de 48 anos de idade no momento de suas mortes. A preocupação clara e legítima dos autores se refere à incapacidade de se encontrar uma metodologia perfeita para se definir a quem e quando destinar o enxerto disponível, mostrando e discutindo prováveis distorções do método do MELD (model for end-stage liver disease).

Neste momento, sabemos que a distribuição dos enxertos hepáticos mediante o critério exclusivamente cronológico de inclusão em lista teve sua importância, transformando-se, de forma clara, em regra injustiça, substituído então, pelo MELD, que aloca o enxerto para o paciente mais grave, com base em fórmula logarítmica e objetiva. Discute-se ainda a influência do critério MELD sobre a mortalidade em lista de espera, que deveria diminuir, bem como a possível piora dos resultados de sobrevivência (pela gravidade dos casos), embora a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo disponibilize dados que demonstram o contrário. Vale aproveitar este editorial para lembrá-los de que o MELD não é a solução definitiva, mas sim uma evolução no critério de alocação de enxertos hepáticos para transplante de fígado. Todavia, se as autoridades responsáveis pela transplantação brasileira não voltarem seus olhos para a melhoria nos índices de notificação, doação e captação de órgãos, poderemos implementar o mais moderno dos métodos de distribuição de enxertos que o mundo desenvolvido nos ensinar, mas continuaremos convivendo com a tristeza de ver, embaixo dos nossos olhos, morrerem pessoas com chance real de sobrevivência, lembrando o ditado que diz: "quando falta pão, todos gritam e ninguém tem razão".

Ben-Hur Ferraz-Neto
Editor convidado
Coordenador do Programa de Transplante de Órgãos do Hospital Israelita Albert Einstein
Professor Titular do Departamento de Cirurgia da PUC-SP

HYPERTENSION, METABOLIC DERANGEMENTS AND RENAL DYSFUNCTION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS USING CYCLOSPORINE OR TACROLIMUS

Alterações metabólicas, hipertensão arterial e função renal em transplantados renais com o uso de Tacrolimo ou Ciclosporina

Luiz Estevam Ianhez, David José de Barros Machado

ABSTRACT

Purpose: To assess metabolical and hypertension adverse events and renal function outcomes in patients with renal transplant receiving neoral cyclosporin or tacrolimus in an outpatient service in Brazil. **Methods:** All consecutive patients with renal transplant performed at Hospital Alemão Oswaldo Cruz between March 2000 and December 2003 were enrolled. Patients were divided in groups I with 24 patients taking tacrolimus and II with 23 patients taking neoral cyclosporin. It was compared their metabolical and hypertension adverse events and renal function outcomes. **Results:** Both groups presented comparable outcomes at baseline related to age, gender, race, end-stage renal disease and weight. Serum total cholesterol (186.6 ± 42 x 244.1 ± 48.1 p= 0.002; mg/dl), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (98.01 ± 23.3 x 153.2 ± 41.5 p= 0.011; mg/dl) and triglyceride (181.2 ± 91.1 x 292.5 ± 258.1 – p= 0.012; mg/dl) were significantly lower in patients receiving tacrolimus than those on cyclosporin. The antihyperlipidaemic medication to control lipid levels required by the cyclosporin group was strongly greater (70 vs 26%, p=0.04). Significantly more patients on cyclosporin than on tacrolimus presented hypertension (60 vs17%, p= 0.009). Post-transplant diabetes mellitus frequency showed no difference between groups (24.1 vs 16.6%). The serum creatinine level at the third month of tacrolimus treated patients was significantly lower than the cyclosporin treated patients (1.15 0.21 vs 1.40 0.38; p=0,009). **Conclusion:** Patients receiving maintenance immunosuppression with tacrolimus as opposed to ciclosporin present better renal function and reduced cardiovascular risk factors.

Keywords: Cyclosporine, Tacrolimus, Dyslipidaemias, Hypertension, Diabetes Mellitus.

INTRODUCTION

Tacrolimus is the last calcineurin inhibitor approved for clinical use to prevent acute rejection against renal allograft. Comparison studies of calcineurin inhibitors as cornerstone immunosuppressants in renal transplantation have demonstrated that tacrolimus consistently reduces acute rejection rates and, in some studies, it also improves long-term renal outcome compared to cyclosporin A (CsA).

Also, it has shown to be superior to cyclosporin with lesser nephrotoxicity, lesser cardiovascular adverse events (less hypertensive effect and less hypercholesterolaemia) although it increases the risk of post-transplant diabetes mellitus (PTDM).[1, 2, 3, 4]

The two leading causes for the late renal allograft loss are chronic allograft nephropathy and death with a functioning graft4, which are determined by previously enlisted factors, including acute and chronic rejection, renal function and cardiovascular risk factors. Therefore, the use of tacrolimo can extend renal survival. [2, 3, 4]

Our purpose was to evaluate metabolical and hypertension adverse events and renal function outcomes in patients with renal transplant receiving neoral cyclosporin or tacrolimus in an outpatient service in Brazil.

Instituição:
Serviço de Transplante Renal do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo – SP

Correspondência:
Luiz Estevam Ianhez
Rua João Julião, 331
CEP 01323-903 – São Paulo – SP – Brasil
Fone: (11) 3549-0000
E-mail: leianhez@aol.com

Recebido em: 24.01.2006 Aceito em: 20.04.2006

METHODS

All consecutive renal transplant patients followed in an outpatient service by the main author were enrolled. The renal transplantations were performed at Hospital Alemão Oswaldo Cruz between March 2000 and December 2003. Patients were divided in two groups, according to the imunossupressor: groups: I, 24 patients taking tacrolimus, and II, 23 patients taking neoral cyclosporin.

It was an open-label, prospective, parallel-group study designed to evaluate either tacrolimus (Prograf®) or cyclosporin-ME immunosuppressive therapy. Patients received adjunctive medication consisting of mycophenolate mofetil (MMF; CellCept®) and corticosteroids.

Therapy with calcineurin inhibitors started orally 5 days before transplantation with live donor and immediately before transplantation with deceased donor. The initial dose of tacrolimus was 0.2 mg/kg twice/day with subsequent dosage adjustments performed to achieve whole-blood trough levels of 10–15 ng/ml in the first month, and 5-10 ng/ml thereafter. Neoral cyclosporin was administered at an initial daily dose of 8 mg/kg in two divided doses adjusted to maintain whole-blood trough levels between 250 and 350 ng/ml, and 2-hour level at about 1400 ng/ml in the first month, and whole-blood trough levels between 150 and 200 ng/ml and 2-hour level between 800 and 1200 ng/ml thereafter. Trough blood concentrations were measured by IMx Tacrolimo II assay for tacrolimus and monoclonal antibody assay for cyclosporin.

MMF was administered at an initial dose of 2g/day, and azathioprine was given at an initial dose of 2 mg/kg, with subsequent dosage adjustments based on tolerability and adverse effects.

Metilprednisolone (500 mg) was intravenously given immediately before transplantation, and prednisone started at 1 mg/kg in the 2nd postoperative day and tapered until 0.1mg/kg at the end of the second month.

In the third month after transplantation, the total serum cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol; triglyceride and homocysteine levels were recorded. Patients were weekly evaluated in the first two post-transplantation months, with creatinine and calcineurin inhibitor serum levels measured the day before the medical visit. Glucose and urinalysis were done every two-weeks or as necessary. Arterial pressure and weight were recorded in all medical visits.

The study was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

[Chi]2 and Fisher's exact tests were used to compare categorical variables. The Mann–Whitney U-test and "t test" were used to compare continuous variables. For all statistical tests, P-values of <0.05 were considered statistically significant. Mean values are given with SDs.

RESULTS

Both groups were comparable at the baseline as to age, gender, race, end-stage renal disease, and weight. Demographic data are summarized in Table I.

By the third month, patients enrolled had immunosupressive regimen compared the donor type. It was found no differences between both groups' doses data (Table II), except as to the MMF doses which were smaller in group I.

Table I: *Demographic data*

		Group I Tacrolimus	Group II Neoral Cyclosporine	p
n		24	23	
Age (years)		41.8 ±14.3	49.6 ±10.2	NS
Gender	M	16	20	NS
	F	8	3	
Race	White	21	22	NS
	Yellow	1	1	
	Afro Brazilian	2	0	
End-stage renal disease	BHN	3	7	NS
	DM	3	5	
	ADPKD	7	4	
	CGn	7	4	
	ESRDu	4	3	
Weigh (Kg)		71.1 ±15.5	79.1 ±11.4	NS

BHN *- begin hypertensive nephrosclerosis;* ***DM*** *- diabetes mellitus nephropathy;* ***ADPKD*** *- autosomal dominant polycystic kidney disease;* ***CGn*** *- Chronic glomerolophritis;* ***ESRDue*** *- end-stage renal disease of unknown etiology.*

Table II- *Immunosupressive regimen by the donor type and differences between the two groups doses data.*

		Group I	Group II	p
Donor	UD	15	14	NS
	RD	7	8	
	DD	2	1	
Drugs	AZA	5	10	NS
	MMF	19	11	
	without AZA or MMF	0	2	
Doses	Prednisone mg/kg	0.11	0.11	NS
	MMF mg/kg	19.2 ± 4.9	21.9 ± 4.2	0,04
	AZA mg/kg	1.7 ± 0.29	1.7 ± 0.5	NS

UD *- Unrealated donor;* ***RD*** *- Related donor;* ***DD*** *- Deceased donor;* ***AZA*** *- Azathioprine;* ***MMF*** *- Mycophenolate Mofetil.*

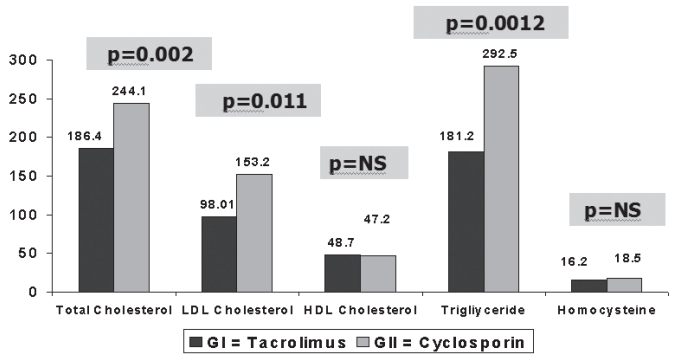
Mean doses and whole-blood trough levels of tacrolimus and cyclosporin at third month are shown in Table III. No patients required any change in their immunosuppressive therapy.

***Table III -** Mean doses and whole-blood trough levels of tacrolimus and cyclosporin*

	Tacrolimus	Neoral Cyclosporin
Doses (mg/kg)	0.10 ± 0.05	3.02 ± 0.56
Range (mg/dl)	0.03 – 0.17	1.8 – 4.0
Serum Levell (ng/ml)	7.5 ± 2.7	173.7 ± 25.4
Range (ng/ml)	3 - 11	94 - 264

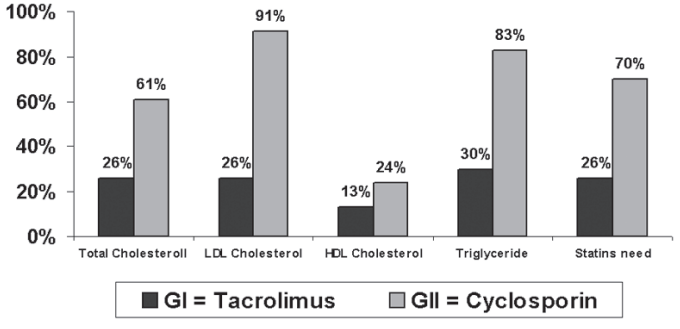
Serum lipid levels and homocysteinaemia are presented in Figure I. Total serum cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglyceride were significantly lower in patients receiving tacrolimus than those on cyclosporin. There were no differences in HDL cholesterol levels between groups.

***Figure I -** Serum lipid levels and homocysteinaemia. Serum total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglyceride were significantly lower in patients receiving tacrolimus than those on cyclosporin.*



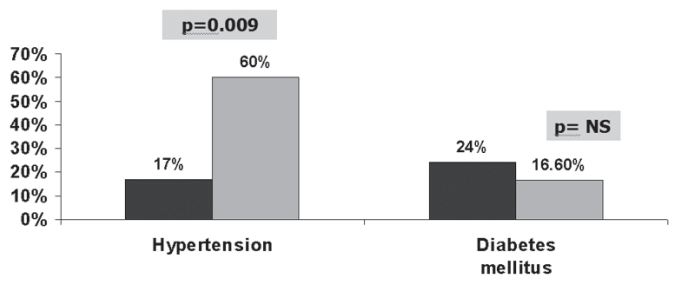
Frequency of patients with lipid disturbances as to III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia categorized as total serum cholesterol > 200 mg/dl, LDL cholesterol > 100 mg/dl, HDL cholesterol < 40 mg/dl and triglyceride > 150 mg/dl are presented in Figure II. Fewer than 1/3 of tacrolimus treated patients and greater than 2/3 of cyclosporin treated patients had lipid disturbances and the antihyperlipidaemic medication to control lipid levels required by the cyclosporin group was strongly greater.

***Figure II -** Frequency of patients with lipid disturbances according to the III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Data are categorized as serum total cholesterol > 200 mg/dl, LDL cholesterol > 100 mg/dl, HDL cholesterol < 40 mg/dl e triglyceride > 150 mg/dl.*



Frequency of patients presenting hypertension and post-transplant diabetes mellitus are shown in Figure III. Significantly more patients on cyclosporin than on tacrolimus presented hypertension.

***Figure III -** Frequency of patients presenting hypertension and post-transplant diabetes mellitus.*



The serum creatinine level at the third month of tacrolimus patients was significantly lower than the cyclosporin patients (1.15±0.21 vs 1.40±0.38; p=0,009). Allograft rejection incidence was not different between groups (20%); there was no early graft loss. All PTDM cases were treated with oral hypoglycemic drugs; there were no need of using insulin. Post-transplant diabetes mellitus in tacrolimus patients were diagnosed in 4 patients in the first month and in 1 patient at the 2nd month. Patients on cyclosporin presented PTDM at the 1st, 3rd, 15th and 36th month. Two PTDM cases on tacrolimus were transient.

DISCUSSION

Data from multicentric and from the author's studies had already proved that tacrolimus is more efficient than cyclosporin to reduce rejection crises and in preservating the renal function1-3. In this study, although enrolling a small number of patients followed by the main author, it was confirmed other advantages of tacrolimus previously reported in the international literature[4-7].

Attaining long-term graft survival and optimal patient health are ultimate clinical goals in renal transplantation. Many factors have negative impact on long term transplant outcomes, including graft rejection, renal dysfunction and increased cardiovascular burden. Glucose metabolism disturbance, also a cardiovascular risk factor, influences the morbidity and mortality. As such, careful consideration on the immunosuppressive strategy and its impact on these factors is critical to optimize outcomes.

Significant improvements in short-term graft survival have been attained over the last decade, in part due to more effective immunosuppressive regimens with the induction therapy and the newer maintenance drugs, such as the calcineurin inhibitor tacrolimus, but also as a result of a better understanding of monitoring drug levels and risk factors that impact graft survival. Acute rejection incidence is reducing, and chronic allograft nephropathy and death with a functioning graft are the two leading causes of late renal allograft loss.[5, 8, 9]

As we are engrafting older patients, cardiovascular disturbances seems to be the most important cause of the late renal allograft loss or death with a functioning renal allograft. So, it must be selected drugs with lesser cardiovascular and metabolic adverse events to reduce the cardiovascular burden and enhance patient survival.

Hyperlipidaemia, hypertension, advanced age, compromised renal function are known factors that intervene to the renal transplant patients' survival10. In the present Brazilian study, it was clearly shown that the interference of tacrolimus in the lipid metabolism of renal transplant patients were lower than the cyclosporin's, as the serum cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides levels had been significantly lower in patients receiving tacrolimus. Nevertheless, the percentage of patients with tacrolimus that needed statins was significantly lower than that of cyclosporin treated patients.

A Dutch crossover study evaluating 17 renal transplant patients with more than one year follow-up to which the neoral cyclosporin was substituted by tacrolimus in the 0.2 mg/kg dose per day per 4 weeks and repeated measurements of serum cholesterol level, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides were done at the beggining of tacrolimus, after 4 weeks on tacrolimus and after 4 weeks on a new use of the same dose of cyclosporin, showed that during the use of tacrolimus there was a significant reduction in the cholesterol and LDL cholesterol levels[5].

The lower levels of lipids and minor need of statins in patients receiving tacrolimus bring in consequences lower cardiovascular risk and lesser cost for the maintenance of the patients.

Notorious is the maleficent influence of the arterial hypertension in renal transplant patient and allograft survival[11].

We found that only 17% of patients on tacrolimus had hypertension against 60% receiving cyclosporin certifies the lower hypertensive effect of tacrolimus compared to cyclosporin. Such data was well-demonstrated in the Dutch study by ambulatory blood pressure monitoring, in which steady patients on cyclosporin moved to tacrolimus.[5]

The most important metabolic derangement imputed to tacrolimus is the higher incidence of diabetes mellitus. PTDM etiology is diverse. For better understand the PTDM causes, a review of the subject 12 is suggested as it is out of the scope of this article. Briefly, attention should be paid to the age, race, history of diabetes, index of corporal mass, dose of corticosteroids, use of high doses of metylprednisolone, cytomegalovirus infection, cyclosporin and tacrolimus use.

Surprisingly, PTDM developed in 16.6% of patients on cyclosporin and in 24% of patients under tacrolimus in our casuistic. Many U.S. and European centers reported the incidence of PTDM in renal transplant patients which ranged from 4.8% to 9.8% using cyclosporin and from 6.5 to 18.5% using tacrolimus[13, 14, 15, 16]. It must be observed that the tacrolimus levels we used were lower than previously considered the normal range for clinical use minimizing the risk.

It was shown data on the beginning of the PTDM comparable to the literature: tacrolimus treated patients' PTDM occured soon after the transplant (2.1months) unlike the beginning of the PTDM for cyclosporin treated, which was later (27.0 months) in the Romagnoli et al. study16. Our patients under tacrolimus developed PTDM in the first 2 months of therapy, and patients using cyclosporin presented PTDM more often after the third month.

As to the glucose metabolism, the only significant difference between patients receiving tacrolimus and those receiving cyclosporin is related to the pancreatic secretion capacity at the 3rd after-transplantation week, when the increment of C-peptide secretion is 57% lower, and the increment of insulin secretion is 48% lower in patients receiving tacrolimus. In both groups, from week 3 to month 6, there was a tendency toward an increasing insulin sensitivity index, despite a significant increase in fasting glucose and insulin resistance calculated by homeostasis model assessment. After month 6, there were no significant changes in any of the parameters of the glucose metabolism, indicating that long-term use of either tacrolimus or cyclosporin does not cause chronic, cumulative pancreatic toxicity[14]. Curiously, the incidence of PTDM seems to be higher in hepatits C patients receiving tacrolimus[13, 17]. So far, it can be concluded that the diabetogenic effect of tacrolimus is not of great concern, and it can be managed by reducing the dose of tacrolimus, early corticosteroid withdrawal and avoiding it in hepatits C patients[18].

Hyperhomocysteinaemia was not seen under the use of tacrolimus compared to cycloprin, as previously reported[19, 20].

The lower serum creatinine levels at the third month observed in patients receiving tacrolimus compared to cyclosporin with the same doses of azathioprine, MMF and prednisone, suggest that tacrolimus is a better imunossupressor to prevent subclinial acute rejection and is also less nephrotoxic[21, 22].

CONCLUSION

Tacrolimus is the cornerstone immunosuppressant of choice for renal transplantation. Patients receiving maintenance immunosuppression with tacrolimus as opposed to ciclosporin have better renal function and reduced cardiovascular risk factors. Together, these findings may ge translated to improved long-term transplant outcomes with tacrolimus, as already g documented by record of analysis.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os eventos metabólicos adversos de hipertensão arterial e o resultado da função renal de pacientes transplantados renais recebendo ciclosporina neoral ou tacrolimo em um serviço ambulatorial no Brasil. **Métodos:** Todos pacientes consecutivos com transplante renal realizado no Hospital Alemão Oswaldo Cruz entre março/2000 e dezembro/2003 foram englobados neste estudo. Dividimos os pacientes em grupos I (24 pacientes tomando tacrolimo) e II (23 pacientes tomando ciclosporina neoral). Comparamos os eventos metabólicos adversos de hipertensão arterial e o resultado da função renal. **Resultados:** Os dois grupos eram comparáveis no início do estudo referente a idade, sexo, raça, doença renal primária e peso. Os níveis de colesterol total (186,6±42 x 244,1±48,1 p= 0,002; mg/dl), LDL (98,01±23,3 x 153,2±41,5 p= 0,011; mg/dl) e triglicérides (181,2±91,1 x 292,5±258,1 – p= 0,012; mg/dl) foram significativamente menores no grupo tacrolimo do que no grupo ciclosporina. A necessidade do uso de hipolipemiantes foi maior no grupo da ciclosporina (70 vs 26%, p=0,04). Mais pacientes usando ciclosporina apresentaram hipertensão arterial (60 vs17%, p= 0,009). A freqüência de diabetes mellitus não foi diferente entre os dois grupos (24,1 vs 16,6%). O nível sérico de creatinina no terceiro

mês nos pacientes usando tacrolimo foi significativamente menor do que em pacientes tomando ciclosporina (1,15 vs 1,4 - p=0,009; mg/dl). **Conclusão:** Pacientes recebendo imunossupressão de manutenção com tacrolimo, comparados com os que usam ciclosporina têm melhor função renal e menos fatores de risco cardiovascular.

Descritores: Ciclosporina, Tacrolimo, Dislipidemias, Hipertensão, Diabetes Mellitus.

REFERENCES

1. Ianhez LE. Tacrolimo: agente imunossupressor primário no transplante renal. Prática Hospitalar. 2002;24:19-23.
2. Margreiter R. For the European tacrolimus vs ciclosporin microemulsion renal transplantation study group – Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. Lancet. 2002;359:741-6.
3. Vicenti F, Jensik SC, Filo RS, et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. Transplantation. 2002;73:775-82.
4. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med. 2002;346:580–90.
5. Ligtenberg G; Hené RJ; Blankestijn PJ, et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: Cyclosporin A versus tacrolimus. J Am Soc Nephrol. 2001;12:368-73.
6. Hricik DE. – Hyperlipidemia in renal transplant recipients. Cardiovascular disease after renal transplantation. Graft. 2000;3:177-84.
7. Danovitch GM. Immunosuppressant-induced metabolic toxicities Transplantation Reviews. 2000;14(2);65-81.
8. Ojo AO, Hanson JA, Wolf RA, et al. Long term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int. 2000;57:307-13.
9. Jardine A. Assessing cardiovascular risk profile of immunosuppressive agents. Transplantation. 2001;72:SS81-7.
10. Ianhez LE. Transplante renal seguimento a longo prazo. In: Lemos Editorial. Nefropatia crônica do enxerto e imunossupressão. São Paulo. 2002. p. 131.
11. Ianhez LE. Transplante renal seguimento a longo prazo. In: Lemos Editorial. Hipertensão arterial. São Paulo. 2002. p. 69.
12. Ianhez LE. Transplante renal seguimento a longo prazo. In: Lemos Editorial. Alterações metabólicas no pó-transplante renal. São Paulo. 2002. p. 33.
13. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. J Am Soc Nephrol. 2002;13:1374-80,.
14. Van Duijnhoven, EM, Christiaans MHL, Boots JMM, et al. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. J Am Soc Nephrol. 2002;13:213-20,
15. Gonwa T, Mendez R, Yang HC, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with Sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months. Transplantation. 2003;75:1213-20,.
16. Romagnoli J, Citterio F, Violi P, et al. Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. Transplant International. 2005;18(3): 309–12.
17. Baid S, Tolkoff-Rubin, N Farrel, ML, et al. Tacrolimus-associated posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients: role of hepatitis C infection. Transplantation Proceedings. 2002;34:1771-3.
18. Backman LA. Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimo. Nephol Dial Transplant. 2004 Dec;19 Suppl 6:vi13-vi16.
19. Machado DJB, et al. Hyperhomocyst (e) inemia in chronic stable renal transplant patients. Rev Hosp Clín Fac Med S. Paulo. 2000;55:161-8.
20. Krmar RT, Ferraris JR, Ramirez JA, et al. Hyperhomocysteinemia in stable pediatric, adolescents, and young adult renal transplant recipients. Transplantation. 2001;71:1748-51.
21. Moresco F, Seeon D, Carre RA, M Gil-Vernet S, Cruzado JM; Huejo MRS et al. Base line imunossupression is associated with histological findings in early protocol biopsies. Transplantation. 2004;78:1064-8
22. Pascual J, Marcen R, Ortuño J. Renal function: Defining long-term success. Nephrol Dial Transplant. 2004 Dec;19 Suppl 6:vi3-vi7.

FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE PRECOCE EM LISTA DE ESPERA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM PONTUAÇÃO MELD BAIXA

Associated factors to the early death while on waiting list for liver transplantation in patients with low MELD score

Ivelise Regina Canito Brasil, José Huygens Parente Garcia, Cyntia Ferreira Gomes Viana, Tarciso Daniel Santos Rocha, João Batista Marinho Vasconcelos, Paulo Ewerton Garcia Costa, Gustavo Rego Coelho, Dirk Scherren, Fernanda Paula Cavalcante, Clébia Azevedo de Lima, Lêda Fátima Rocha Miranda, Flávia Amanso Campos, Marineuza Monteiro Silva Lucena

RESUMO

Introdução: O número de óbitos em lista de espera de transplante hepático é bastante elevado. No Brasil, foram realizados apenas 5,63 transplantes hepáticos/milhão de habitantes em 2005. Com a recente implantação no Brasil do critério de gravidade através do MELD, espera-se que haja redução da mortalidade em fila de espera. **Objetivo:** Analisar a relação entre os valores do MELD e a presença de hiponatremia ou ascite refratária no momento da inclusão em lista, dos pacientes que apresentaram óbito precoce em lista de espera para transplante hepático. **Método:** Análise de 46 prontuários de pacientes que faleceram em até seis meses em lista de espera para transplante hepático. Foram estudados idade, sexo, classificação MELD no momento da inclusão em lista, sódio sérico, presença de ascite refratária e tempo em lista até o óbito. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A com pacientes com MELD inicial ≥ 16 e grupo B com MELD inicial < 16. Os dois grupos foram comparados quanto a presença de ascite e/ou hiponatremia. **Resultados:** Tempo médio de três meses até o óbito. O total de pacientes nos grupos A e B foi respectivamente de 31 e 15. No grupo B, 93% dos pacientes apresentavam hiponatremia e/ou ascite. Não houve diferença estatística quanto a presença de hiponatremia e/ou ascite refratária entre grupos. **Conclusão**: A maioria dos pacientes com MELD <16 que evoluíram para óbito precoce em lista apresentou hiponatremia e/ou ascite refratária.

Descritores: Transplante de Fígado; Listas de Espera; Alocação de Recursos/ Métodos; Hiponatremia; Ascite.

INTRODUÇÃO

O primeiro transplante de fígado no estado do Ceará foi realizado em 18 de maio de 2002. Desde então, até janeiro de 2006, o serviço de transplante de fígado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará realizou 154 transplantes com doador falecido, beneficiando um total de 143 pacientes listados primariamente no estado ou oriundos dos diversos serviços credenciados pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT) do Brasil. Atualmente, existem 166 pacientes em lista de espera por um órgão no Ceará. Apesar da realização de um número significativo de transplantes – mais de 50 transplantes/ano – houve nos últimos dois anos 101 óbitos na lista de espera (Tabela 1).

Tabela 1. *Distribuição dos Pacientes do Centro de Transplante de Fígado do Ceará de maio/2002 a janeiro/2006*

PACIENTES	Valor/porcentagem
ÓBITOS EM LISTA	101 (23,45%)
TRANSPLANTADOS	146 (35,4%)
ATUALMENTE EM LISTA	166 (40,1%)
TOTAL DE PACIENTES	**413 (100%)**

Instituição:

Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantidio da Universidade Federal do Ceará

Correspondência:

Dra. Ivelise Regina Canito Brasil

Centro de Transplante de Fígado do Ceará

Rua Cap. Francisco Pedro, 1290 - Rodolfo Teófilo

CEP 60.430-370 - Fortaleza - CE - Brasil

Fone: (85) 3366.8235 / Fax: (85) 3366.8581

E-mail: ivesbrasil@hotmail.com

Recebido em: 01.03.2006 Aceito em: 25.05.2006

Segundo o IBGE, a população do estado do Ceará é de aproximadamente 7.430.611 habitantes.[1] Considerando-se os estados que não possuem serviço de transplante hepático (Rio Grande do Norte, Maranhão e Piauí, além de toda a Região Norte), a população total coberta pelo serviço do estado do Ceará aproxima-se de 30 milhões de habitantes. A necessidade estimada de transplante de fígado apenas para pacientes oriundos do Ceará é de 150 por ano, havendo, portanto, um déficit de 100 transplantes/ano. Esses pacientes estão provavelmente morrendo em lista de espera ou não têm acesso a um serviço especializado.

O número de óbitos em lista de espera em todo o mundo é bastante elevado, e este fato é ainda mais grave no Brasil. Em 2005 foram realizados apenas 5,63 transplantes hepáticos/milhão de habitantes neste país, o que está muito abaixo da necessidade nacional.[2]

No momento de inclusão em lista, o MELD (Model for End-stage Liver Disease) tem se mostrado capaz de prever a mortalidade em três meses para adultos.[3] O sistema de alocação de órgãos por gravidade baseado na escala MELD beneficia pacientes com doença hepática mais avançada, e, provavelmente, diminui a mortalidade em lista de espera. Os EUA adotaram o sistema MELD em fevereiro de 2002, sendo seguido por outros países. Um estudo realizado na Mayo Clinic, em pacientes com doença hepática crônica, mostrou que 412 (12%) pacientes morreram durante os três meses iniciais de seguimento, e que esta mortalidade foi diretamente proporcional ao MELD inicial. Pacientes com MELD inicial inferior a nove apresentaram mortalidade de 1,9% nos três primeiros meses, enquanto aqueles com MELD inicial maior ou igual a 40 apresentaram uma taxa de mortalidade de 71,3%.[4]

A presença de ascite refratária, um conhecido preditor de mortalidade em lista, não é abordada pelo sistema MELD. Esta condição, que está associada a níveis baixos de sódio sérico, tem sido considerada, em alguns serviços, um fator independente de mortalidade em lista. A associação entre sódio sérico inferior a 126 mEq/dl e MELD parece ser superior ao MELD isolado em prever a mortalidade nos primeiros três a seis meses de lista de espera.[5]

O Brasil adotava o critério cronológico para alocação de fígados. Porém, com a recente implantação do critério de gravidade, estima-se que haja redução da mortalidade em fila de espera.

O objetivo deste trabalho é analisar a relação entre o perfil da escala MELD e a presença de hiponatremia ou de ascite intratável no momento da inclusão em lista em pacientes que apresentaram óbito precoce em lista de espera para transplante hepático no estado do Ceará.

MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva de 46 prontuários de pacientes que faleceram precocemente em lista de espera para transplante hepático, entre maio de 2002 e janeiro de 2006. Foram excluídos pacientes com doença colestática, hepatite fulminante e aqueles com dados incompletos no prontuário. Analisaram-se idade, sexo, classificação MELD no momento da inclusão em lista, sódio sérico, presença de ascite refratária e tempo em lista até o óbito de todos os pacientes. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A com pacientes com MELD inicial igual ou superior a 16; Grupo B aqueles com MELD inicial menor que 16. Considerou-se óbito precoce aquele ocorrido nos primeiros seis meses de lista de espera. Ascite refratária foi definida como aquela não responsiva a 400mg de espironolactona associada a até 120mg de furosemida diária durante duas semanas.

RESULTADOS

Um total de 46 pacientes, 34 (73,9%) homens e 12 (26,1%) mulheres, foram estudados. A média de idade por ocasião do óbito foi de 48,4 anos (12-65). O tempo médio entre a inscrição e o óbito foi de três meses (0-6).

O grupo A foi formado por 31 (67,4%) pacientes e o grupo B por 15 (32,6%) pacientes. Ascite refratária foi diagnosticada em sete (22,6%) pacientes no grupo A e em sete (46,7%) no grupo B. Em relação à hiponatremia, os valores foram 15 (48,4%) e sete (46,7%), nos grupos A e B respectivamente. Avaliando-se a presença de ascite e/ou hiponatremia, no grupo A 22 (71%) e no grupo B 14 (93%), os pacientes apresentavam pelo menos uma das duas variáveis. Nenhuma das diferenças entre os grupos apresentou-se como estatisticamente significante ($p > 0,05$). A Tabela 2 resume as principais variáveis analisadas no estudo.

Tabela 2 - *Perfil dos pacientes que foram a óbito precocemente em lista de espera para Transplante Hepático no estado do Ceará.*

PERFIL DOS PACIENTES	Valor / variação
Total de Pacientes	46
Idade Média ao Óbito (anos)	48,4 (12-65)
Masculino/Feminino	34 (73,9%) / 12 (26,1%)
Tempo médio entre a inscrição e o óbito (meses)	3 (0-6)
Presença de ascite refratária	14 (30,43%)
MELD ≥16	31 (67,4%)
Sódio sérico < 135	22 (47,82%)

DISCUSSÃO

A elevada mortalidade de pacientes em lista de espera para transplante hepático é, ainda hoje, uma realidade. No estado do Ceará, em um período de 43 meses, 154 transplantes de fígado foram realizados. Entretanto, no mesmo período, 101 pacientes foram a óbito em lista de espera.

O principal fator limitante do número de transplantes hepáticos realizados no Brasil é, sem dúvida, a escassez de doadores. Uma política nacional efetiva de estímulo à doação de órgãos poderia aumentar consideravelmente o número de doadores e, assim, contribuir adicionalmente para a redução da mortalidade de pacientes em lista de espera.

Têm sido propostas alternativas para diminuir a mortalidade em lista, como a adoção do critério de gravidade através do sistema MELD, que acaba de ser implementado no Brasil. O transplante com doadores vivos também tem sido utilizado como alternativa à falta de doadores falecidos.6

Nesta realidade de escassez de doadores, a adoção do sistema de gravidade através do MELD talvez seja capaz de diminuir a mortalidade em lista. Entretanto, alguns autores analisaram quatro sistemas de gravidade (*Child*, MELD, *Freeman Scale* e *Guardiola*) e concluíram que nenhum deles era capaz de prever

com acurácia o prognóstico dos pacientes em lista de espera.[7]

Alguns estudos consideram o nível sódio sérico menor que 135 mEq/dl um fator independente de mortalidade precoce em lista.[8] Esses estudos sugerem que a adição do nível de sódio sérico ao MELD poderia aumentar o valor preditivo de mortalidade em lista de espera.[5]

Neste estudo, a maioria dos pacientes que evoluíram para óbito precoce apresentavam MELD inicial ≥16. Entretanto, uma parcela significativa de 32,6% dos pacientes apresentava MELD menor que 16, e evoluiu precocemente para óbito.

Esses dados revelaram que em mais de 30% dos casos, o MELD inicial não apontou para um risco de mortalidade precoce, porém ascite e/ou hiponatremia estavam presentes em 93% destes pacientes.

Embora os dados apresentados tenham importância clínica, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos A e B em relação à presença de hiponatremia e/ou ascite refratária. Contudo, em uma casuística maior, é possível que essa diferença venha a se tornar significativa.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a maioria dos pacientes com MELD <16, que evoluíram para óbito precoce em lista, apresentava hiponatremia e/ou ascite refratária.

ABSTRACT

Introduction: Mortality on waiting list for liver transplantation is high around the world. In Brazil, 5.63 liver transplantation/million people were performed along 2005. With the recent implantation in Brazil of the severity according to the MELD score, there might be a reduction in the amount of death on waiting list. **Purpose:** This paper will analize the relationship between MELD score and hyponatremia or refractory ascites upon the registration on waiting list for liver transplantation of patients who died in the first six months of list. **Patients and Methods:** Analysis of 46 records of patients who died in the first 6 months on waiting list for liver transplantation was performed. It was assessed the age, gender, initial MELD score, serum sodium, refractory ascites, and time on the list until the death. Patients were divided in 2 groups: group A, patients with initial MELD score ≥ 16, and group B those with initial MELD score <16. Both groups were compared as to the presence of refractory ascites and/or hyponatremia. **Results:** Mean time until death was 3 months. Total amount of patients in group A and B was 31 and 15 respectively. In group B, 93% patients showed either hyponatremia or ascites. There was no statistically significant difference as to the presence of hyponatremia and/or ascites between both groups. **Conclusion:** Most patients with MELD <16 who died in the first 6 moths on the waiting list had hyponatremia and/or refractory ascites.

Keywords: Liver Transplantation, Waiting Lists, Organ Allocation, Hyponatremia, Ascites.

REFERÊNCIAS

1- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística(IBGE): Estados. Disponível em http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ce.

2- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Disponível em http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp#.

3- Watt KD, Menke T, Lyden E, McCashland TM. Mortality while awaiting liver retransplantation: predictability of MELD scores. Liver Transpl. 2005;37(5):2172-3.

4- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.

5- Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology. 2005;41(1):32-9.

6- Russo MW, LaPointe-Rudow D, Kinkhabwala M, Emond J, Brown RS Jr. Impact of adult living donor liver transplantation on waiting time survival in candidates listed for liver transplantation. Am J Transpl. 2004;4(3):427-31.

7- Llado L, Figueras J, Memba R, Xiol X, Baliellas C, Vazquez S, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? Liver Transpl. 2002;8(9):795-8.

8- Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology. 2004;40(4):802-10.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES ATENDIDOS NA UNIDADE DE TRANSPLANTE RENAL DA DIVISÃO DE CLÍNICA UROLÓGICA DO HCFMUSP NO PERÍODO DE DOIS MESES

Characterization of the sample of patients under care in the Renal Transplant Unit of the Division of Urologic Clinic of HCFMUSP along two months

Dnyelle Souza Silva, Luiz Estevam Ianhez

RESUMO

Objetivo: Caracterização da população atendida na Unidade de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP e delimitação do perfil sócio-demográfico desses pacientes. **Métodos:** aplicação de questionário estruturado a pacientes que permaneceram na enfermaria da Unidade de Transplante Renal no período de dois meses. Análise de porcentagem dos dados obtidos. **Resultados:** A diversidade sócio-demográfica do Estado de São Paulo pareceu coincidir com a da amostra da população atendida pelo Serviço da Unidade de transplante renal. Revelando a complexidade da caracterização desses pacientes muitas vezes oriundos de outros estados e com culturas diferentes. **Conclusão:** Há ainda muito a ser investigado em relação ao atendimento oferecido ao portador de insuficiência renal crônica que busca o transplante renal como tratamento.

Descritores: Doença Crônica, Transplante Renal, Aspectos Psicossociais, Migração.

INTRODUÇÃO

O presente estudo foi realizado na enfermaria da Unidade de Transplante renal da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP, com o objetivo de alcançar uma amostra da população atendida no serviço e caracterizá-la conforme sua situação sócio-demográfica.

Entender de onde vêm e o que fazem esses pacientes pode auxiliar os profissionais a delimitar o serviço oferecido e ampliar perspectivas em relação à demanda da população assistida pela instituição.

O primeiro transplante renal realizado no Brasil aconteceu em 1965, na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.[1]

O transplante renal tem como objetivo possibilitar uma melhor qualidade de vida ao indivíduo com insuficiência renal crônica (ICRT) e aumentar as chances de utilização de uma dieta mais próxima do normal, assim como possibilitar um resgate de perdas e trocas de papéis ocasionados pelo início do tratamento dialítico. O transplante pode ainda promover a reinserção do paciente ao meio social, fazendo com que o perceba como uma cura. Porém, o transplante é um método terapêutico que necessitará de acompanhamento médico e uso de medicamentos imunossupressores enquanto o paciente viver. A percepção do paciente a respeito do transplante é uma questão que aponta para a importância da orientação da equipe de saúde, oferecendo suporte e informações ao paciente durante o tratamento.[1]

Instituição:

Divisão de Psicologia e Unidade de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do HC/FMUSP

Correspondência:

Dnyelle Souza Silva

Avenida Dr.Éneas de Carvalho Aguiar, 255 - 7º andar - sala 706 F

CEP 05403-900 - São Paulo/SP – Brasil

Tel/fax: 55 11 3069-6000

E-mail: yelless@yahoo.com.br

Recebido em: 26.04.2006 Aceito em: 31.05.2006

Atualmente, há um consenso científico a respeito do transplante renal, considerando-o a melhor opção terapêutica para o paciente com insuficiência renal crônica terminal (IRCT) do ponto de vista clínico, social e econômico. O transplante renal é indicado quando a fase terminal da ICRT prevalece, mesmo o paciente estando em hemodiálise ou em fase pré-dialítica.

A Unidade de Transplante Renal (UTR) oferece dois programas de Tx: um com doador vivo (DV) e outro com doador falecido. Os doadores vivos podem pertencer a dois grupos distintos: o de doadores vivos relacionados (DVR) que apresentam laços sanguíneos de parentesco até segundo grau, tais como: pais, irmãos, primos, avós e doadores vivos não-relacionados que apresentam apenas laços afetivos com o receptor (ex: esposa, amigo).

Também pode ocorrer serem pessoas sem nenhum vínculo afetivo com o receptor que se candidata ao programa; estes merecem uma atenção especial durante a avaliação psicológica, com o objetivo de investigar as reais motivações que envolvem o ato de doar.[1]

A Unidade de Transplante renal da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP possui um total de 20 leitos que atendem demandas diversificadas: desde a função prioritária de transplantes de doador-vivo até doador falecido, até enfermidades correlacionadas com o pós-transplante.

OBJETIVOS

Objetivo específico: Caracterização da população atendida na Unidade de Transplante renal da Divisão de Clínica Urológica do HCFMUSP e delimitação do perfil sócio-demográfico desses pacientes.

Objetivo secundário: A partir dos dados obtidos, fazer uma comparação dessa amostra com a realidade populacional de São Paulo a fim de observar se a UTR atende à diversidade populacional do município.

MÉTODO

Foi elaborado um questionário estruturado com perguntas a respeito da idade, sexo, estado civil, grau de escolaridade, naturalidade, residência atual, data de diagnóstico de IRC, tempo de hemodiálise, transplante de doador-vivo ou doador falecido, tratamento fora de domicílio (TFD) ou qualquer auxílio do município, trabalho e fontes de renda (auxílio doença, aposentadoria e isenção de renda). O questionário foi aplicado no período de novembro e dezembro de 2006 por um mesmo profissional da área de Psicologia, sendo realizado um "rapport" antecedente à aplicação. A alta rotatividade de pacientes permitiu atingir 50 pacientes nesse período. O questionário encontra-se em anexo.

RESULTADOS

Foram entrevistados 50 pacientes no leito da enfermaria da UTR, sendo 25 do sexo masculino e 25 do sexo feminino.

A idade variou de 13 a 73 anos, sendo que houve dois (4%) pacientes entre 13-20 anos, dezessete (34%) pacientes de 21-40, trinta e um (62%) pacientes de 41-70. Esses dados revelam que a maior parte da amostra ainda se encontra em idade produtiva, o que nos parece relevante, se pensarmos na capacidade laborativa dos pacientes.

Em relação ao estado civil, foi predominante o número de pacientes que se denominaram casados 26 (52%), seguido de dezoito solteiros (36%), cinco (10%) divorciados e um viúvo (2%).

Com relação à escolaridade, obtivemos maior porcentagem de pacientes com primeiro grau completo ou incompleto, 32 (64%); o restante variou entre 14 (28%) com segundo grau completo ou incompleto, três (6%) com terceiro grau completo e um (2%) analfabeto.

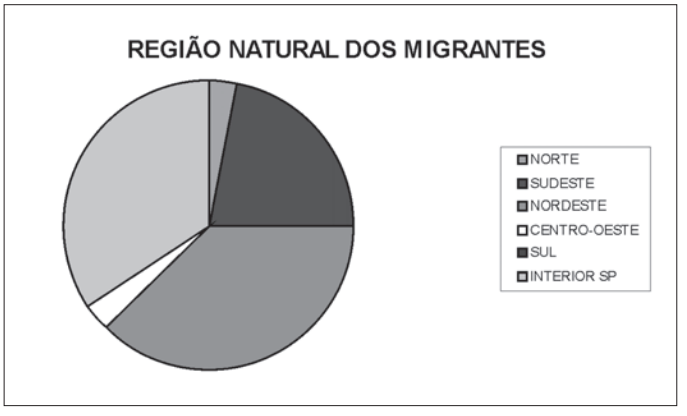
A naturalidade dos pacientes é relevante, pois a maioria dos pacientes atendidos no serviço não é nascida no estado de São Paulo (52%), o restante da amostra é natural do interior ou da capital de São Paulo (48%) (Ver Tabela 1).

Conforme podemos observar na Tabela 1, a maioria dos pacientes da amostra era natural do estado de São Paulo (interior ou capital), no entanto, podemos notar na Figura 1, que a região nordeste houve uma porcentagem significativa na migração para o município de São Paulo.

Tabela 1: *Estado de origem dos pacientes atendidos na enfermaria da Unidade de Transplante Renal no período de novembro e dezembro de 2006.*

Local	N	Porcentagem
SP	13	26%
SP interior	11	22%
RJ	2	4%
MG	5	10%
MS	1	2%
BA	7	14%
PE	3	6%
CE	1	2%
MA	1	2%
PR	1	2%
AM	1	2%
PA	1	2%
Outro país	3	6%
Total	5	

Figura 1: *Dados referentes à amostra de pacientes oriundos das regiões responsáveis pela migração para o município de São Paulo*



Observando o local de residência, podemos notar que a maioria dos pacientes atendidos no serviço reside no estado de São Paulo 41(82%). Porém, apenas 60% deles residem na capital do estado; os outros 32% residem no interior. Dentre os pacientes que residem em outro estado, foi relatado que um mora em Minas Gerais (2%), um no Rio de Janeiro (2%), um no Amazonas (2%) e um em Tocantins (2%) (Figura 2).

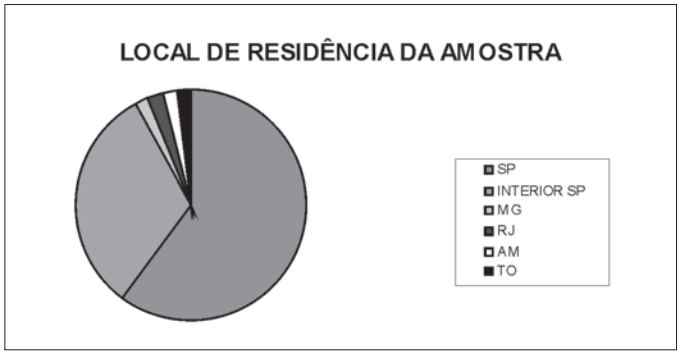
O TFD é um Programa do SUS destinado a pessoas que necessitam de tratamento especializado não disponível na localidade de origem.[2] O paciente é encaminhado pelo médico da Rede Pública onde reside, para um centro de maior recurso, cuja localização seja mais próxima de sua cidade de origem. Geralmente, tem como ponto de referência a capital do Estado.

O TFD era desconhecido pela maioria dos pacientes (90%), havendo apenas cinco pacientes (10%) que se beneficiavam do auxílio para migrarem até o hospital (Tabela 2).

Tabela 2: Situação sócio-econômica da amostra

Amostra	TFD	Trabalho	Renda	Auxílio Doença	Aposentadoria
SIM	5(10%)	16(32%)	37(74%)	11(22%)	15(30%)
NÃO	45(90%)	34(68%)	13(26%)	39(88%)	35(70%)

Figura 2: *Dados referentes ao local de residência da amostra de pacientes atendidos na Unidade de Transplante Renal no período de nov/dez de 2006.*



Com relação ao trabalho, foi interessante observar que apenas dezesseis (32%) pacientes estão inseridos no mercado de trabalho, desenvolvendo atividades formais e informais. Os restantes 34 pacientes não trabalham, atingindo 68% da amostra.

Dados relativos à renda do paciente foram organizados em tópicos: auxílio doença, aposentadoria e sem renda. Apenas 11 pacientes (22%) disseram receber auxílio doença. O restante não possui o auxílio, perfazendo 88% da amostra. A aposentadoria foi subdividida por idade ou por doença. Treze pacientes possuíam aposentadoria devido à doença (26%) e apenas dois haviam se aposentado por idade (10%); o restante dos pacientes (70%) não havia conseguido se aposentar. Porém, 13 (26%) pacientes não possuíam nenhum tipo de renda, o que nos surpreendeu, pelo fato de muitos dizerem desconhecer a possibilidade de receber auxílio ou mesmo não terem conseguido aposentadoria. A realidade sócio-econômica desses pacientes aponta para nível de renda restrito acentuadamente para uma única pessoa da família, responsável pela manutenção das despesas. (Tabela 2).

O diagnóstico de insuficiência renal variou de 2000 a 2005, sendo que quatro (2%) pacientes não recordavam da época do diagnóstico. Grande parte dos pacientes obteve o diagnóstico em anos anteriores a 2000 (52%) e vinte pacientes o receberam entre 2001 e 2005 (40%) (ver Tabela 3).

O tempo de hemodiálise foi diversificado, prevalecendo pacientes com um período de um a cinco anos de tratamento (54%), seguidos de pacientes com seis anos ou mais (26%) e apenas cinco pacientes com até um ano de hemodiálise (10%).

O tipo de transplante predominante nesse período foi o de doador vivo com 28 pacientes transplantados (56%); entre eles, sete (14%) haviam sido transplantados até 2000, dois (4%) entre 2001 a 2005 e 19 (38%) haviam sido transplantados em 2006. Dos pacientes transplantados com doador-cadáver (44%), dois (4%) haviam transplantado até 2000, cinco (10%) entre 2001 a 2005 e 15 (30%) haviam sido transplantados em 2006.

Foi perguntado porque os pacientes vieram transplantar no Hospital das Clínicas, e 26 pacientes (52%) responderam que vieram por indicação do centro de diálise, oito (16%) pacientes relataram não haver serviço de transplante no estado ou cidade onde residem, cinco (10%) pacientes disseram que já estavam

Tabela 3: *Dados da doença*

IRC	N(%)	Tempo de HD	N(%)
Até 2000	26 (52%)	**0 a 1 ano**	5(10%)
2001 a 2005	20(40%)	**1 a 5 anos**	27(54%)
Não responderam	4 (8%)	**6 anos**	13(26%)
		Não soube dizer	5(10%)
Total	50	**Total**	50

Tabela 4: *Dados comparativos entre a amostra da Unidade de Transplante Renal e da Seade com relação aos migrantes*

Migrantes	Nº/ UTR	SEADE (%)
SP interior	11 (22%)	23,2%
RJ	2(4%)	3,7%
MG	5(10%)	9,4%
MS	1(2%)	0,9%
BA	7(14%)	29,5%
PE	3(6%)	12,9%
CE	1 (2%)	7,5%
MA	1(2%)	3,4%
PR	1(2%)	4%
AM	1(2%)	
PA	1(2%)	1,2%
Total	50(100%)	100%

em tratamento no HC e um (2%) paciente veio através de encaminhamento de outro hospital. Oito (16%) pacientes disseram ter vindo por confiança no serviço prestado pelo hospital, um (2%) através de amigo que conseguiu a vaga e um (2%) disse que veio porque não podia pagar um serviço particular.

DISCUSSÃO

Foi interessante observar que a amostra da população atendida pelo serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas de São Paulo é muito semelhante à população característica da cidade de São Paulo.

A diversidade da população que reside na capital revela uma situação sócio-demográfica típica de um centro que acolheu imigrantes de todas as regiões do país que vieram em busca de melhores condições de trabalho.

Na base de dados da Fundação Seade[1] foi encontrado um levantamento da população de migrantes do município de São Paulo no período de 1995/2000, observando que 5,1% da população total do município eram migrantes, sendo que 1,2% veio de outros municípios do estado de São Paulo, e 3,9% de outros estados. É importante ressaltar que foram consideradas migrantes, as pessoas com mais de cinco anos de idade, cuja UF de residência em uma data fixa (definida pelo censo) era distinta daquela em que residiam no momento do censo (31/07/1995). Esses dados conferem com a amostra da população atendida na UTR do HCFMUSP, que apresentou uma porcentagem expressiva de migrantes de outros estados e do interior do estado de São Paulo, como pôde ser observado nos resultados.[3]

A fundação Seade e o IBGE também fizeram levantamento dos migrantes residentes segundo o local de origem no município de São Paulo, no período de 1995/2000. A porcentagem de migrantes oriundos de outros municípios do Estado de São Paulo representou 23,2% da população analisada, e 76,8% eram de outros estados brasileiros.

A região Nordeste foi a que forneceu maior número de migrantes para o município de São Paulo com 71,8% da população, e a Bahia foi o estado com maior prevalência de migrantes, com cerca de 29,5%, seguido de Pernambuco, com 12,9%. A região Sudeste foi responsável pela segunda maior porcentagem de migração, 14%, tendo o estado de Minas Gerais 9,4% desses migrantes. A região Sul teve uma contribuição de 6,7% dos migrantes, tendo o Paraná 4% desta parcela. A região Centro-Oeste 3,4%, o estado de Goiás teve 1,1% dessa população. A região Norte 2,3% sendo o Pará o estado com maior porcentagem dessa região 1,2% (ver Tabela 4).[4]

Os dados acima (Tabela 4) confirmam a amostra encontrada no levantamento realizado na UTR, e permite-nos entender a situação dos pacientes atendidos pelo serviço oferecido pelo Hospital das Clínicas, considerado por muitos como centro de referência para o país inteiro. Podemos observar que a congruência dos dados obtidos externamente pela Seade, assim como internamente pelo serviço da UTR, revelam uma tendência de décadas anteriores à atual, pois levantamentos recentes revelam que a migração no estado de São Paulo está se caracterizando por um número de pessoas saindo do estado.

A transformação no mundo do trabalho é a grande responsável pela "migração de retorno". A diminuição de emprego na indústria e na construção civil vem diminuindo, e esses eram exatamente os setores que tradicionalmente absorviam mão-de-obra pouco qualificada. A priorização do trabalho voltada para o setor de prestação de serviços também pode ser responsável pelo fluxo inverso dos migrantes em São Paulo.[5]

Parece interessante pensar que o transplante na UTR do HC/FMUSP determina a migração de pacientes de outros estados, pois a continuidade do tratamento à distância parece complicada, se analisarmos que tratamos pacientes com comorbidades, e a própria imunossupressão torna-os suscetíveis a outras manifestações de doenças.

O estado da Bahia possui apenas uma central de transplantes, o que parece justificar a grande porcentagem de pacientes que buscam o serviço da UTR. Aliás, todos os estados do Nordeste possuem apenas uma central em cada um deles. No Amazonas não existe nenhuma central cadastrada.[6] É interessante pensar que o estado de Minas Gerais possui cerca de oito centrais registradas, e, no entanto, foi o segundo maior responsável pela migração de pacientes para o serviço da UTR. Esses dados nos fazem questionar porque esses pacientes buscam o transplante no HCFMUSP, pois sabemos que há muitos anos a migração para o estado de São Paulo era recorrente, sendo o trabalho o maior motivador desse processo. Vinham, ainda, em busca de tratamento, por não possuírem recursos em seus estados. Agora, é preciso repensar a razão que faz com que tantos pacientes busquem tratamento fora de seu domicílio.

CONCLUSÃO

Diante dessa nova realidade e das condições inerentes à própria doença renal crônica, parece coerente o alto índice de desemprego encontrado no nosso levantamento. No entanto, é necessário repensar como cada indivíduo estabelece sua relação com a doença e por que muitos deles não encontram formas de reinserção na vida social e no trabalho. Fica aberta para novos estudos essa questão, assim como tantas outras que abrangem a situação de ser paciente renal crônico no Brasil e no Hospital das Clínicas de São Paulo, serviço que atende uma população diversificada, podendo ser considerada uma amostra da população geral do País.

Este levantamento abre um campo para discussão que abrange a realidade sócio-econômica do País e, sobretudo, a atuação do profissional de saúde que acolhe tamanha diversidade sócio-cultural no ambiente hospitalar.

ABSTRACT

Purpose: Features of the population under care in the Renal Transplant Unit of the Division of Urologic Clinic of the HCFMUSP, and to circumscribe the social-demographic profile of those patients. **Methods:** Application of structuralized questionnaire to in-patients at the Unit of Transplant Renal's ward along a two months period. Analysis of the percentage of the attained data. **Results:** The social-demographic

diversity of the State of São Paulo seemed to coincide with the sample of the population under care in the Renal Transplant Service. Exposing the complexity of these patients' features, much of them coming from other states and with different cultures. **Conclusion:** There is much yet to be investigated related to the service offered to the bearers of chronic renal failure in search for a renal transplant as treatment.

Keywords: Chronic disease, Kidney Transplantation, Psychosocial Aspects, Migration.

REFERÊNCIAS

1. Ianhez, L. E. Transplante renal: aspectos clínicos e práticos. Produtos Roche. São Paulo: 2001.
2. Sistema Nacional de Auditoria. DENASUS - Departamento Nacional de Auditoria do SUS. Brasília (DF): Ministério da Saúde. [Acesso em 2007 Fev. 20]. Disponível em: http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/tfd/.
3. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados do Governo do Estado de São Paulo (SEADE). [Atualizada em 2006 Fev.; acesso em 2007 Fev. 08]. Disponível em: http://www.seade.gov.br.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística [base de dados na internet]. Brasília: Ministério do Planejamento, orçamento e gestão. [Acesso em 2007 Fev. 05]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br
5. Nunes, C. Com Ciência Revista eletrônica de jornalismo científico. São Paulo: Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC) [Atualizado em 2006 Fev. 07; acesso em 2007 Fev. 08]. Disponível em: www.comciencia.br/noticias/2006/02/migracao.htm.
6. Centrais de Transplante [base de dados na internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [acesso em 2007 Fev.05] Disponível em: http://www.sbn.org.br.

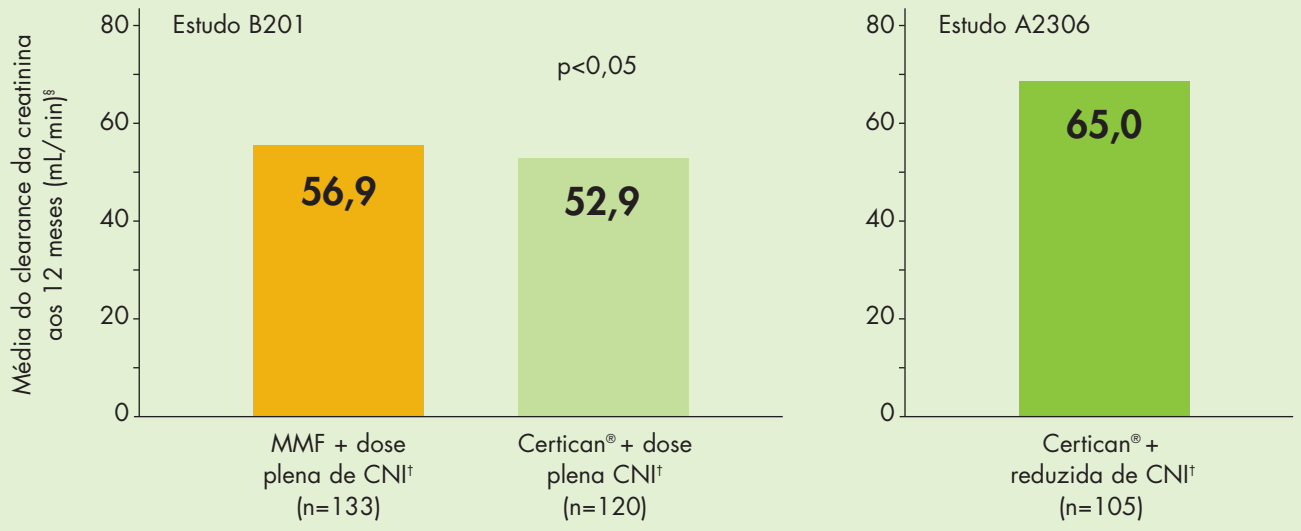
É tempo de uma nova estratégia

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 B201[2] e A2306[1]



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

*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 Cockroft-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 sangüíneas de vale para everolimo 3,0 ng/ mL apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentaram níveis menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sangüíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C2). Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco: A dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sangüíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhora da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superimunossupressão predispõe a infecções especialmente à patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estejam tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-adminitração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários sadios com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a Cmax em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores do CYP3A4 podem elevar os níveis sangüíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol; antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nicardipino; outras substâncias: cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores de HIV-proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. erva de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutina. Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, sepse, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica /síndrome urêmico hemolítica, hipertensão, linfocele, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarréia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiências com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. Reg. M.S.: 1.0068.0959. **Anúncio científico destinado exclusivamente à classe médica.**

NOVARTIS

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

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

CERTICAN®
everolimo

PREVALÊNCIA DE TUMORES "DE NOVO" EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO

"De Novo" post-transplant malignancies in liver transplant recipients

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin[1], Marilia Iracema Leonardi[1], Ricardo Hoelz de Oliveira Barros[1], Jazon Romilson Almeida[2], Luiz Sergio Leonardi[1]

RESUMO

O risco de desenvolvimento de neoplasia após transplante hepático é de cerca de 1% por ano, variando de 3 a 15%, sendo, portanto, maior que o risco da população geral. As causas potenciais de câncer após transplante de órgãos são: imunossupressão crônica, estimulação viral de linhas clonais celulares (sarcoma, câncer genital e hepatocelular). **Objetivo:** realizar uma revisão sobre o assunto e verificar a incidência de tumores "de novo" em nosso serviço. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 325 casos de transplante de fígado realizados de setembro de 1991 a julho de 2006. Procurou-se observar a incidência desses tumores, analisando os tipos observados de malignidade, o tratamento efetuado e a sobrevida dos pacientes. Foi excluída a recidiva de carcinoma hepatocelular no fígado. **Resultados:** Foram observados cinco (1,54%) casos: cinco homens com idade média de 49,2 anos. Observou-se 80% de mortalidade. A sobrevida deveu-se à natureza do tumor (pele), possibilitando o tratamento cirúrgico adequado e o rastreamento feito por se tratar de paciente com a mesma manifestação anterior à cirurgia do transplante. Quatro deles eram alcoolistas e em dois havia associação com tabagismo. **Conclusão:** A alta mortalidade apresentada por aqueles doentes mostra a necessidade de um criterioso seguimento pós-operatório.

Descritores: Transplante Hepático, Neoplasia, Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático é aceito como alternativa terapêutica desde 1983, devido a disponibilidade e confiabilidade dos imunossupressores desenvolvidos.[1] O risco de desenvolvimento de neoplasia após transplante hepático é de cerca de 1% por ano, variando de três a 15%, conforme o levantamento realizado, sendo, portanto, maior do que o risco da população geral.[2,3] O câncer recorrente ou de novo é a segunda maior causa de mortalidade tardia nos transplantados hepáticos, estando atrás apenas das complicações cardiovasculares.[4] A incidência aumentada de neoplasia naqueles pacientes reflete alguns fatores: seu perfil demográfico com fatores preexistentes de risco para câncer, infecções virais crônicas e ações dos imunossupressores exógenos. A maior parte das neoplasias que têm incidência aumentada nos transplantados está relacionada a infecções virais, como a doença linfoproliferativa associada ao vírus Epstein Barr e o câncer de pele, incluindo o câncer epidermóide e o sarcoma de Kaposi, associado ao herpes vírus.[5-8] O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre o assunto, buscando obter informações para uma maior sobrevida aos pacientes submetidos a transplante hepático.

CASUÍSTICA

Retrospectivamente, foram analisados os prontuários de 325 casos de transplante ortotópico de fígado (TOF) realizados de setembro de 1991 a julho de 2006.

Instituição:

1. Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e da Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

2. Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Gastrenterologia e Médico do Gastrocentro – Universidade Estadual de Campinas.

Correspondência:
Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin
Rua Aldo Oliveira Barbosa 184
CEP 13086-030 - Campinas - SP - Brasil
Tel. 55 19 3289-1577
E-mail: ilka@fcm.unicamp.br

Recebido em: 10.07.2006 Aceito em: 25.07.2006

Procurou-se observar a prevalência destes tumores, analisando-se os tipos observados de malignidade, idade dos pacientes, época do aparecimento do tumor, etiologia da doença hepática, tratamento efetuado e a sobrevida dos pacientes. Foi excluída a recidiva de carcinoma hepatocelular no fígado.

RESULTADOS

Foram observados cinco (1,54%) casos, todos de homens com idade média de 49,2 anos. O tipo de tumor, idade de cada paciente, tempo de aparecimento da neoplasia após a realização do transplante e tempo de sobrevida de cada um deles após o transplante estão descritos na Tabela 1. Quatro pacientes eram alcoolistas, e dois deles eram tabagistas. A doença hepática que motivou o transplante foi cirrose hepática causada pelo vírus C, sendo que em quatro estava associada a alcoolismo. Observou-se 80% de mortalidade.

Tabela 1. *Descrição do tipo de tumor, local de acometimento, idade e sexo do paciente, antecedente epidemiológico, tempo de aparecimento da neoplasia e de sobrevida após a realização do transplante de fígado.*

Tipo de tumor	Sexo	Idade (anos)	Antecedente	Tempo após TOF (meses)	SV (meses)	Estado atual
câncer de lábio	M	57	câncer de orelha	72	84	vivo
adenocarcinoma de cólon	M	39	alcoolismo/ tabagismo	48	108	óbito
adenocarcinoma de cólon	M	53	alcoolismo	1	2	óbito
sarcoma de Kaposi	M	54	alcoolismo	5	7	óbito
carcinoma de orofaringe	M	43	alcoolismo/ tabagismo	24	42	óbito

TOF = *transplante de fígado*

A sobrevida deveu-se ao tumor ser de pele (lábio). O paciente com tumor de cólon teve sobrevida de cinco anos por ter sido manifestação clínica por obstrução intestinal, o que possibilitou o tratamento cirúrgico adequado.

O outro paciente que apresentou tumor de cólon teve dois meses de sobrevida. O paciente com tumor de cabeça/pescoço foi submetido a radioterapia e cirurgia, e teve seis meses de sobrevida. O paciente com sarcoma de Kaposi foi a óbito por hemorragia digestiva em dois meses de acompanhamento, após redução da imunossupressão.

DISCUSSÃO

O câncer, recorrente ou de novo é a segunda maior causa de mortalidade tardia nos transplantados hepáticos, estando atrás apenas das complicações cardiovasculares.[5,6,7] A incidência aumentada de neoplasia naqueles pacientes reflete alguns fatores: seu perfil demográfico com fatores preexistentes de risco para câncer, infecções virais crônicas e ações dos imunossupressores exógenos.[8] A maior parte das neoplasias que tem incidência aumentada nos transplantados está relacionada a infecções virais, como a doença linfoproliferativa associada ao vírus Epstein-Barr, e câncer de pele, incluindo o câncer epidermóide e sarcoma de Kaposi associado ao herpes vírus 8[5,9]. Outros trabalhos mostram claramente a importância da presença de fatores de risco para câncer antes do transplante, no desenvolvimento de neoplasias no seguimento desses pacientes.[10,11]

Um de nossos pacientes apresentou sarcoma de Kaposi com pouco tempo de sobrevida e com antigenemia positiva para HHV-8.

Outro importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia após transplante é a doença que causou a insuficiência hepática, sendo que a cirrose alcoólica aumenta muito a incidência de neoplasia, principalmente do tipo epidermóide.[10] Numa série, a incidência aumentou de 5% para 26,7% entre os portadores de cirrose alcoólica.[12]

Vale a pena salientar que o esquema de imunossupressão escolhido não influencia a incidência de neoplasia após transplante hepático, ou seja, os esquemas imunossupressores mais novos não foram capazes de demonstrar menor incidência de neoplasia.[13-15] Estudos com tempo de seguimento maior ainda são necessários para comprovar este aspecto.

Os tumores de pele são os mais comuns em pacientes submetidos a transplante hepático, somando cerca de 20% do total de tumores.[14] A grande maioria deles ocorre em pacientes fumantes. Os fatores de risco são: idade, sexo masculino, cabelo ruivo, colangite esclerosante primária e uso de ciclosporina.[15] Observamos somente um caso de câncer de lábio, e esse paciente já havia sido submetido a retirada de câncer de orelha antes do transplante.

O carcinoma epidermóide de orofaringe também está entre os mais freqüentes em transplantados hepáticos, com incidência aumentada comparada à população geral, mesmo comparada com população com hábitos de etilismo e tabagismo semelhantes, mostrando uma potencialização causada pelo esquema de imunossupressão. Em uma série de 171 pacientes, 12,2% desenvolveram tumores epidermóides de orofaringe ou esôfago.[12] O risco em relação a população geral chega a ser 7,6 vezes maior.[16,17,18] Como citado, observamos um caso desse tipo de tumor associado ao tabagismo e ao alcoolismo.

Neoplasias da linhagem hematológica ocorrem em 1 a 3% dos pacientes transplantados, podendo se manifestar como linfoma, leucemia ou como doença linfoproliferativa associada ao vírus Epstein Barr.[1] Esta última vem mostrando melhores índices de sobrevivência com os novos esquemas de tratamento e imunossupressão, mas continua um importante problema a ser lidado no seguimento de pacientes transplantados. Não foi observado nenhum caso desse tipo de neoplasia. A maioria dos estudos não mostrou claramente aumento de incidência de câncer colorretal em pacientes submetidos a transplante hepático. A exceção são pacientes com pólipos no cólon anteriores ao transplante e, principalmente, pacientes cuja indicação ao transplante foi colangite esclerosante primária associada à retocolite ulcerativa.

Nesse subgrupo, a incidência de câncer colorretal chega a 6,5%. Há uma clara necessidade de seguimento com colonoscopia e biópsia, e a necessidade de proctocolectomia profilática nesse subgrupo pode ser questionada.[19,20] Foram observados dois pacientes com câncer de cólon nessa casuística. Um deles apareceu logo após o transplante, e não se pode afirmar se já havia lesão anterior. A manifestação clínica do outro foi obstrução intestinal (quatro anos após o transplante), possibilitando a ressecção intestinal e possibilitando uma sobrevida de 108 meses (60 meses após a ressecção intestinal).

CONCLUSÃO

A alta mortalidade apresentada por esses doentes mostra a necessidade de um seguimento pós-operatório criterioso, visando o diagnóstico e tratamento precoce dessas lesões.

ABSTRACT

Introduction: The risk of developing "de novo" malignancies after liver transplantation is around 1% per year. The incidence varies from 3 to 15%, therefore, being higher than that found among the general population. The potential causes for cancer after solid organ grafting are: chronic immunosuppression and human herpes viral infection. **Purpose:** The purpose of this paper was to review the medical literature on the incidence of "de novo" malignancies. **Methods:** A retrospective analysis of medical records of 325 patients submitted to orthotopic liver transplantation between September, 1991 and July, 2006 was performed. The type of tumor, risk factors involved, modality of treatment and the patient survival were recorded and analyzed. The recurrent hepatocellular carcinoma was excluded. **Results:** It was assessed 5 (1.54%) males with mean age of 49.2 years. It was observed 80% of mortality. The survival was affected by the nature of the tumor (skin), which allowed adequate surgical treatment and due to the tracking performed, since that was a patient with the same manifestation previous to the transplant. Four of those patients were heavy alcohol consumers before the transplant associated to the consumption of tobacco and two of them presented associated consumption. **Conclusion:** The high mortality presented by those patients shows the need of a criterious postsurgical follow-up.

Keywords: Transplantation, Liver, Malignancy Imunossupression, Incidence

REFERENCES

1. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. Ann Surg. 2002, Oct;236(4):429-37.
2. Xiol X, Guardiola J, Menendez S, Lama C, Figueras J, Marcoval J, et al., Risk factors for development of de novo neoplasia after liver transplantation, Liver Transplant. 2001 Nov;7(11):971-5.
3. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study, J Hepatol. 2001 Jan;34(1):84-91.
4. Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clemente G, et al. Incidence and outcome of de novo malignancies after liver transplantation, Transplant Proc. 1999 Feb-Mar;31(1-2):1275-7.
5. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B, De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death, Liver Transplant. 2001 Nov;7(11 Suppl 1):S109-18.
6. Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, Barnes D, The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation, Surgery. 2002 Oct;132(4):775-80;
7. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al., Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant, Transplantation. 2000 Mar 15;69(5):781-9.
8. Sheil AG, Malignancy following liver transplantation: a report from the Australian Combined Liver Transplant Registry, Transplant Proc. 1995 Feb;27(1):1247.
9. Niedobitek G, Mutimer DJ, Williams A, Whitehead L, Wilson P, Rooney N, et al. Epstein-Barr virus infection and malignant lymphomas in liver transplant recipients, Int J Cancer. 1997 Nov 14;73(4):514-20.
10. Menachem Y, Safadi R, Ashur Y, Ilan Y, Malignancy after liver transplantation in patients with premalignant conditions [In Process Citation], J Clin Gastroenterol. 2003 May-Jun;36(5):436-9.
11. Menachem Y, Safadi R, Ashur Y, Eid A, Jurim O, Ilan Y, Premalignant conditions: risk factor for postliver transplantation malignancy, Transplant Proc. 2001 Sep;33(6):2935-6.
12. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis, Transplantation. 1999 Feb 15;67(3):418-21.
13. Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin, Cancer. 1997 Sep 15;80(6):1141-50.
14. Euvrad S, Kanitakis J. Skin cancers fter liver transplantation: what to do? J Hepatol. 2006;44(1):27-32.
15. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB, Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation, Liver Transplant. 2002 Oct;8(10):939-44.
16. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. Transplantation. 1998, 15;66(9):1193-200.
17. Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J, Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation, Liver Transplant. 2002 May;8(5):482-7.
18. Duvoux C, Cherqui D, Delacroix I, Metreau JM, Fagniez PL, Dhumeaux D, Upper respiratory and digestive tract malignancies after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Transplant Proc. 1996 Oct;28(5):2883.
19. Carson KL, Hunt CM, Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation, Dig Dis Sci. 1997 Aug;42(8):1666-74.
20. Higashi H, Yanaga K, Marsh JW, Tzakis A, Kakizoe S, Starzl TE. Development of colon cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis, Hepatology. 1990 Mar;11(3):477-80.

REGENERAÇÃO HEPÁTICA: O MITO DE PROMETEU REVISADO

Liver regeneration: Prometheus' myth revisited

José Luiz de Godoy, Jorge Eduardo Fouto Matias e Júlio Cezar Uilli Coelho

RESUMO

A identificação da capacidade do fígado regenerar-se permitiu novas perspectivas terapêuticas na cirurgia hepática. Ressecções hepáticas ampliadas e transplante hepático passaram a ser empregados rotineiramente para tratar lesão hepática neoplásica e insuficiência hepática aguda ou crônica, respectivamente. No transplante hepático, a regeneração hepática permitiu técnicas de transplante hepático com enxerto reduzido e bi-partição hepática (split-liver). O transplante com enxerto hepático reduzido ao segmento lateral esquerdo (segmentos II e III) retirado de doador vivo permitiu a resolução do obstáculo representado pelo tamanho do enxerto x tamanho do receptor para pacientes pediátricos. O transplante hepático intervivos também pode ser visto como uma modalidade independente para complementar doações cadavéricas. As bases do mecanismo extremamente complexo da regeneração hepática permanecem pouco conhecidas dos profissionais envolvidos na moderna cirurgia hepática. Este trabalho descreve os mecanismos envolvidos na regeneração hepática, no ciclo celular dos hepatócitos, fatores de crescimento e o papel de células-tronco da medula óssea.

Descritores: Regeneração Hepática, Hepatectomia, Ciclo Celular, Fatores de Crescimento, Células-tronco

INTRODUÇÃO:

A menção mais antiga sobre regeneração hepática encontra-se na mitologia grega. Na peça de teatro Prometeu Acorrentado de Ésquilo, o titã Prometeu rouba do Olimpo o segredo do fogo e transmite-o aos mortais. Os mortais aprendem a fazer fogo, e Prometeu, punido por Zeus é acorrentado em um rochedo no monte Cáucaso. Todo dia, um abutre vinha comer parte de seu fígado. À noite, o fígado de Prometeu regenerava, para ser novamente parcialmente comido pelo abutre no dia seguinte. Assim, o tormento de Prometeu foi eterno. (Fig. 1)

Figura 1. *Estátua representando o tormento de Prometeu. Como narrado na mitologia grega, Zeus puniu o titã Prometeu por ter roubado do Olimpo o segredo do fogo e transmitido-o aos mortais. Acorrentado no topo do monte Cáucaso, todo dia um abutre vinha comer parte do fígado de Prometeu. Entretanto, o órgão constantemente crescia durante a noite, para novamente ser parcialmente comido pelo abutre no dia seguinte, tornando eterno o tormento de Prometeu. Este pode ser considerado o primeiro exemplo de regeneração hepática descrito na literatura. Foto tirada da estátua Prometeu Acorrentado, Jardin des Tuileries, Paris, França.*

Instituição:

Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR

Correspondência:

José Luiz de Godoy

Rua Benjamin Constant, 242 - ap. 142

80.060-020 - Curitiba - PR - Brasil

Fax: 55 41 3244.5927

E-mail: de_godoy@yahoo.com

Recebido em: 16.06.2006 Aceito em: 30.06.2006

Com exceção do mito de Prometeu, o modelo clássico de estudo da regeneração hepática foi descrito em 1931 no artigo "Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal",[1] onde uma hepatectomia parcial de 2/3 é realizada no rato. Os pedículos vascular/biliar dos lobos médio e lateral esquerdo são ligados. Esses dois lobos são ressecados sem traumatismo para os lobos residuais. Não há interferência com a vascularização/drenagem biliar dos lobos residuais nem reação inflamatória/necrótica significativa no coto dos lobos ressecados (Fig. 2). Foi observado que, de sete a dez dias após hepatectomia parcial de 2/3, o fígado do rato recupera a sua massa, restabelecendo a relação normal entre peso do fígado/peso do corpo, que no rato corresponde a 3.58%.[1]

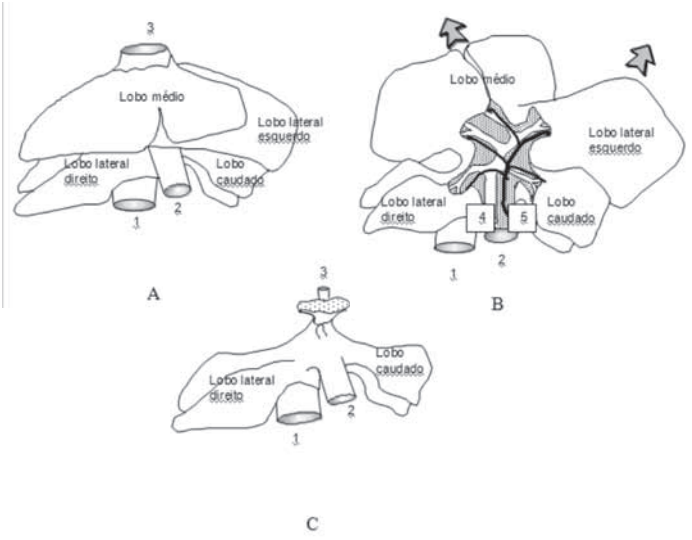


Figura 2. *Hepatectomia parcial de 2/3 segundo a técnica de Higgins e Anderson. O pedículo vascular e biliar dos lobos médio e lateral esquerdo são ligados em bloco e, a seguir, o parênquima hepático destes lobos é seccionado próximo à ligadura. Não existe interferência com a vascularização e a drenagem biliar dos lobos lateral direito e caudado e nem lesão do parênquima destes lobos residuais. (A) Fígado em sua posição anatômica; (B) Os lobos médio e lateral esquerdo foram tracionados em direção à cabeça do rato, expondo os lobos lateral direito e caudado; (C) Configuração anatômica após hepatectomia parcial. 1: veia cava infra-hepática; 2: veia porta; 3: veia cava supra-hepática; 4: via biliar; 5: artéria hepática. Extraído de Higgins e Anderson.*[1]

Definição de regeneração dada por Aurélio: regenerar (do latim regenerare) significa "formar-se de novo".[2] A regeneração hepática induzida por hepatectomia parcial não ocorre de acordo com a definição ad integrum de regenerar, porque ela se desenvolve a partir da atividade regenerativa dos lobos hepáticos residuais.

No fígado do rato, como no fígado humano, o segmento hepático ressecado durante a hepatectomia parcial não se forma de novo. Por definição estrita, não há regeneração verdadeira, tal como possuem os anfíbios, cuja cauda perdida pode ser reconstituida *ad integru*.[3] O fígado recupera sua massa (peso ou volume), mas não recupera sua forma original.

O fígado é um órgão extremamente complexo. Laboratório por excelência, possui mais de cinco mil funções. É o único órgão que possui duas vascularizações sangüíneas distintas: (i) esplâncnica, a partir da veia porta e (ii) arterial sistêmica, a partir do tronco celíaco.4,5 Nesse órgão, a regeneração hepática possui início após uma perda celular causada por lesão tóxica, física ou infecciosa.[3] Uma complexa sinalização em cascata inicia-se imediatamente após uma perda celular, como após hepatectomia parcial: mais de 100 genes extremamente precoces são expressos nos hepatócitos dos lobos residuais já no primeiro minuto após hepatectomia parcial.6 Todas funções hepáticas essenciais à homeostasia são mantidas durante a regeneração hepática; ao mesmo tempo em que o fígado se regenera, não há interrupção na produção de bile, fatores de coagulação e albumina, entre outros.[4]

No fígado normal, as diferentes células - parenquimatosas e não parenquimatosas - estão em fase G0 ou fase de repouso em relação ao ciclo celular. São células quiescentes. Após hepatectomia parcial, as células passarão imediatamente a ciclar para se dividirem e restituírem a população celular do fígado, restabelecendo a relação peso do fígado/peso do corpo.

Ao ciclar, as células hepáticas passarão pelas quatro fases do ciclo celular : G1, fase S ou fase de síntese de ADN, G2 e mitose.[7] Uma vez realizado o ciclo celular, as células hepáticas poderão retornar a seu estado de repouso (G0) ou realizar uma nova divisão celular. (Fig. 3)

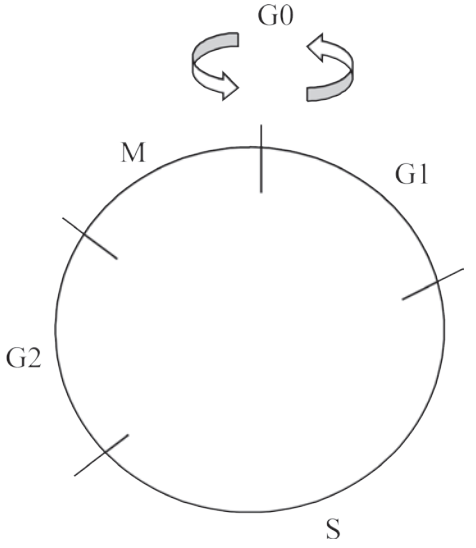


Figura 3. *O ciclo celular. O ciclo celular é tradicionalmente dividido em quatro fases. G1: gap 1; S: síntese (de ADN); G2: gap 2; M: mitose. G0: célula em repouso*

A atividade de ciclo celular das células hepáticas, principalmente dos hepatócitos em fígado normal e em regeneração, é estudada com marcadores de atividade replicativa nas células, mais precisamente da fase S do ciclo celular (fase de síntese de ADN). Os marcadores mais utilizados são os análagos da timidina: a timidina triciada (3*H-timidina) e a bromodeoxiuridina (BrdU). Na fase S do ciclo celular, esses produtos são incorporados por competição ao ADN da célula no lugar da timidina. Posteriormente, utilizando-se auto-radiografia ou anticorpos anti-BrdU, métodos radiológicos ou imunohistoquímicos permitem a detecção da 3*H-timidina ou do

BrdU incorporados no ADN da célula, respectivamente.[8-12]

Após hepatectomia parcial, a regeneração hepática ocorre graças à proliferação das diferentes células que compõem os lobos hepáticos residuais: hepatócitos, célula epitelial biliar, célula endotelial (sinusóide), célula de Kupffer e célula de Ito (célula estrelar).[13]

Os hepatócitos são as principais células hepáticas. Eles representam 60 a 80% da população celular do fígado. O hepatócito é tipicamente uma célula quiescente (G0), com uma vida média de 200 a 400 dias.[14] A renovação hepatocitária no fígado normal é extremamente rara. Nele, a ausência de estímulo para regeneração existe somente 0.45 ± 0.05% de hepatócitos na fase S do ciclo celular.[15] A renovação hepatocelular em um fígado normal não é um processo sincrônico.

Os hepatócitos que sintetizam ADN no fígado normal apresentam distribuição lobular característica no ácinus : 82,7% localizam-se na zona 1, 15,4% localizam-se na zona 2 e 1,9% estão localizados na zona 3.[15]

As zonas 1, 2 e 3 correspondem respectivamente à região periportal, mediolobular e centrolobular do ácino descrito por Rappaport. No fígado normal, os hepatócitos em fase de mitose são raros, havendo um hepatócito em mitose para cada vinte mil hepatócitos examinados.[16] Ou seja, 0,06 ± 0,06% dos hepatócitos estão em mitose no fígado norma.[17] A renovação das células não parenquimatosas no fígado normal também é rara : 0,08 ± 0,12% das células epiteliais biliares e 0,76 ± 0,53% das células endoteliais estão em fase S.[17]

A proliferação hepatocitária induzida por hepatectomia parcial também não é um processo sincrônico.18 Os hepatócitos que estão sintetizando ADN no fígado em regeneração também apresentam distribuição lobular característica no ácino. A regeneração hepática ocorre por ondas de mitose nos hepatócitos. Elas se iniciam na região periportal e avançam em direção às regiões mediolobular e centrolobular do ácino hepático.[18]

Existem poucos hepatócitos sintetizando ADN nas primeiras horas após a indução da regeneração hepática por hepatectomia parcial no rato. Doze horas após, 1,27 ± 0,6% dos hepatócitos estão ativamente sintetizando seu ADN. Este número aumenta rapidamente: vinte horas após iniciada a regeneração hepática, 29,4 ± 6,2% dos hepatócitos encontram-se em fase S do ciclo celular. O pico de síntese de ADN pelos hepatócitos ocorre 24 horas após a hepatectomia parcial, momento em que 35% dos hepatócitos estão ativamente sintetizando seu ADN.[17]

No momento do pico de síntese de ADN, a distribuição no ácino mostra predomínio dos hepatócitos ciclando na região periportal e menos intenso nas regiões mediolobular e centrolobular.3 A cinética da proliferação hepatocitária mostra que destes 35% de hepatócitos que estão ciclando durante o pico de síntese de ADN, 75% estão localizados na região periportal, 20% na região mediolobular e 5% em torno da veia centrolobular.[19] As figuras de mitose aumentam rapidamente até 5%, 33 horas após a hepatectomia parcial.[19] Um segundo pico - menos intenso - de síntese de ADN nos hepatócitos ocorre entre 36 e 48 horas após hepatectomia parcial.[18] A duração da fase de síntese de ADN é de aproximadamente oito horas e a de mitose de uma hora.

Considerando-se que existem hepatócitos que realizarão mais de um ciclo celular – como os hepatócitos da zona periportal – e hepatócitos que não realizarão nenhum ciclo celular – como alguns hepatócitos da região em torno da veia centrolobular, de acordo com as ondas de mitose originadas a partir da região periportal, estima-se que a restauração do número original de hepatócitos é obtida a partir de 1,66 ciclos celulares por hepatócito residual após hepatectomia parcial.[3] Entretanto, a capacidade replicativa dos hepatócitos é maior do que 1,66 ciclos celulares: o transplante de hepatócitos em modelos murinos demonstrou que hepatócitos podem ciclar 70 vezes ou mais quando recrutados para reconstituir o fígado.[20]

Entretanto, a proliferação hepatocelular que se segue após a indução da regeneração hepática por hepatectomia parcial é realizada também pelas células não parenquimatosas.[13]

A síntese de ADN ocorre 48 horas após a hepatectomia parcial nas células epiteliais biliares e células de Kupffer, e após 96 horas nas células endoteliais (sinusóides).[21]

O mecanismo hepático de regeneração é extremamente complexo e o determinismo ontogênico do fígado para regenerar ainda é mal compreendido nos dias atuais. A regeneração hepática torna-se ainda mais peculiar, pois ela também se desenvolve em condições *ex-vivo*.

Quando estudada em condições *ex-vivo*, em aparelho com fígado de rato isolado-perfundido, a regeneração hepática se desenvolve de maneira similar à regeneração hepática *in vivo* em termos de *timing*, quantidade e também na distribuição lobular dos hepatócitos que estão ativamente duplicando o seu ADN.[22]

Três a quatro dias após a hepatectomia parcial, a atividade mitótica dos hepatócitos é bastante diminuída. A região periportal possui agrupamentos de 10-14 hepatócitos (*clusters*) sem sinusóides nem matriz extra-celular. Nos agrupamentos existem hepatócitos na periferia do grupo e em contato com sinusóides. No interior dos agrupamentos existem hepatócitos sem contato com a superfície vascular. As células de Ito começam a exteriorizar finos prolongamentos entre os hepatócitos no interior dos agrupamentos, e as células endoteliais parecem seguir as células de Ito e começam a vascularizar os agrupamentos. A seguir, as células endoteliais dividem os agrupamentos, formando espaços vasculares sobre no mínimo duas faces dos hepatócitos, dando origem à arquitetura das traves de hepatócitos.[23] Três tipos de células hepáticas são capazes de sintetizar os diferentes componentes da matriz extra-celular: hepatócitos, células endoteliais e células de Ito.[24]

As células endoteliais formam a parede dos sinusóides hepáticos, que se caracterizam por (i) possuírem grandes fenestrações e por (ii) não possuírem membrana basal. O resultado dessa arquitetura do sinusóide hepático é permitir uma troca bidirecional rápida de macromoléculas entre o plasma e os hepatócitos.[23]

Os fatores de crescimento são fatores hepatotróficos que estão presentes no sangue da veia porta após hepatectomia parcial.[25] Os fatores de crescimento mitóticos são fatores que conseguem induzir a síntese de ADN e a mitose nos hepatócitos em cultura celular em meio de cultura sem adição de soro. Várias substâncias foram descritas com essa propriedade, entre elas EGF (*epidermal growth factor*), KGF (*keratinocyte growth factor*) e notadamente HGF (*hepatocyte growth factor*).[26] Este último é o mais potente fator mitótico para o hepatócito. Seu nível plasmático aumenta rapidamente (17 a 20 vezes) uma a

duas horas após a hepatectomia parcial.[27]

Os fatores de crescimento co-mitóticos são substâncias que não possuem efeito proliferativo direto sobre os hepatócitos em cultura. Eles podem potencializar o efeito dos fatores mitóticos completos e diminuir os efeitos inibidores de outros fatores. São exemplos de fatores co-mitóticos a insulina, o glucagon, hormônios do córtex da suprarenal, hormônios da tireóide, neurotransmissores, cálcio, vitamina D, entre outros.[28]

Ao contrário, existem substâncias que foram identificadas e caracterizadas, que podem inibir a regeneração hepática, entre elas alguma interleucinas e TGF-β1 (transforming growth factor-β1).

O TGF-β1 é capaz de inibir a proliferação de hepatócitos em cultura, as células não sendo mais sensíveis a seu efeito inibidor imediatamente antes da transição G1/S28. A diminuição da atividade mitótica na regeneração hepática três a quatro dias após sua indução por hepatectomia parcial está relacionada com o aparecimento de fatores inibidores de crescimento, entre eles o TGF-β1. TGF-β1, que atinge seu plateau entre 48 e 72 horas após hepatectomia parcial, quando em a atividade de síntese de ADN pelos hepatócitos é diminuída. TGF-β1 tem sido considerado como sinal do fim da regeneração hepática.[3]

A regeneração hepática torna-se mais singular quando estudada em condições *ex-vivo*: em um aparelho de fígado de rato isolado-perfundido, ela se desenvolve independentemente da presença de fatores hepatotróficos de origem portal, presentes no sangue da veia porta durante a regeneração hepática in-vivo induzida por hepatectomia parcial no rato.[22] A regeneração hepática desenvolve-se similarmente à regeneração hepática *in vivo* em termos de timing, quantidade e distribuição lobular dos hepatócitos que estão ativamente duplicando o seu ADN.[22]

Nos últimos seis anos, vários artigos demonstraram que células-tronco da medula óssea podem se transdiferenciar em células hepáticas, como célula do epitélio biliar, célula endotelial e hepatócito. Essa nova propriedade das células-tronco da medula óssea criou enorme interesse, e abriu a possibilidade de que essas células poderiam ser usadas como alternativa terapêutica no tratamento de lesão hepática e na insuficiência hepática aguda ou crônica.

A transdiferenciação de células-tronco da medula óssea em células hepáticas foi demonstrada pela primeira vez em ratas (XX) irradiadas, que receberam transplante de medula óssea de ratos (XY) congênicos. Para induzir a regeneração, seus fígados foram lesados com tetraclorido de carbono. As ratas receberam concomitantemente 2-acetilaminofluorene, um bloqueador da divisão dos hepatócitos, bloqueando a proliferação hepatocitária e a regeneração hepática induzida pela lesão química. A detecção de hepatócitos cromossoma Y-positivo demonstrou que células-tronco da medula óssea podem originar hepatócitos contendo o cromossoma Y.[29]

Camundongos knockout FAH – (cujo gene fumaril aceto acetato hidrolase foi negativado por *knockout*, modelo experimental da tirosinemia hereditária humana) foram submetidos a transplante de medula óssea proveniente de camundongos FAH+ (que expressam o gene fumaril aceto acetato hidrolase). Após transplante de medula óssea, biópsias hepáticas mostraram hepatócitos FAH+ expressando o gene fumaril aceto acetato hidrolase. A substituição de hepatócitos FAH- por hepatócitos FAH+ originados de células-tronco da medula óssea é um evento raro e lento. O primeiro hepatócito gerado a partir de célula-tronco surge aproximadamente sete semanas após o transplante de medula óssea. A reconstituição de 30% do fígado inteiro só é obtida 22 semanas após o transplante de medula óssea.[30]

A participação da medula óssea na regeneração hepática foi demonstrada através do quimerismo celular após transplante hepático. A detecção de 0,5 a 2% de hepatócitos contendo o cromossoma Y no enxerto hepático captado de doador do sexo feminino (XX) transplantado em receptor do sexo masculino (XY) mostra que embora de forma lenta e ineficiente, os hepatócitos podem ser gerados a partir de células-tronco da medula óssea.[31]

Embora rara, lenta e ineficiente, a transdiferenciação é amplamente aceita como real. Muitas questões permanecem, e as respostas por vezes são divergentes. Trata-se de um processo normal ou ele é dependente/condicionado ao dano hepático? O estímulo que induz células-tronco da medula óssea a se transdiferenciarem em hepatócitos permanece ainda por ser identificado, assim como a importância fisiológica desse fenômeno.[32, 33]

Após hepatectomia parcial, a replicação de hepatócitos nos lobos residuais é a maneira mais rápida e eficiente de gerar hepatócitos para a regeneração hepática. A capacidade replicativa dos hepatócitos é única entre as células diferenciadas de mamíferos. O hepatócito é a mais eficiente "célula-tronco" para o fígado.

ABSTRACT

After realising the liver's ability to regenerate propitiated new therapeutic perspectives for the hepatic surgery. Major liver resections and liver transplantations are now routinely used to treat liver tumors and acute or chronic liver failure. Focusing the liver transplantation, liver regeneration allowed the reduced liver graft and the split liver techniques. Living-related liver transplantation of the left lateral segment (segments II and III) allowed to overcome the obstacle posed by the liver graft size x the recipient size in pediatric liver transplantations. Living-related liver transplantation may be considered an independent modality added to the cadaver donation. The basis for the very complex mechanism of the liver regeneration still remains poorly understood by professionals practicing modern hepatic surgeries. This article supplies a resumed description of the liver regeneration mechanisms, the hepatocytes cell's cycle, growth factors, and the role played by the bone marrow stem cells.

Keywords: Liver Regeneration, Hepatectomy, Cell Cycle, Growth Factors, Stem Cells

REFERENCES

1. Higgins G, Anderson R. Experimental pathology of the liver I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Pathol. 1931;12:186-212.
2. Aurélio. Novo dicionário da língua portuguesa, 2a edição. Rio de Janeiro: Nova Fronteira;1986.
3. Michalopoulos G, DeFrances M. Liver regeneration. Science. 1997;276:60-6.
4. Columbano A, Shinozuka H. Liver regeneration versus direct hyperplasia. FASEB J. 1996;10:1118-28.
5. LaBrecque D. Liver regeneration: a picture emerges from the puzzle. Am J Gastroent. 1994;89:S86-S96.
6. Haber BA, Mohn KL, Diamond RH, Taub R. Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration. J Clin Invest. 1993;91:1319-26.
7. Watson JD, Gilman M, Witkowski J, Zoller M. Recombinant DNA, 2nd edition. New York: Scientific American Books; 1992. p. 369-88.
8. Bucher N, Swaffield M, Ditroia J. The influence of age upon the incorporation of thymidine 2 14 C into DNA of regenerating rat liver. Cancer Res. 1964;24:509-12.
9. Dolbeare F. Bromodeoxyuridine: a diagnostic tool in biology and medicine, Part I : Historical perspectives, histochemical methods and cell kinetics. Histochem J. 1995;27:339-69.
10. Dolbeare F, Beisker W, Pallavicini M, Vanderlaan M, Gray J. Cytochemistry for bromodeoxyuridine/DNA analysis: stoichiometry and sensitivity. Cytometry. 1985;6:521-30.
11. Gonchoroff N, Greipp P, Kyle R, Katzmann J. A monoclonal antibody reactive with 5-bromo-2-deoxyuridine that does not require DNA denaturation. Cytometry. 1985;6:506-12.
12. Gonchoroff N, Katzmann J, Currie R, Evans E. S-phase detection with an antibody to bromodeoxyuridine. Role of DNase pretreatment. J Immunol Methods. 1986 93:97-101.
13. Fausto N, Laird A, Webber E. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. FASEB J. 1995;9:1527-36.
14. MacDonald R. "Lifespan" of liver cells. Arch Intern Med. 1961;107:335-43.
15. Jezequel A, Paolucci F, Benedetti A, Mancini R, Orlandi F. Enumeration of S-phase cells in normal rat liver by immunohistochemistry using bromodeoxyuridine-antibromodeoxyuridine system. Dig Dis Sci. 1991;36:482-4.
16. Steer C. Liver regeneration. FASEB J. 1995;9:1396-1400.
17. Grisham J. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver ; autoradiography with thymidine-H3*. Cancer Res. 1962;22:842-9.
18. Rabes H, Wirsching R, Tuczek H, Iseler G. Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy. Cell Tissue Kinet .1976;9:517-32.
19. Fabrikant J. The kinetics of cellular proliferation in regenerating liver. J Cell Biol. 1968;36:551-65.
20. Overturf K, Al-Dhalimy M, Tanguay R, Brantly M, Ou C, Finegold M et al. Hepatocytes corrected by gene therapy are selected in vivo in a murine model of hereditary tyrosinaemia type I. Nature Genet 1996;12:266-73.
21. Taub. R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nature. 2004;5:836-46
22. De Godoy JL, Fabre M, Cherruau B, McIntyre M, Soubrana O, Houssin D et al. Hepatic regeneration in the isolated perfused rat liver followed by liver transplantation. Hepatology. 1998;27:697-702
23. Martinez-Hernandez A, Amenta P. The extracellular matrix in hepatic regeneration. FASEB J. 1995;9:1401-10.
24. Friedman S, Roll F, Boyles J, Bissell D. Hepatic lipocytes : the principal collagen-producing cells of normal rat liver. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:8681-5.
25. Michalopoulos G, Zarnegar R. Hepatocyte growth factor. Hepatology. 1992;15:149-55.
26. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. Nature. 1989;342:440-3.
27. Lindroos P, Zarnegar R, Michalopoulos G. Hepatocyte growth factor (Hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. Hepatology. 1991;13:743-50.
28. Thoresen G, Refsnes M, Christoffersen T. Inhibition of hepatocyte DNA synthesis by transforming growth factor b1 and cyclic AMP : effect immediately before the G1/S border. Cancer Res. 1992;52:3598-603.
29. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. Science. 1999;284:1168-70.
30. Wang X, Montini E, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. Kinetics of liver repopulation after bone marrow transplantation. Am J Pathol. 2002;161:565-74
31. Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. Nature. 2000;406:257.
32. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. Hepatology. 2004;39:1477-87.
33. Mitchell C, Fausto N. Bone marrow-derived hepatocytes. Rare but promising. Am J Pathol. 2002;161:349-50.

EVALUATION OF A COMPOSITE SKIN SUBSTITUTE TO TREAT VENOUS STASIS ULCERS: A Pilot Study

Avaliação do uso de substituto de pele composto no tratamento de úlceras de estase venosa: um estudo piloto

Paula Dadalti-Granja[1], Marco Aurélio Leiros[2], Bernardo M O Pascalleri[3], Renata Brum Martucci[4], Radovan Borojevic[3], Talita Franco[5], Marcia Ramos-e-Silva[6], Christina Maeda Takyia[3]

ABSTRACT

Introduction: Venous leg ulcers represent a therapeutic challenge, and they are associated to significant morbidity and cost. Many advances have been made to develop and apply biological skin substitutes, showing they can be beneficial for patients with burns, leg ulcers, and other skin lesions. Autologous cultivated keratinocytes have been demonstrated to be useful in leg ulcer treatment, but the lack of a dermal component may compromise their effects and the quality of the scar. **Purpose:** To evaluate a composite skin graft of human acellular dermis and autologous keratinocyte culture to treat leg ulcer. **Methods:** Two patients with four long-term chronic ulcers were treated with a composite skin graft of human acellular dermis and autologous keratinocyte culture for a month in this pilot study. **Results:** The four ulcers had a surface reduction of 72.21%, 36.36%, 60.93%, and 15.90% after one month of treatment. No adverse tissue reactions were observed. Histology and immunohistochemistry showed that humam acellular dermis was free of donor's cells, and the composite skin substitute preserved the architecture of the normal skin, including the basement membrane components and stratified epidermis. **Conclusions:** These preliminary observations suggest that such composite skin substitute could be an alternative to recalcitrant leg ulcers.

Keywords: Varicose Ulcer; Extracellular Matrix; Skin, Artificial; Tissue Culture Techniques; Cell Culture Techniques

INTRODUCTION

Leg ulcers are quite frequent and associated to significant morbidity, high medical costs and major impact on the quality of life and work productivity. Venous stasis ulcers represent 70-90% of cases1, and their management represents a hard medical challenge. It is a consensus that compression is the main step to heal venous ulcers[2,3], and, therefore, it is considered the gold standard therapy for such condition[4]. However, the healing rates can be as low as 22% after 12 week therapy and the 12-month recurrence rate, as high as 69%5. Over the last years, the development of biological skin substitutes brought new strategies to treat difficult-to-heal ulcers6. Keratinocyte sheet autografts have proved to be life saving to treat large third degree burns and have been successfully employed in managing chronic ulcers[7]. Epidermal equivalents prepared from autologous hair follicle keratinocytes applied on recurrent leg ulcers led to reepithelialization of 70% of the total wound surface after 8 weeks with a healing rate of 32%.[8] Although their advantages are permanent and with rapid wound coverage, application onto large areas with material obtained from a small skin biopsy, and faster pain relief[9], they present some inconveniences. They are fragile to manipulate, resulting in an unstable epithelium, giving rise to spontaneous blistering many months after grafting. Additionally, they have an increased susceptibility to infections and contractures[10]. Histologically, the fragility of the grafted cultured epithelial autograft sheets may be related to the incomplete dermal-

Institution

1. Hospital Aristacho Pessoa, Corpo de Bombeiro Militar do Estado do Rio de Janeiro.
2. Hospital de Força Aérea do Galeão, Rio de Janeiro.
3. Embriology and Histology Department, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
4. Cell Bank, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
5. Sector of Plastic Surgery, HUCFF-UFRJ and School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
6. Sector of Dermatology, HUCFF-UFRJ and School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Address:
Paula Dadalti Granja
Rua Almirante Calheiros da Graça, 57/303
CEP 20735 190 - Rio de Janeiro - Brazil
Phone: 55 21 3273-4131
Fax: 55 21 2547-7744
E-mail: pauladadalti@terra.com.br

Recebido em: 22.02.2006 Aceito em: 30.03.2006

epidermal junction, giving rise to inadequate anchoring[10]. In order to improve the quality of the healed skin, some authors suggest the use of dermal replacement beneath these cultured epithelial grafts.[11]

Thus, a skin substitute constituted by a fibroblast-derived dermal replacement (Dermagraft®) tested in patients with venous leg ulcers showed to improve the healing rate and the peri-ulcer skin perfusion[12]. A series of patients in a multicenter, prospective, randomized, controlled trial showed that the use of an allogeneic bilayered cultured skin equivalent (Apligraft®) on hard-to-heal venous leg ulcers allowed a complete wound closure in 6 months[13]. It seems that Apligraft is more effective and less expensive in healing venous leg ulcers than conventional therapy alone[14-17]. Several types of simple composite substitutes have been developed, and one of them is acellular dermis covered with autologous keratinocytes[18]. Acellular human dermis is an allograft from which epidermal cellular components have been removed, with preservation of the dermal surface architecture and basement membrane complex. The process of removing the cellular elements, the most immunogenic components of an allograft skin, makes it an immunologic inert dermal tissue[19].

Rennenkampff and colleagues examined the effects of an acellular dermal matrix on skin repair, and demonstrated that human keratinocytes persisted in all animals grafted with dermal matrix, compared to only 63.6% of animals with no dermal component [11]. They also showed a significantly reduced wound contraction in animals receiving dermal matrix.

Considering the therapeutic challenge represented by venous stasis ulcers, two patients with recalcitrant leg ulcers were treated with a composite skin substitute formed by human acellular dermis, and cultivated autologous keratinocytes, in order to establish the feasibility of the procedure as well as the tissue response to it.

METHODS

Patients - Two patients enrolled for the study were inpatients at the Clementino Fraga Filho University Hospital, who signed the informed consent as outlined for the project approved by the Hospital's Ethical Committee.

Case 1 - A 55 year old black man with two five-year old ulcers located at the maleolar external and internal regions of the left leg, measuring 10.15 cm^2 and 11.00 cm^2, respectively. Clinically, there were signs of venous insufficiency, with preservation of the arterial pulses. Dopplerfluxometry was compatible with venous insufficiency.

Case 2 - A 65 year old black man with three ten-year old ulcers. Patient had a history of traumatic ulcer (burn) and he had been submitted to a skin graft with no clinical improvement in the previous years. The ulcers were located on the anterior tibial area of the right leg, and they measured 10.65 cm^2, 0.70cm^2, and 6.35 cm^2, respectively. The skin was covered by an atrophic scar, and there were signs of venous insufficiency. Arterial pulses were preserved and dopplerfluxometry was compatible with venous insufficiency.

In both patients, the autologous keratinocytes were obtained from a skin biopsy on the dorsum. Five and seven weeks later for case 1 and 2, respectively, the composite skin graft was applied over the ulcers. Before applying the skin substitute, the ulcers were cleaned with saline solution and superficially debridated after local anesthesia. The dressing used was AdapticTM (Johnson & Johnson). The dressing was changed 5 days after the application and every 3 days for 8 weeks afterwards.

Keratinocyte cell culture – Normal skin autologous keratinocytes were obtained according to Green and colleagues[20]. Biopsies were cut into fragments and submitted to mechanical dissociation of the epidermis from dermis followed by enzymatic dissociation with a 0.3% trypsin in calcium and magnesium-free saline solution. Cells were harvested by centrifugation and cocultured with 3-T3-J2 mouse fibroblasts (obtained from the Rio de Janeiro Cell Bank), pretreated with 15 µg/ml mitomycin-C solution (Boehringer-Mannheim, Indianapolis, IN). They were maintained in keratinocyte culture medium consisting of a 1:1 mixture of Dulbecco´s (DMEM, high glucose) and Ham´s F12 media (both from GIBCO/BRL, Gaithersburg, MD, USA), supplemented with 10% fetal bovine serum (JRH Bioscience, Lenexa, KS), adenine, 1.8 x 10-4 M (Sigma Chemical, St Louis, MO, USA), cholera toxin, 10-10 M (Vibrio Cholerae, type Inaba 569 B; Calbiochem, La Jolla, CA, USA), hydrocortisone, 0.4 µg/ml (Novo Nordisk, Princeton, NJ, USA), transferrin, 5µg/ml (Boehringer-Mannheim), triiodo-l-thyronine, 2x 10-9 M (Sigma), amphotericin B, 2.5 µg/ml, and penicillin-streptomycin, 100IU/ml to 100 µg/ml (Boehringer-Mannheim), and epidermal growth factor, 10 µg/ml (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA, USA). Cultures were incubated in a humidified 10% CO2, at 37º C.

Preparation of the acellular dermis – Acellular dermis was prepared from donor cadaver skin obtained from Rio Transplante Skin Bank (hepatitis B- and HIV negative). Acellularization was obtained as to the modified protocol described by Ralston and colleagues[21].

Fragments of skin were submitted to three rapid freeze-thaw cycles in liquid nitrogen to devitalize cells, washed three times in sterile PBS, and immersed in a series of increasing concentration of glycerol in phosphate saline buffers.

After being dried, acellular dermis was sterilized in ethylene oxide, rehydrated, and extensively washed in an 1 M NaCl solution. The epidermis was gently stripped from the dermis with a forceps, and the dermis was immersed in PBS with antibiotics solution (gentamycin at 100 µg/ml, ciprofloxacin at 10µg/ml, amphotericin B at 2.5 µg/ml, penicillin-streptomycin at 100 U/ml to 100 µg/ml) at 40C for 4 weeks or more. Before the use, the acellular dermis was washed three times in a saline solution to remove residual antibiotics.

Preparation of the composite skin grafts – Pieces of acellular dermis were placed into a 35-mm tissue culture dishes, with the papillary side up. Cultured keratinocytes (0.5 ml of 1.0 x 106 cells/ml) were seeded on top of the papillary surface of the acellular dermis and maintained 24 hours immersed in DMEM supplemented with 10% fetal bovine serum. This "skin composite" was subsequently raised and maintained at the air-liquid interface for 1 week prior to grafting.

Clinical assessment – Two months of following patients up after the surgery each week. Photographs of ulcers were taken with a digital SONY Cybershot 2.1 megapixels camera, and the areas were measured by the software Image Tool for Windows (version 3.00), and a mean of three consecutive measurements was performed.

Immunostaining and histology – To monitor the structure of the composite skin substitute, a fragment was processed by routine histology techniques.

An immunohistochemical study on paraffin sections characterized the presence of laminin and collagen type IV (DAKO, Carpinteria, CA, USA).

Antibodies were detected with LSAB+ - HRP (DAKO), followed by diaminobenzidyne (DAB, DAKO), and hematoxylin counterstaining.

RESULTS

Composite skin substitutes' biopsy showed a stratified epidermis with presence of laminin and type IV collagen at the dermo-epidermal junction, as well as a complete acellularized dermis maintaining its original structure (Figure 1). To the application, grafts had approximately the same size of each ulcer. After the graft application, the integration of the composite skin substitute was visually recognizable, in both patients. The graft adhered to the underlying wound within 5 days. Patients referred pain reduction. They did not present any complain and no adverse or side effects related to the application were noticeable upon clinical examination.

Case 1 – One month after the application of the skin substitute, the ulcers' diameters reduced from 10.15 cm^2 to 2.82 cm^2 and from 11.00 cm^2 to 7.00cm^2, representing a reduction rate of 72.21% and 36.36% respectively.

Case 2 – After 1 month of the composite skin substitute application, the area of the ulcers reduced from 10.65 cm^2 to 4.16 cm^2, and from 6.35 cm^2 to 5.34 cm^2. The reduction rate were repectively: 60.93% and 15.90%. The third and smaller ulcer (0.70 cm^2) completely healed. (Figure 2).

Figure 1: *A) Human acellular dermis – Immunohistochemistry to collagen IV. Reactivity can be observed at the dermo-epidermal junction (*) and the vascular wall. Scale bar 1µm. 100x*
B) Composite skin substitute. Hematoxyllin Eosin X 100. It can be observed a stratified and differentiated epidermis with formation of a corneal layer (↓). Scale bar 1µm. 100x

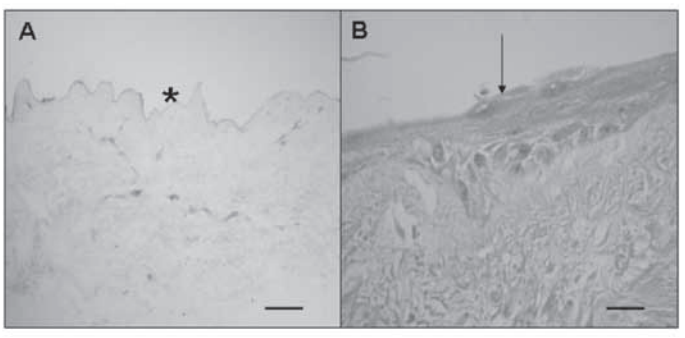
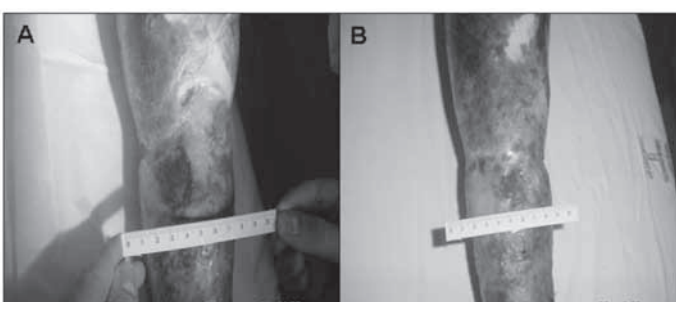


Figure 2: *A) Case 2 patient, before applying the skin substitute. B) Same patient, 34 days after the application of the skin substitute, showing a size reduction of the ulcer.*



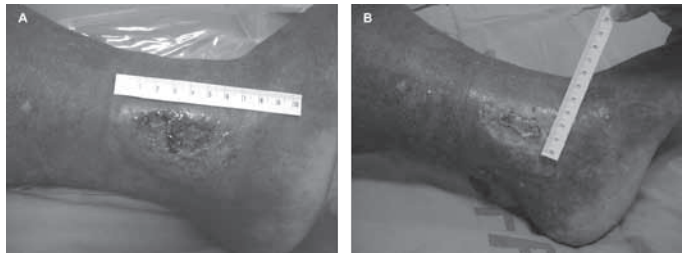


Figure 3 – *A) Case 1 patient, before applying the skin substitute. B) Same patient, 43 days after the application of the skin substitute, showing a size reduction of the ulcer.*

DISCUSSION

The established treatment protocols to leg ulcers, including debridement, compression therapy, and venous surgery optimized the wound healing environment but did not stimulate healing directly[15]. New advances in wound healing must provide an active stimulus to the wound.

Although split-thickness autograft remains an option, the pain at the donor site, healing delays, infection and hypertrophic scarring are a limitation for its current use[22]. The optimum characteristics of a skin substitute are: 1. rapid attachment to the wound allowing the revascularization; 2. provide a barrier against fluid loss and infection; and 3. easy handling[23]. Additionally, it should be nonantigenic, with minimal inflammatory or foreign body response and nontoxic[9].

Although autologous culture keratinocytes may be useful to treat leg ulcers and to provide a new epidermal surface, they are difficult to handle, generating an epidermis subject to physical stress, resulting in early graft loss, blistering and scarring[18]. The use of composite skin grafts here described disclosed no adverse events, made the manipulation of the graft easier, and increased the graft integration. Preservation of the basement membrane complex at the dermo-epidermal junction granted better mechanical properties of the healing skin. Although treated patients did not completely heal the ulcers in one month, their size had a significant reduction as well as morbidity. It is relevant to emphasize that those were long standing ulcers (5 and 10 years evolution), with larger than 5 cm^2 area were considered refractory to traditional treatments. Prognostic indicators of venous ulcers demonstrated that in subjects with a greater than 5 cm2 only 40% healed baseline ulcer area with over 3 years duration, only 24% healed[6]. Additionally, patient 2 had a history of injury (burn) in the affected leg, and the skin bed was not optimum, surrounded by an atrophic skin, which could made the graft taking more difficult.

On the other hand, the encouraging results described with other composite skin substitute on leg ulcers (GraftskinTM)[24,25] were only attained with more than one application of graft. It is possible that successive applications of the present composite skin substitute may bring better results.

CONCLUSION

In this pilot study there were no side effect upon the application of the graft, and it was demonstrated the feasibility of this skin substitute to treat refractory leg ulcers. We are now engaged in a randomized study with a more expressive number of cases to estimate the accuracy of such composite skin substitute on leg ulcers compared to compression.

RESUMO

Introdução: As úlceras de estase venosa de perna representam um desafio terapêutico associado a significativa morbidade e custo. Muitos avanços têm sido realizados no desenvolvimento e aplicação de substitutos de pele biológicos, mostrando que estes podem ser benéficos para pacientes com queimaduras, úlceras e outras lesões de pele. Os queratinócitos autólogos cultivados têm demonstrado utilidade no tratamento de úlceras de perna, apesar da ausência de componentes dérmicos poder comprometer seus efeitos e a qualidade da cicatriz. **Objetivo:** Avaliar o uso de um substituto composto da derme humana acelularizada e queratinócitos autólogos cultivados no tratamento de úlceras de perna. **Métodos:** Neste estudo piloto, dois pacientes com quatro úlceras crônicas de perna foram tratados com substituto de pele composto de derme humana acelularizada e queratinócitos autólogos cultivados durante um mês. **Resultados:** As quatro úlceras tiveram uma redução de tamanho de 72,21%, 36,36%, 60,93% e 15,90% em um mês de tratamento. Nenhuma reação adversa foi observada. A histologia e a imuno-histoquímica mostraram que a derme acelular humana estava livre de células do doador, e o substituto composto preservava a arquitetura normal de pele, incluindo componentes de membrana basal e epiderme estratificada. **Conclusões:** Os resultados preliminares sugerem que o substituto de pele composto pode ser uma alternativa para úlceras refratárias de perna.

Descritores: Úlcera Varicosa; Matriz Extracelular; Pele Artificial; Técnicas de Cultura de Tecidos; Técnicas de Cultura de Células.

REFERENCES

1. Miller F, Phillips TJ. Leg Ulcers. J Am Acad Dermatol. 2000;43:91-5.
2. Falanga V. Venous ulceration. J Dermatol Surg Oncol. 1993;19:764-71.
3. Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. J Am Acad Dermatol. 1991;25:965-87.
4. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. J Am Acad Dermatol. 2001;44(3):401-21.
5. Ghauri ASK, Taylor MC, Deacon JE, Whyman MR, Earnshaw JJ, Heather BP, Poskitt KR. Influence of a specialized leg ulcer service on management and outcome. Br J Surg. 2000;87:1048-56.
6. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V and the venous ulcer study group. Prognostic indicators in venous ulcers. J Am Acad Dermatol. 2000;43:627-30.
7. Phillips TJ, Kehinde O, Green H, Gilchrest B. Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. J Am Acad Dermatol.1989;21:191-9.
8. Limat A, French LE, Blal L, Saurat JH, Hunziker T, Salomon D. Organotypic cultures of autologous hair follicle keratinocytes for the treatment of recurrent leg ulcers. J Am Acad Dermatol. 2003;48:207-14.
9. Ramos-e-Silva M, Castro MCR. New dressings, including tissue-engineered living skin. Clinics in Dermatol. 2002;20:715-23.
10. Jones L, Currie L, Martin R. A guide to biological skin substitutes. Br J Plastic Surg. 2002;55:185-93.
11. Rennekampff HO, Kiessig V, Griffey S, Greenleaf G, Hansbrough JF. Acellular human dermis promotes cultured keratinocyte engraftment. J Burn Care Rehabil.1997;18:535-44.
12. Omar AA, Mavor AID, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with dermagraft® . Eur J Endovasc Surg. 2004;27:666-72.
13. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. Wound Repair Regen. 1999;7(4):201-7.
14. Schonfeld WH, Villa KF, Fastenau JM, Mazonson PD, Falanga V. An economic assessment of Apligraf® (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. Wound Rep Reg. 2000;8:251-257.
15. Weingarten MS. State-of-the-art treatment of chronic venous disease. Clinical Infectious Diseases. 2001;32:949-54.
16. Sibbald RG, Torrance GW, Walker V, Attard C, MacNeil P. Cost-effectiveness of Apligraf in the treatment of venous ulcers. Ostomy Wound Manage. 2001;47(8):36-46.
17. Fivenson D, Scherschun L. Clinical and economic impact of Apligraf® for the treatment of nonhealing venous leg ulcers. Int J Dermatol. 2003;42:960-5.
18. Medalie DA, Eming SA, Tompkins ML, Krueger GG, Morgan JR. Evaluation of human skin reconstituted from composite grafts of cultured keratinocytes and human acellular dermis transplanted to athymic mice. J Invest Dermatol. 1996;107:121-7.
19. Yukna RA, Turner DW, Robinson LJ. Variable antigenicity of liophliized allogenic and lyophilized xenogenic skin in guinea pigs. J Periodontal Res. 1977;12:197-203.
20. Green H et al. Growth of cultured humana epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. Proc Natl Sci USA. 1979;765:5665-8.
21. Ralston, R.D., Layton, C., Dalley, A.J., et al. Keratinocytes contract human dermal extracellular matrix and reduce soluble fibronectin production by fibroblasts in a skin composite model. Br J Plast Surg. 1997;50:408-15.
22. Sheridan R, Choucair R, Donelan M, Lydon M, Petras L, Tompkins R. Acellular Allodermis in burn surgery: 1-year results of a pilot trial. J Burn Care Rehabil. 1998;19:528-30
23. Ralston DR, Layton C, Dalley AJ, Boyce SG, Freedlander E, Mac Neil S. The requirement for basement membrane antigens in the production of human epidermal/dermal composites in vitro. Br J Dermatol. 1999;140:605-15.
24. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiacomo F, Altman M, Jensen J, Sabolinski M, Hardin-Young J and The Human Skin Equivalent Investigators Group. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Arch Dermatol. 1998;134:293-300.
25. Brem H, Balledux J, Sukkarieh T, Carson P, Falanga V. Healing of venous ulcers of long duration with a bilayered skin substitute: results from a general surgery and dermatology department. Dermatol Surg. 2001;27:915-9.

NOCARDIOSIS AND KIDNEY TRANSPLANTATION: CASE REPORT IN A RECENTLY TRANSPLANTED PATIENT

Relato de caso de Nocardiose em transplante renal recente

Gustavo Navarro Betônico[1], Emerson Nunes Costa[2,3], Clayton Santos Souza[3], Kênio Dias Botelho[4], Hélio Teixeira[2], Henrique Vieira Lima[2,3], Marcus Vinícius de Pádua Netto[2,3]

ABSTRACT

The patient is a 47-year-old white woman who was on the hemodialysis from 1999 to 2002, when she received a cadaveric renal transplant (deceased donor). The immediate postoperative immunosupression consisted of oral tacrolimus, predinisone and mycofenolato mofetil (MMF), and her medications at that time of her admission were tacrolimus (5mg 12/12 h), MMF (1000mg 12-12 h), and predinisone (10mg/day). After 8 weeks, the patient went to the hospital and she was admitted presenting fever (37,9ºC), cough, malaise and vomiting. The chest radiography revealed a mass in the left superior lobe, which was initially treated with levofloxacin associated to ceftriaxone. There was partial improvement of the cough and total remission of the fever. The patient was discharged after 3 weeks of treatment in stable condition, with negative blood and bronchial cultures. After ten days, she returned to the hospital with relapsed symptoms and a subcutaneous purulent collection was detected in her left leg, and the culture of the drained material evidenced a filamentous microorganism, identified as Nocardia sp, later specified as Nocardia asteroides. Treatment with sulfametoxazole-trimetroprin 800mg t.i.d was initiated, and after five days, the patient was pyretic and treatment was kept for six months.

Keywords: Kidney Transplantation; Complication; Infection; Nocardia Infections; Immunosupression; Tacrolimus.

INTRODUCTION

A successful renal transplantation depends on a relationship between attaining a sufficient immunossupression to avoid the graft rejection and maintaining a sufficient level of immune competence to protect the recipient from infections, which are caused in transplant recipients by several and often unusual agents.[1] Recently, reports on infections caused by Nocardia sp, an aerobic actinomycete are becoming more common, probably related to the more powerful immunosuppressive regimens.[1] It is estimated that 500 to 1000 new cases of nocardiosis occur in the US each year, with 13% occurring in organ transplant recipients.[2]

CASE REPORT

The patient is a 47-year-old white woman who was on hemodialysis from 1999 to 2002, when she received a cadaveric renal transplant. The immediate postoperative immunosuppression consisted of oral tacrolimus, predinisone and mycofenolato mofetil (MMF), and her medications at that time were tacrolimus (5mg 12/12, MMF 1000mg 12/12, prednisone 10mg/day, and furosemide 40mg/day. It was required her admission in the hospital two months after the transplant, when she presented fever (37.9ºC), cough, malaise and vomiting. Also, she reported oliguria and her physical examination revealed no signs of dehydration, normal blood pressure and no fever.

The cardiac examination was unremarkable, with no extra sounds or murmurs. Lung examination was unspecific with bilateral ronchi,

Institutions:

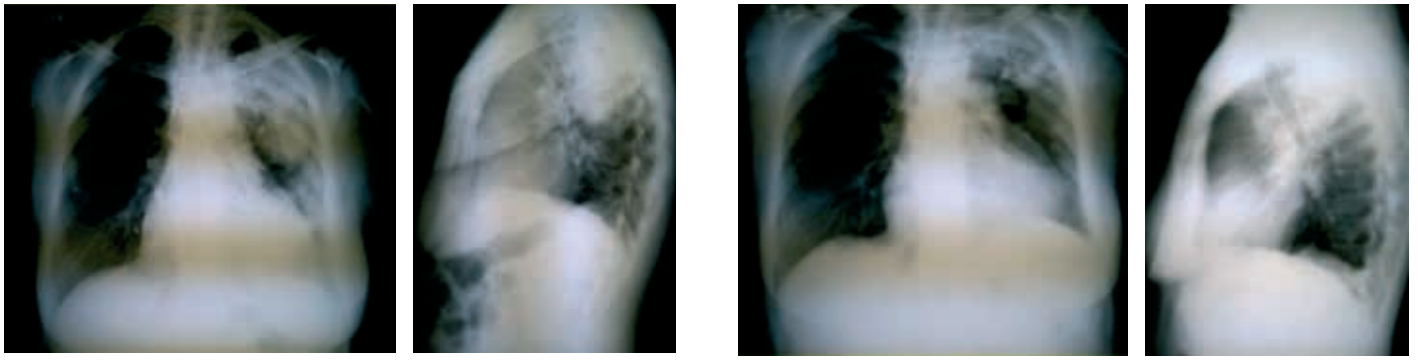
1. Presidente Prudente Medical School – UNOESTE – Presidente Prudente – SP – Brazil
2. Uberlândia Medical School - Uberlândia.
3. Presidente Antonio Carlos Medical School, UNIPAC – Araguari – Minas Gerais – Brazil
4. Catholic University of Brasília-Distrito Federal – Brazil.

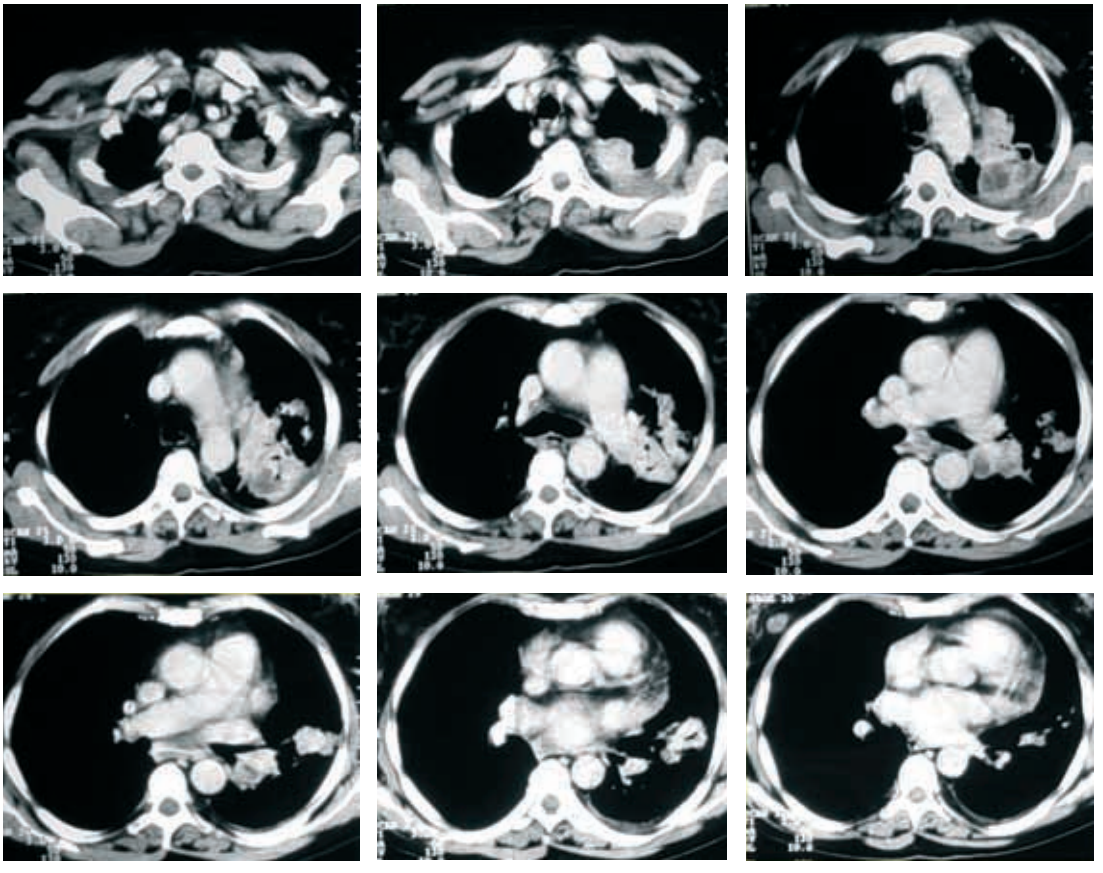
Address:
Marcus Vinícius Pádua Netto
Rua Marques Póvoa, 513 apto 801
CEP: 38400 431 – Uberlândia – Minas Gerais – Brasil
Telephone: 55 34 3236 3079
E-mail: marcus@nanet.com.br

Recebido em: 15.03.2006 Aceito em: 31.05.2006

neck with no adenopathy and extremities without edema. Allograft in the right lower quadrant of her abdomen was nontender. At the date of the admittance in the laboratory, it was presented as follows: leukocytosis, without anemia or diminished platelet counting, serum lactate dehydrogenase 1173 UI/dL, creatinine 1,6 mg/dL and BUN 230 mg/dl, glucose 184 mg/dL. Chest radiography revealed a left superior lobe mass, which was initially treated with levofloxacin associated to ceftriaxone after collection of blood culture samples (Fig 1). A flexible bronchoscopy was performed; no gross endobronchial masses but purulent secretion were seen. Brushing and washing were sent to citopathology and microbiology.

After antibiotic treatment, the cough was partially solved, the fever disappeared and as the creatinine still increased, she underwent an allograft biopsy that revealed acute tubular necrosis associated to tacrolimus toxicity. She was discharged in stable condition after 3 weeks of treatment, with negative blood and bronchial cutures. Ten days later, she returned to the hospital with relapsed symptoms and persistent radiograph image, that time revealling a pulmonary cavity (Fig 2), confirmed by chest CT scan (fig 3). Another series of blood and bronchial cultures were performed and remained negative. After one week, a subcutaneous purulent collection was detected in the left leg and the culture of the draining material evidenced a filamentous microorganism, identified as Nocardia sp, later specified as Nocardia asteroides. Treatment with sulfametoxazole-





trimetroprin 800 mg t.i.d was initiated and after five days the patient was apyretic and treatment was maintained by 6 months.

Her immunossupressive regime was changed to cyclosporine 150 mg b.i.d and blood levels were adjusted for the late post-transplant period.

DISCUSSION

Nocardiosis is a localized or disseminated infection caused by soil-borne aerobic, gram-positive, variably acid-fast, filamentous bacteria. Nocardia species are actinomycetes found in soil, including sand, domestic dust and even swimming pools.[3]

Infections caused by Nocardia sp can be present in a variety of clinical forms, including skin lesions,[3] pulmonary lesions, cerebral abscess and ocular lesions occurring isolated or combined.[4,5,6,7] Infection can occur through inhalation but some reports skin inoculation.[8] Nocardia asteroides is the most frequent human pathogen, accounting for 80% to 90% of infections, and it is associated to pulmonary, cutaneous, and disseminated disease.[8,9]

Routine microbiological tests can identify other species such as Nocardia. brasiliensis and Nocardia. otitidiscaviarium. Recently, development of more specific tests turned possible the differentiation of two subgroups of N. asteroides, which are considered distinct species: N. farcinica and N. nova.

In the case here reported, the first pulmonary infection could be related to Nocardia sp, but as previously reported, culture samples containing Nocardia species can be prematurely discharged, since they have a slow growth rate.[10,11] Another cause of persistent negative cultures, specially in bronchial brushings, is the growth of other microorganisms than Nocardia, which hide the appearance of Nocardia colonies.[12]

Approximately one-third of the cultured materials become positive except for abscess or fistula material when isolation is more frequent. This fact comes together with our findings, because the diagnostic of Nocardia infection was only made after the metastatic leg abscess appeared and the cultured material was positive.

Pulmonary nocardiosis has an incidence of 2 to 5% in kidney transplant patients, and it can present acute, sub acute and chronic forms, as nodules, cavities, and alveolar infiltration, including resembling a typical bacterial pneumonia with or without pleural effusion.[13] Our patient initially had pulmonary presentation and good response to the used antibiotics turned correct the diagnostic of usual pneumonia.

Major risk factors for nocardiosis include lympho-reticular neoplasm, chronic obstructive pulmonary disease, systemic immunossupression and others disorders associated with cellular immune dysfunction, immunoglobulin deficiencies and leukocytes defects.[14]

Additional risk factors for nocardiosis in renal transplant patients include the amount of rejections, age <10 or >40 years, high-dose versus low-dose of prednisone, cadaveric versus living releted kidney transplant, granulocytopenia, and uremia.[15] Our patient had [4] of these risk factors: she was over 40 years, received a cadaveric renal transplant, and she was on an increased immunossupressive regimen.

Recently, despite the prophylaxis with sulfametoxazole-trimetroprin, incidence of Nocardia infections in transplant patients seems to be increasing.

Some reports suggest that more aggressive immunossupression regimens, mainly the combination of tacrolimus and MMF are responsible by the increasing incidence of the disease.[8] Although the exact mechanism is not known, it has been demonstraded that tacrolimus interacts with MMF to produce increasing levels of mycophenolic acid, the active metabolite of MMF.[15] Patient was receiving tacrolimus and MMF, and such combination must be considered a factor in the development of her nocardial infection.

The disease has variable incidence, and it decreased after the prophylaxis with sulfametoxazol-trimetroprin was routinely initiated, although in some related cases, trimethoprim-sulfamethoxazole given as prophylaxis against Pneumonystis carinii pneumonia and/or urinary tract infection was not effective for nocardia in patients on tacrolimus regimen.[8-12]

RESUMO

Introdução: Paciente de 47 anos, branca, mantida em terapia renal substitutiva de 1999 até 2002, quando recebeu transplante renal de doador cadáver. A terapia imunossupressora inicial constava de tacrolimus, prednisona e micofenolato mofetil (MMF). No momento da internação, as doses utilizadas eram respectivamente: 5mg 12/12h de tracolimus, 1000mg 12/12h de MMF, 10mg/dia de prednisona e 40mg/dia de furosemida. Após oito semanas, a paciente procurou o hospital e foi internada com quadro de febre (37,9ºC), tosse, mal-estar e vômitos. Foi solicitado RX de tórax, que revelou uma massa no lobo superior esquerdo, inicialmente tratado com levofloxacin associado a ceftriaxone. Houve melhora parcial do quadro de tosse, com remissão total da febre. A paciente recebeu alta após três semanas de tratamento em boas condições, com todas as culturas negativas. Passados dez dias, a paciente retornou ao hospital com os mesmos sintomas anteriores, tendo sido encontrada coleção purulenta subcutânea na perna esquerda, que foi drenada, e o material coletado foi enviado para exame. Foi evidenciado um microorganismo filamentoso identificado como *Nocardia sp*, posteriormente especificado como *Nocardia asteroides*. Foi iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetroprin 800mg 12/12h, e após cinco dias, a paciente já se mostrava afebril e o tratamento foi mantido por seis meses.

Descritores: Transplante Renal; Infecção; Nocardiose; Imunossupressão, Tacrolimus.

REFERENCES

1. Fishman J, Rubin R. Infection in Organ-Transplant Recipients. N Engl J Med. 1998Jun 11;338:1741-51.
2. Wilson JP, Turner HR, Kirchner KA, Chapman SW. Nocardial infections in renal transplant recipients. Medicine. 1989 Jan;68(1):38-57. Review.
3. McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev. 1994 Jul;7(3):357-417. Review.
4. Agarwal R, Ayyagari A, Prasad KN, Nag VL, Sharma RK. Primary subcutaneous Nocardia asteroides infection in a renal allograft recipient. Mycopathologia 1999 Dec;148(3):113-5.
5. Magee CC, Halligan RD, Milford EL, Sayegh MH: Nocardial infection in a renal transplant recipient on tacrolimus and mycophenolate mofetil. Clin Nephrol. 1999 Jul;52(1):44-6.
6. Tan SY, Tan LH, Teo SM, Thiruventhiran T, Kamarulzaman A, Hoh HB: Disseminated nocardiosis with bilateral intraocular involvement in a renal allograft patient. Transplant Proc. 2000 Dec;32(7):1965-6.
7. Palomares M, Martinez T, Pastor J, Osuna A, Bravo JA, Alvarez G, Asensio C:. Cerebral abscess caused by Nocardia asteroids in renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant. 1999 Dec;14(12):2950-2.
8. Wong KM, Chak WL, Chan YH, Choi KS, Chau KF, Lee KC, Li CS. Subcutaneous nodules attributed to nocardiosis in a renal transplant recipient on tacrolimus therapy. Am J Nephrol. 2000 Mar-Apr;20(2):138-41.
9. Reddy SS, Holley JL. Nocardiosis in a recently transplanted renal patient. Clin Nephrol. 1998 Aug;50(2):123-7.
10. Lerner PI, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mendell, Nocardia species. Principle and practice of infectious diseases. 4th ed. 1995 Vol. 2. New York: Churchill Livingstone.:2273-80.
11. Kursat S, Ok E, Zeitnoglu A, Tokat Y, Saydam G, Cirit M, et al. Nocardiosis in renal transplant patients. Nephron. 1997 Jan;75(3):370-1.
12. Gutierrez H, Salgado O, Garcia R, Henriquez C, Herrera J, Rodriguez-Iturbe B. Nocardiosis in renal transplant patients. Transplant Proc. 1994 Feb;26(1):341-2.
13. Maccario M, Tortorano AM, Ponticelli C. Subcutaneous nodules and pneumonia in a kidney transplant recipient. Nephrol Dial Transplant. 1998 Mar;13(3):796-8.
14. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, Roth D, D. Roth, G. Ciancio, et al. Augmentation of mycophenolate mofetil pharmacokinetics in renal transplant patients receiving prograf and cellcept in combination therapy. Transplant Proc. 1997 Feb 29;(1):334-36.
15. Boiron P, Locci R, Goodfellow M, Gumaa SA, Isik K, Kim B, et al. Nocardia, nocardiosis and mycetoma. Med Mycol. 1998;36 Suppl 1:26-37.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

ARTIGOS ORIGINAIS

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

ARTIGOS DE REVISÃO

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

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

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

CARTAS AO EDITOR

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

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

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

OPINIÃO TÉCNICA

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

PRÓS E CONTRAS

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

IMAGEM EM TRANSPLANTE

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

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

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

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

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

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

Requisitos técnicos

a) O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando cada seção em uma nova página, na seqüência: página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas. Se impresso, deverão ser enviadas duas cópias, em papel tamanho ISO A4 (210x297mm), mais uma cópia digital (disquete ou CD-ROM)

b) Permissão à ABTO para reprodução do material;

c) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.

d) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico, contendo assinatura de todos os autores.

e) Conflitos de interesse de cada autor.

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

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

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

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;

b) Nome completo de cada autor, com o seu grau acadêmico e afiliação institucional;

c) Nome do departamento e instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído;

d) Nome, endereço completo, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência;

e) fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

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

TEXTO

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

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

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

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

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

LIVROS

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

CAPÍTULOS DE LIVROS

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

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

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

TESES

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

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

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

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

TABELAS, FIGURAS, LEGENDAS E ABREVIATURAS

Tabelas

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

Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações)

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

Legendas

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

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

ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados para:
e-mail: abto@abto.org.br
ou
Jornal Brasileiro de Transplantes - JBT
A/C Dr. Mário Abbud Filho
Av. Paulista, 2001, 17º andar - Cj. 1704/1707
CEP 01311-300 - São Paulo - SP
Telefax.: (11) 3283-1753

Resumo de Bula de Rapamune® (sirolimo)

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

RPM0504CDS11

A evidência está aqui

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RAP025 ANU0905

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

SC@C 0800-160625 sac@wyeth.com.br Wyeth

Rapamune® sirolimo
Drágeas de 1mg, 2mg e Solução Oral 1mg/mL
Excelente sobrevida 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 Biociências S.A.
www.novartis.com.br

Myfortic™, micofenolato de sódio. Forma farmacêutica e apresentação: comprimidos revestidos gastro-resistentes de 180 mg ou 360 mg. Embalagens com 120 comprimidos revestidos. Indicações: profilaxia da rejeição aguda em pacientes submetidos a transplante renal alogênico, em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides. Contraindicações: hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil ou a qualquer um dos excipientes. Precauções e Advertências: é recomendado que a terapia com myfortic™ não seja iniciada até que o resultado negativo do teste de gravidez seja obtido. Pacientes recebendo regimes imunossupressores apresentam um maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente cutâneas. Instruir aos pacientes a relatar imediatamente qualquer evidência de infecção, contusão inesperada, sangramento ou qualquer outra manifestação de depressão da medula óssea. A supressão excessiva do sistema imune aumenta a suscetibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas, infecções fatais e sepse. Monitorar neutropenia. Se contagem absoluta de neutrófilos < 1,5 x 103/µl, interromper ou descontinuar myfortic™. A vacinação pode ser menos efetiva e o uso de vacinas de microorganismos vivos atenuados devem ser evitadas. Devido a derivados do MPA terem sido associados com um aumento na incidência de efeitos adversos no sistema digestivo, incluindo casos não frequentes de ulceração no trato gastrointestinal, hemorragia e perfuração, administrar com cautela em pacientes com sérios distúrbios ativos no sistema digestivo. Gravidez e lactação: myfortic™ deve ser usado em mulheres grávidas somente se o benefício justificar o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos efetivos devem ser utilizados antes do início, durante a terapia e por seis semanas após o descontinuação do tratamento. Não se sabe se MPA é excretado no leite humano. Veja informações completas sobre o produto. Interações medicamentosas: Aciclovir: existe potencial do MPAG e o aciclovir competirem pela secreção tubular, resultando em um possível aumento na concentração de ambas. Antiácidos com hidróxidos de alumínio e magnésio: diminuição de 37 % na exposição sistêmica de MPA e de 25% na concentração máxima de MPA. Uma vez que ainda não estudou-se a administração de Azatioprina e myfortic™, esta associação não é recomendada. Colestiramina e drogas que interferem na circulação enterohepática: a colestiramina pode diminuir a exposição de MPA. Ganciclovir: em pacientes com deficiência renal nos quais myfortic™ e ganciclovir são co-administrados, as recomendações de dose de ganciclovir devem ser observadas e os pacientes monitorados cuidadosamente. Veja informações completas sobre o produto. Reações adversas: mais comuns: leucopenia e diarreia. Pacientes recebendo regimes imunossupressores apresentam maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente de pele. Todos os pacientes transplantados apresentam maior risco de infecções oportunistas. As infecções oportunistas mais comuns: CMV, candidíase e herpes simples. Reações adversas listadas por sistema corpóreo: infecções do trato urinário, herpes zoster, candidíase oral, sepsis, infecção respiratória superior, gastroenterite, herpes simples, nasofaringite; leucopenia, anemia, trombocitopenia; cefaléia, tonse; diarreia, náusea, dispepsia, vômito; constipação, dor abdominal, distenção abdominal, flatulência, perda de fezes, sensibilidade abdominal, gastrite; pirexia; fadiga; função hepática anormal. Veja informações completas sobre o produto. Posologia: o tratamento deve ser iniciado e acompanhado por especialistas de transplante apropriadamente qualificados. A dose recomendada é 720 mg, duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Em pacientes recebendo 2 g de micofenolato mofetil, o tratamento pode ser substituído por 720 mg de myfortic™, duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Myfortic™ pode ser administrado com ou sem a alimentação. Crianças: A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Superdosagem: não foi relatada nenhuma experiência de superdosagem com myfortic™ em humanos. Venda sob prescrição médica. Reg. M.S.: 1.0068.0897. Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. **Material científico destinado exclusivamente à classe médica.** Referências: 1. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2381–2386. 2. Pelletier RP, Akin B, Henry ML, et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. Clin Transpant. 2003;17:200-205. 3. Ramanathan S, Lentine KL, Burroughs TE, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. Transplantation. In press.