

# Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de  
Transplante de Órgãos - ABTO  
Volume 9, Número 3, Jul - Set 2006



# 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.3, p. 553-596, jul/set 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 Athayde Teixeira de Carvalho - PR  
Luiz Felipe Santos Gonçalves - RS  
Luiz Sergio Azevedo - SP  
Marcelo Moura Linhares - SP  
Marcelo Ribeiro Jr - MG  
Maria Fernanda C. Carvalho - SP  
Marilda Mazzali - SP  
Niels Olsen Saraiva Camara - SP  
Paulo M. Pêgo Fernandes - SP  
Paulo Massarollo - SP  
Rafael F. Maciel - PE  
Renato Ferreira da Silva - SP  
Roberto Ceratti Manfro - RS  
Tércio Genzini - SP  
Valquiria Bueno - SP

## Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)  
*Presidente*

B. D. Kahan (Houston-USA)  
F. Delmonico (Boston-USA)  
G. Opelz (Heidelberg-Alemanha)  
H. Kreis (Paris- França)  
J. M. Dubernard (Lyon-França)  
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)  
J. P. Soullou (Nantes-France)  
N. L. Tilney (Boston-USA)  
P. N. A. Martins (Berlin/Alemanha)  
T. B. Strom (Boston-USA)

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

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

## Diretorias Anteriores

1987/1988 - Diretor Executivo - Jorge Kalil  
1987/1990 - Presidente do Conselho Deliberativo - Emil Sabbaga  
1989/1990 - Diretor Executivo - Ivo Nesralla  
1991/1992 - Diretor Executivo - Mário Abbud Filho  
1991/1992 - Presidente do Conselho Deliberativo - Silvano Raia  
1993/1994 - Diretor Executivo - Luiz Estevam Ianhez

1995/1996 - Presidente - Elias David-Neto  
1997/1998 - Presidente - Valter Duro Garcia  
1999/2001 - Presidente - Henry de Holanda Campos  
2002/2003 - Presidente - José Osmar Medina Pestana  
2004/2005 - Presidente - Walter Antonio Pereira

# JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.9, n.3, p. 553-596, jul/set 2006

## Diretoria (Biênio 2006 - 2007)

<b>Presidenta</b>	Maria Cristina Ribeiro de Castro
<b>Vice-Presidente</b>	Jorge Milton Neumann
<b>Secretário</b>	Paulo Celso Bosco Massarolo
<b>2º Secretário</b>	Rafael de Aguiar Barbosa
<b>Tesoureiro</b>	Cláudio Santiago Melaragno
<b>2º Tesoureiro</b>	José Huygens Parente Garcia

<b>Conselho Consultivo</b>	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

The pshyche shows to her sisters. Fragonard 1732-1806. France.

### 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 &amp; 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

Van Moorsel Gráfica e Editora

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387 é um Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, tem uma tiragem de 2200 exemplares por edição e é publicada quatro vezes por ano.  
Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

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

## SUMÁRIO

<b>EDITORIAL</b> .....	<b>559</b>
------------------------	------------

### ARTIGOS ORIGINAIS

<b>Trauma e doação de órgãos e tecidos para transplante</b> .....	<b>561</b>
---	------------

*Edvaldo Leal de Moraes, Leonardo Borges de Barros e Silva, Milton Glezer, Nair Cordeiro dos Santos da Paixão, Tatiana Cristine de Moraes*

<b>Infecção pelo herpes virus humano tipo 6 (hhv6) em um grupo de receptores de transplante renal</b> .....	<b>566</b>
---	------------

*Janaína Luisa Leite, Juliana Andréa Manfrinatto, Marilda Mazzali e Laura Sterian Ward*

<b>A utilização do anti-cd3 butantan no transplante renal</b> .....	<b>572</b>
---	------------

*Francine Lemos, Ana Maria Moro, Maria Teresa Alves Rodrigues, Angélica Garbuio, Sandra Maria Monteiro, Flavio Marques, Maria Cristina Ribeiro Castro, Luiz Estevam Ianhez, Jose Osmar Medina Pestana, Valter Duro Garcia, Jorge Neumann, Verônica Coelho, Isaías Raw, Jorge Kalil*

### RELATO DE CASO

<b>Rejeição hiperaguda após transplante pulmonar unilateral: relato de caso</b> .....	<b>579</b>
---	------------

*Marcos Naoyuki Samano, Mauro Canzian, Rogério Souza, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, Fabio Biscegli Jatene*

<b>Terapia do crescimento gengival induzido pela ciclosporina em transplantados renais</b> .....	<b>583</b>
--	------------

*Raphaella Bernardes Morais, Rafaela Wassoler Casagrande, Acir José Dirschnabel, Luciana Reis Azevedo, Sonia Mara Luczyszyn, Antonio Adilson Soares de Lima, Maria Ângela Naval Machado*

<b>Transplante renal em paciente diabético com implante arterial do enxerto na artéria circunflexa profunda do ílio – relato de caso</b> .....	<b>587</b>
--	------------

*Christian Evangelista Garcia, Jean Cristovão Guterres, Alexandre Ernani da Silva, Luciane Monica Deboni, Marcos Alexandre Vieira, Paulo Eduardo da Silveira Cicogna, Carlos Alberto Rost, Hercilio Alexandre da Luz Filho, José Aluisio Vieira*

<b>NORMAS DE PUBLICAÇÃO</b> .....	<b>590</b>
-----------------------------------	------------



## EDITORIAL

### *Câmeras, ação: holofotes sobre a molécula da IDO*

A proteína Indoleamina 2,3-dioxigenase, conhecida por IDO, é codificada por um gene localizado no cromossomo humano 8 que recentemente tem recebido especial atenção de alguns pesquisadores.

Com 403 aminoácidos e peso molecular de 45 kDa, a IDO é a enzima tecidual responsável pela degradação do aminoácido L-triptofano. A expressão intracelular da IDO é constitutiva, mas pode ser induzida em diferentes tecidos como na placenta, pulmão, intestinos, rim e cérebro. Uma vez ativada, a IDO degrada o L-triptofano tecidual e forma os metabólitos da via da cinurenina que participam do controle da imunidade inata do hospedeiro. O estímulo para produção da IDO é feito principalmente pelos interferons e pelo fator de necrose tumoral (TNF) e por isso seu aumento in vivo está associado com a resposta inflamatória montada contra vários agentes infecciosos.<sup>1</sup>

Paradoxalmente a IDO também pode regular, de forma inibitória, a resposta imunológica. Isso poderia ocorrer pelo mecanismo de sinalização reversa, através dos co-receptores CTLA4 e moléculas CD28 – B7. A interação dessas estruturas na superfície das células dendríticas e linfócitos T resultaria na ativação da via da cinurenina, cuja degradação do triptofano dependente da IDO.<sup>1</sup>

Ainda, a ação da IDO sobre o triptofano também pode levar à formação de locais privilegiados imunologicamente. O efeito combinado da depleção do triptofano e formação de seus catabólitos permitiria a diferenciação de células T imaturas em linfócitos com fenótipo imunossupressivo - as células T reguladoras - capazes de promover tolerância imunológica.<sup>2</sup>

Baseados nesse racional, Dellê e Noronha apresentam neste número do JBT um trabalho que mostra, de modo engenhoso, como colocar a engenharia genética a serviço dos transplantes.

Os autores ligaram o DNA da IDO a um vetor bacteriano de expressão formando o vetor-IDO, que foi inserido em ilhotas pancreáticas, posteriormente transplantadas em ratos diabéticos. O objetivo do trabalho foi testar a viabilidade

do vetor construído e verificar se a expressão da IDO, nas ilhotas transplantadas, poderia protegê-las contra a rejeição elaborada pelo hospedeiro, além obviamente de tratar o diabetes induzido nos animais.

Os resultados obtidos foram estimulantes, pois os ratos diabéticos transplantados com ilhotas alogênicas transfectadas com IDO apresentaram, após 45 dias, níveis de insulina e glicemia dentro dos limites da normalidade. Entretanto, como ressaltado pelos autores, esses níveis foram diferentes daqueles encontrados nos animais isogênicos. Interessante que enquanto nenhum dos animais controle apresentou rejeição das ilhotas, as ilhotas transfectadas com IDO foram rejeitadas por alguns ratos alogênicos (32%) e pela totalidade dos animais alogênicos sem IDO, mostrando que talvez essa via metabólica participe, mas não isoladamente, na indução da tolerância.

Embora as evidências indiquem que a IDO seja uma importante enzima reguladora do sistema imunológico, inúmeras questões sobre seu exato papel em condições fisiológicas e patológicas, in vivo, ainda precisam ser respondidas.

Dellê e Noronha, com esse trabalho, além de acumularem mais evidências sobre a função reguladora da IDO, juntam-se ao grupo de elite de pesquisadores internacionais interessados em responder essas perguntas fundamentais.

Importante enfatizar que com esse trabalho, os autores mostram ao mundo o refinamento da pesquisa médica nacional, que gradativamente ascende no ranking da produção científica mundial de alta qualidade.

Mário Abbud Filho  
Editor do JBT

#### REFERÊNCIAS

1. Puccete P & Grohmann U. IDO and regulatory T cells: a role for reverse signalling and non-canonical NF-KB activation. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:817-23.
2. Munn DH, Zhom M, Atwood JT et al. Prevention of allogenic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science.* 1998;281:1191-3.

# TRAUMA E DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE

## *Trauma and Tissue and Organ Donation for Transplant*

*Edvaldo Leal de Moraes, Leonardo Borges de Barros e Silva, Milton Glezer,  
Nair Cordeiro dos Santos da Paixão, Tatiana Cristine de Moraes*

### RESUMO

Atualmente, trauma representa uma das grandes causas de morte. Algumas vítimas de trauma podem evoluir para morte encefálica, podendo ser viabilizadas como doadoras de órgãos e tecidos. **Objetivos:** Conhecer os diferentes tipos de trauma que resultaram em morte encefálica; caracterizar potenciais doadores segundo a faixa etária, sexo e raça; quantificar os potenciais doadores que efetivaram ou não a doação de órgãos e tecidos, especificando os motivos da não-doação; conhecer quais os órgãos e tecidos utilizados para transplante. **Métodos:** Estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo, utilizando dados coletados dos prontuários da Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Resultados:** Foram analisados os dados de 198 prontuários de potenciais doadores, durante o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005. Os dados mostraram que dos potenciais doadores vítimas de trauma, 78,79% eram do sexo masculino, 67,17% eram da raça branca e a faixa etária predominante foi de 0 a 25 anos com 47,48%. Dentre os diferentes tipos de trauma, o acidente de trânsito representou 44,45%. Dos potenciais doadores, 72,73% não efetivaram a doação e, dos motivos de não-doação, a recusa familiar representou 45,83% e parada cardíaca, 41,67%. Dos doadores, os órgãos mais utilizados foram os rins com 98,14%. **Conclusão:** Os resultados mostraram que a não efetivação da doação se deu principalmente por recusa familiar e por parada cardíaca. Fica evidente que o tema merece atenção da sociedade, do governo e dos profissionais da saúde.

**Descritores:** Transplante, Traumatismos, Morte Encefálica e Enfermagem.

### INTRODUÇÃO

Trauma tem sido considerado um sério problema social e comunitário, e hoje um dos mais significativos problemas de toda a área da saúde, sendo a principal causa de morte na faixa etária até os 45 anos<sup>1</sup>.

O trauma pode ser rotulado como a doença negligenciada do mundo moderno, tanto que os investimentos feitos visando seu controle, prevenção e tratamento são inversamente proporcionais à rápida progressão da violência e dos mais diferentes tipos de traumatismo<sup>1</sup>. Traumatismo é o termo clínico que traduz o conjunto de alterações causadas por um agente físico em uma pessoa<sup>2</sup>.

Hoje, graças à implantação de sistemas de atendimento mais atuantes e mais resolutivos, e também em decorrência da crescente implantação de cursos de capacitação e atualização, como é o caso do Suporte Avançado de Vida em Trauma (ATLS), do Suporte Pré-hospitalar de Vida em Trauma (PHTLS) e do Suporte de Vida em Trauma para Enfermeiros (TLSN), o atendimento ao trauma tem sido mais adequado e eficiente. Obviamente, o treinamento de profissionais de saúde é apenas uma etapa em um longo e complexo processo de aprimoramento assistencial, que está longe de ser totalmente equacionado<sup>3</sup>.

O trauma representa cerca de 10% dos óbitos no mundo todo. Em termos “etiológicos”, os traumatismos (causas externas) podem ser reunidos em dois grandes grupos: os denominados “não-intencionais” (atropelamento, colisões, quedas, afogamentos, etc.) e os “intencionais” (suicídios, homicídios, violências e guerras). No mundo, entre as diferentes causas externas, os acidentes por veículos

#### Instituição:

Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil

#### Correspondência:

Edvaldo Leal de Moraes

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - sala 5017-A - Cerqueira César

CEP 05403-000 - São Paulo - SP

Tel./Fax: 55 11 3069-8004

E-mail: edvaldoleal@uol.com.br

Recebido em: 08.08.2006

Aceito em: 14.09.2006

automotores, colisões e atropelamentos constituem a primeira causa de morte, seguidos por suicídios e homicídios<sup>3</sup>.

No Brasil, cerca de 130 mil pessoas são vítimas de trauma a cada ano. Segundo dados do Ministério da Saúde (2005), desse total, 40% são devido a acidentes de trânsito, 40% por ferimentos penetrantes (tiro e faca), e os demais por quedas, afogamentos e outras causas. Esta é a principal causa de morte na população masculina até 45 anos. Analisando a população em geral, o trauma vem a ser a segunda causa, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Por isso, ele é considerado pelos especialistas como a doença do século. Segundo o Professor Doutor Dario Birolini, da disciplina de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), o trauma é uma doença peculiar, pois ocorre da forma mais imprevisível possível. Agride a vítima sem proteção, como “é o caso do tiro; ninguém sabe onde a bala vai pegar e qual o estrago que vai fazer”<sup>4</sup>.

É nesse contexto de violência que muitos indivíduos vitimados pelo trauma evoluem para danos neurológicos graves e irreversíveis, levando à morte encefálica (ME). A morte encefálica é caracterizada pela parada completa e irreversível de todas as funções neurológicas intracranianas, considerando tanto os hemisférios cerebrais como o tronco encefálico.

Estudo realizado no Departamento de Neurocirurgia da Universidade Lódz (Polônia) mostrou que dos pacientes vítimas de trauma com índice 3 de Glasgow na admissão, 89% morreram, 7% sobreviveram em coma vegetativo persistente e 4% sobreviveram e receberam alta hospitalar. Concluíram que entre os pacientes com índice 3 de Glasgow, somente aqueles sem maiores anormalidades na tomografia craniana ou aqueles com hematoma epidural têm chance de sobreviver. Os pacientes portadores de hematoma intracraniano tinham péssimo prognóstico (não existindo, praticamente, chance de sobrevivência). Nesses casos, os pacientes devem ser considerados como possíveis doadores de órgãos, mas somente após a parada da circulação cerebral. E, quando a morte encefálica for comprovada de acordo com os padrões internacionalmente aceitos, eles podem ser tratados como potenciais doadores<sup>5</sup>.

A escala de coma de Glasgow foi introduzida como modelo para monitoramento do nível de consciência após trauma de crânio. Embora o objetivo inicial fosse criar um método para monitoramento do nível de consciência, sua utilização provou-se eficaz também como índice de gravidade de lesão cerebral, relacionando-se com o prognóstico<sup>3</sup>. A escala de coma de Glasgow baseia-se na observação de três tipos de resposta: abertura ocular, melhor resposta ao comando verbal e melhor resposta motora. O valor mínimo é de 3 e o máximo é de 15. Quanto maior o valor, menor será o nível de gravidade, e melhor o prognóstico. Por definição, um paciente em coma não apresenta abertura ocular, não tem capacidade para obedecer a comandos e não verbaliza<sup>3</sup>. A identificação dos pacientes com índice 3 de Glasgow no Brasil possibilita a realização de exame clínico para investigação de morte encefálica, desde que sejam respeitadas as determinações da Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1480/97, que estabelece os critérios para o diagnóstico de ME atualmente aceitos. Estes critérios incluem: a) causa do coma; b) causas do coma que devem ser excluídas durante o exame: hipotermia e uso de drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC); c) elementos do exame neurológico: coma aperceptivo, pupilas fixas e areativas, ausência de reflexo córneo-palpebral, ausência de reflexo oculocefálico, ausência de reflexo de tosse e apnéia. Além das provas protocolares e padronizadas em todo território nacional,

é obrigatória a realização de um exame complementar, que vai caracterizar de forma inequívoca: 1) ausência de fluxo vascular cerebral; 2) ausência de atividade eletrofisiológica; ou 3) ausência de atividade metabólica<sup>6</sup>. Uma vez identificado o indivíduo com índice 3 de Glasgow que preencha os critérios clínicos de ME, é obrigatório por lei que todos os estabelecimentos de saúde notifiquem as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos da Unidade Federada do ocorrido, a suspeita de morte encefálica, feito em pacientes por eles atendidos<sup>7</sup>.

Nesse momento as Organizações de Procura de Órgãos (OPOs) assumem um papel fundamental, que consiste na viabilização do possível doador para o Sistema Estadual de Transplante. Vale lembrar que há dez OPOs no estado de São Paulo, sendo quatro na cidade de São Paulo, situadas em hospitais escolas (OPO-HCFMUSP, OPO-Santa Casa, OPO-Dante Pazzanese e OPO-Escola Paulista de Medicina), e no interior do Estado há mais seis OPOs (OPO-Sorocaba, OPO-Marília, OPO-Ribeirão Preto, OPO-Botucatu, OPO-Campinas e OPO-São José do Rio Preto). Os profissionais que compõem essas organizações são em sua maioria médicos e enfermeiros que têm um importante papel no complexo processo de doação-transplante. O processo de obtenção de órgãos para transplante inicia-se com os médicos intensivistas ou assistentes que identificam os potenciais doadores, fazem a declaração de morte encefálica, notificam a família e fazem a comunicação à coordenação de transplante. Continua com a entrevista com a família, em que se solicita o consentimento para remoção dos órgãos e tecidos, e com a avaliação das condições clínicas do potencial doador e da viabilidade dos órgãos a serem extraídos, e termina após a remoção e distribuição dos órgãos e tecidos, com a análise dos resultados<sup>8</sup>. Ressalta-se que a família do possível doador assume papel importante dentro desse processo, pois, conforme a Lei nº 10.211 de março de 2001, a retirada de tecidos, órgãos e partes do corpo de pessoas falecidas para transplante ou outra finalidade terapêutica, dependerá da autorização do cônjuge ou parente maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau. Inclusive firmada em documento assinado por duas testemunhas<sup>9</sup>.

Foi a partir desse complexo contexto que envolve o paciente, vítima de trauma e o processo de doação de órgãos e tecidos para transplante, que se decidiu realizar este estudo, com os seguintes objetivos: conhecer os diferentes tipos de trauma que resultaram em morte encefálica; caracterizar a população vítima de trauma com suspeita de morte encefálica segundo a faixa etária, sexo e raça; quantificar os potenciais doadores vítimas de trauma que efetivamente foram ou não doadores de órgãos e tecidos, especificando os motivos da não-doença; e conhecer quais os órgãos e tecidos utilizados para transplante de doadores vítimas de trauma.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter quantitativo, descritivo, exploratório e retrospectivo<sup>10, 11, 12</sup>. Os dados obtidos permitiram a caracterização dos pacientes vítimas de trauma que passaram pelo processo de doação-transplante. A pesquisa foi realizada na Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (OPO-HCFMUSP). A amostra estudada foi constituída dos prontuários de potenciais doadores de órgãos e tecidos, sem distinção de sexo ou faixa etária, vítimas de traumas durante o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005. Utilizou-se uma planilha contendo os

seguintes dados dos potenciais doadores: sexo, raça, faixa etária, mecanismo do trauma, se foi doador ou não-doador, motivo da não-doação e órgãos utilizados para transplante. Após essa fase, os dados coletados foram analisados e transformados em gráficos disponíveis em programa do Windows.

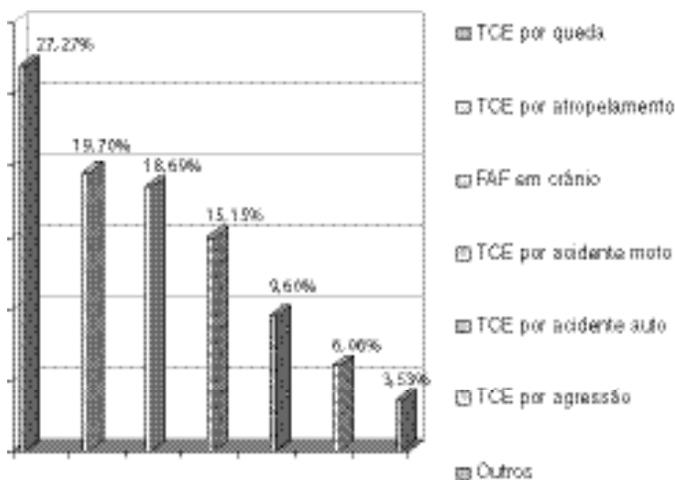
A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou o presente estudo.

**RESULTADOS**

Na OPO-HCFMUSP, durante o período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, a notificação de potenciais doadores vítima de trauma representou 37,5% do total de notificações. Abaixo foi discriminado através de gráficos o perfil desses potenciais doadores.

No gráfico 1 observa-se a distribuição dos potenciais doadores de órgãos e tecidos segundo o mecanismo de trauma. Dos 198 potenciais

**Gráfico 1:** Distribuição dos potenciais doadores de órgãos e tecidos vítimas de trauma, segundo o mecanismo de trauma, OPO-HCFMUSP, 2004-2005.



doadores avaliados pela OPO-HCFMUSP no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005, 54 (27,27%) foram em consequência de TCE por queda, 39 (19,70%) TCE por atropelamento, 37 (18,69%) ferimento por arma de fogo (FAF) em crânio, 30 (15,15%) TCE por acidente de moto, 19 (9,60%) TCE por acidente de automóvel, e 12 (6,06%) TCE por agressão física. Outras causas como afogamento, TCE por acidente de bicicleta, FAF cervical e choque elétrico somaram sete casos (3,53%). Vale ressaltar que acidentes de trânsito representados por atropelamento, acidente de automóvel e moto representaram 44,45% de todas as causas de morte encefálica em potenciais doadores vítimas de trauma.

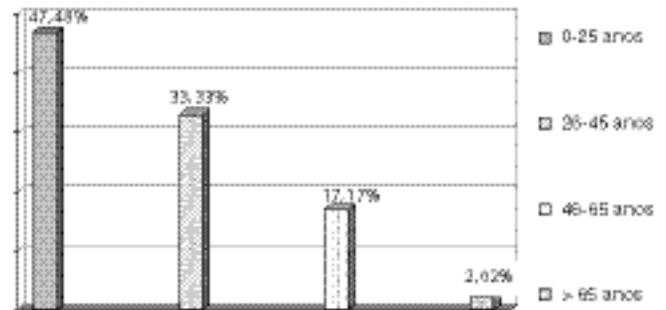
No gráfico 2 observa-se que 94 casos (47,48%) estavam na faixa etária de 0 a 25 anos; 66 (33,33%) na faixa etária de 26 a 45 anos; 34 (17,17%) de 46 a 65 anos; e apenas quatro (2,02%) com mais de 65 anos.

Dos 198 potenciais doadores, como apresentado no gráfico 3, 144 (72,73%) não foram doadores efetivos, sendo que apenas 54 (27,27%) foram encaminhados para doação.

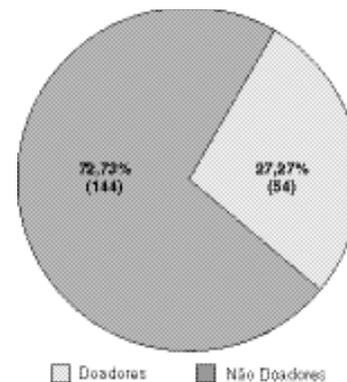
No gráfico 4 percebe-se que, dos motivos para não-doação, a recusa familiar representou 45,83% (66) e a parada cardio-respiratória

41,67% (60). As outras causas como instabilidade hemodinâmica, fora do protocolo de morte encefálica, sorologia positiva, septicemia e sem responsável legal representaram 12,50% (18).

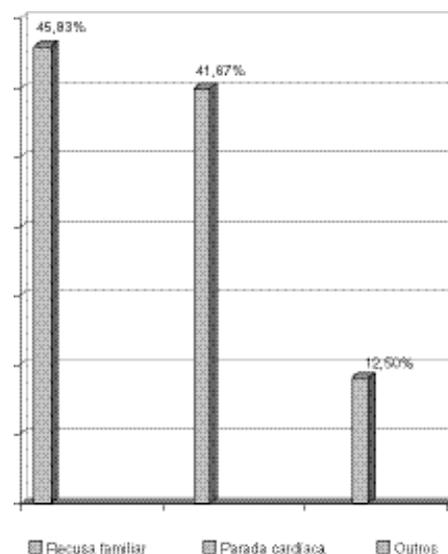
**Gráfico 2:** Distribuição dos potenciais doadores de órgãos e tecidos vítimas de trauma, segundo a faixa etária, OPO-HCFMUSP, 2004-2005.



**Gráfico 3:** Distribuição dos potenciais doadores de órgãos e tecidos vítimas de trauma, segundo a efetivação em doadores e não-doadores, OPO-HCFMUSP, 2004-2005.



**Gráfico 4:** Distribuição dos potenciais doadores de órgãos e tecidos vítimas de trauma, segundo os motivos da não doação, OPO-HCFMUSP, 2004-2005.



## DISCUSSÃO

As mortes violentas estão incluídas na 9ª Classificação Internacional de Doenças (CID-9) da Organização Mundial de Saúde (OMS) sob a denominação de “Causas externas de lesões e envenenamento”. A mortalidade por causas externas no Brasil é semelhante às do México, da Nicarágua, do Panamá e da Venezuela (ao redor de 15%), apenas superada pela Colômbia<sup>13</sup>. O trauma produz cerca de 150 mil mortes por ano nos Estados Unidos<sup>14</sup>. No Brasil, são 130 mil mortes por ano, representando a segunda causa de morte, atrás apenas das doenças cardiovasculares<sup>4</sup>. Dos vários tipos de trauma, o traumatismo craniocéfálico (TCE) pode produzir lesões intracranianas letais, levando o indivíduo à morte encefálica. O levantamento realizado mostrou que as vítimas de trauma por acidente de trânsito representaram 44,45% de todas as causas de morte encefálica, confirmando os dados da literatura, que mostram que os acidentes de trânsito representam cerca de 40% das mortes por trauma<sup>4</sup>. De acordo com a Companhia de Engenharia de Tráfego – CET, na capital paulista quatro pessoas morrem todos os dias vítimas de acidente de trânsito. A cada quatro mortos, três são homens, e a maioria jovem de 18 a 29 anos, respaldando nossos achados<sup>15</sup>.

O trauma permanece como a principal causa de morte nas primeiras quatro décadas de vida (idades de um a 44 anos)<sup>14</sup>. O mesmo foi encontrado nesta pesquisa, onde 47,48% das vítimas estavam na faixa etária de 0 a 25 anos. Estudo realizado sobre mortalidade no município de São Paulo mostrou que a idade que concentrou a maior frequência de mortes por trauma foi de 21 anos, sendo que o crescimento inicia-se na faixa dos 15 aos 19 anos, decrescendo a partir dos 35 anos<sup>16</sup>. A amostra estudada evidenciou um predomínio dos potenciais doadores do sexo masculino com 156 casos (78,79%) em relação ao sexo feminino, com 42 (21,21%). Dos fatores de risco que predis põem ao trauma, o que se observa é a maior exposição dos homens a situações potencialmente traumáticas, sendo que no sexo masculino, o risco é duas a três vezes maior em comparação ao sexo feminino<sup>17</sup>. Estudo sobre mortalidade violenta no município de São Paulo encontrou predominância acentuada do sexo masculino: 90,2% do total de mortes por causas externas<sup>16</sup>. No mundo inteiro, traumas por acidente de trânsito são a principal causa de morte e o motivo principal de doenças em pessoas do sexo masculino<sup>18</sup>.

No presente estudo, a raça predominante entre as vítimas de trauma foi a raça branca com 133 casos (67,17%) em relação à parda com 45 (22,73%), negra com 19 (9,60%) e a raça amarela com um (0,50%). Segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios – PNAD, realizada pelo IBGE, no ano de 2004 a população do Estado de São Paulo era em sua grande maioria formada por brancos (70%), seguida por pardos (23%), negros (5%) e índios (0,5%); confirmando os achados desta pesquisa<sup>19</sup>.

O grande entrave no processo de disponibilização de órgãos e tecidos para transplante é representado pelo alto índice de não efetivação dos potenciais doadores (72,73%) conforme representado no gráfico 3. A alta taxa de perda dos potenciais doadores deve-se em parte à própria estrutura do sistema de saúde brasileiro, que muitas vezes mantém potenciais doadores de órgãos e tecidos sob tratamento inadequado e ineficaz para a situação do doente. Enquanto num país como a Espanha o índice de doadores efetivos em morte encefálica é de 31,5 doadores por milhão de habitantes, no Brasil esse índice não chega a quatro doadores/milhão<sup>20</sup>. No estado de São Paulo o número é de 9,2 doadores por milhão de habitantes<sup>21</sup>.

Dentre os motivos de não-doação, o gráfico 4 mostra que a recusa

familiar (45,83%) e a parada cardíaca (41,67%) representam o grande obstáculo na efetivação de potenciais doadores em nossa região (OPO-HC). Estudos mostram a recusa familiar como uma das principais causas de não efetivação da doação, e no Brasil, o índice ainda é considerado elevado, pois os padrões internacionais estabelecem como aceitáveis taxas em torno de 20%<sup>8</sup>. Outro problema de não efetivação da doação é representado pelo alto índice de parada cardíaca. Isto ocorre devido a vários fatores, como por exemplo, demora na notificação do potencial doador, má manutenção do mesmo, entre outros. É preciso melhorar a notificação e a manutenção dos potenciais doadores, pois de cada dez potenciais doadores, somente um é notificado, o que faz com que a média do Brasil seja de apenas seis potenciais doadores por milhão de habitantes<sup>22</sup>.

No presente estudo, do total de 198 potenciais doadores, apenas 54 (27,27%) foram doadores efetivos, sendo que dos órgãos captados para transplante, os rins foram os órgãos mais utilizados com 98,14%, em comparação aos demais órgãos, como fígado (81,49%), pâncreas (51,85%), coração (42,59%) e pulmões (1,85%). Tal fato decorre de certas vantagens que os rins possuem para utilização comparada aos demais órgãos, tais como: não há limite de idade para utilização dos rins se o valor laboratorial da creatinina for normal, eles podem ser retirados de doadores sem batimentos cardíacos, e possuem um tempo de isquemia fria mais prolongado (o órgão fora do corpo sob refrigeração pode ser utilizado para transplante por até 36 horas)<sup>23</sup>. Dos tecidos, as córneas foram as que tiveram maior utilização com 74,07% e os ossos a menor, com 1,85%; o primeiro pela facilidade da retirada/utilização e aceitação da família; o último, possivelmente pela dificuldade de aceitação da família e descarte pelas equipes médicas (critérios rigorosos para utilização dos ossos). É importante destacar que a legislação brasileira requer a autorização por parte da família para doação de cada órgão e tecido.

## CONCLUSÃO

O estudo sobre trauma e doação de órgãos e tecidos para transplante é de fundamental importância, em face do problema da crescente desproporção do número de pacientes em lista de espera versus número de transplantes realizados.

No Brasil, a doação de órgãos e tecidos ainda é um assunto polêmico. Dentro ou fora dos hospitais e até entre profissionais de saúde, há falta de informações sobre o processo de doação para transplante. Muitos profissionais desconhecem o efetivo e adequado processo de doação, sua sistematização e regulamentação<sup>24</sup>.

Nesta pesquisa em particular, foram estudados apenas pacientes vítimas de trauma que evoluíram com diagnóstico de morte encefálica, e que passaram pelo processo de doação-transplante. Entretanto, observam-se nos dados que a questão merece atenção do governo, dos transplantadores e dos pesquisadores, uma vez que grande parte dos potenciais doadores (47,48%) era constituída de jovens na faixa etária entre 0 e 25 anos; a maioria (72,73%) não foi doadora, e dos motivos da não-doação de órgãos e tecidos, a recusa familiar e a parada cardíaca atingiram taxas inaceitáveis comparadas com às do padrão internacional. Fica evidente que o foco de atenção deveria ser dirigido à notificação precoce desses potenciais doadores e à melhoria da manutenção dos mesmos, uma vez que a redução do índice de recusa familiar seria obtida em longo prazo, com programas voltados para a educação e conscientização da população sobre a questão da doação.

O governo, em parceria com os meios de comunicação, deveria realizar campanhas permanentes que esclarecessem a importância da doação de órgãos e tecidos para transplante. Além disso, é necessário implementar uma política de educação continuada aos profissionais da saúde quanto ao processo de doação-transplante e de todos os

desdobramentos decorrentes do desconhecimento desse processo. Com base no presente estudo, recomenda-se a realização de novos trabalhos que retratem a questão da recusa familiar, manutenção dos potenciais doadores, notificação precoce, bem como a educação voltada à população e aos profissionais da saúde.

## ABSTRACT

Presently, trauma represents one of the major causes of death. Some victims with severe trauma may evolve to brain death, thus becoming potential organ donors. **Purposes:** To characterize different types of trauma which result in brain death; to characterize potential organ donors victims of trauma, according to their age, gender and race; to quantify the amount of potential organ donors victims of trauma who became actual donors, specifying the reasons for the non-donation, and to identify which organs and tissues have been used from trauma victim donors. **Methods:** A quantitative, descriptive and retrospective study using data collected from the record sheets of patients from the Organ Procurement Organization (OPO) of the Hospital das Clínicas of the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Results: Data from 198 potential donors were assessed from January, 2004 through December, 2005. Data showed that from potential donors victims of trauma, 78.79% were male, 67.17% were Caucasian, and the predominant age varied between 0 to 25 years (47.48%). Among different types of trauma, car accidents represented 44.45%. From all potential donors, 72.73% did not accomplish the donation, and the main reason to the non-donation was family refusal (45.83%), and cardiac arrest (41.67%). Kidneys represented the majority of used organs (98.14%). **Conclusion:** Our results showed that family refusal and cardiac arrest are undoubtedly the major reasons to the non-donation. It is clear that this theme deserves further attention both from the society, government and health care professionals.

**Keywords:** Transplantation, Injuries, Brain Death And Nursing.

## REFERENCES

- Coimbra RSM, Soldá SC, Casaroli AA, Rasslan S. Emergências traumáticas e não traumáticas: manual do residente e do estudante. São Paulo: Atheneu; 2001.
- Knobel E. Condutas no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 1998.
- Souza HP. Cirurgia do trauma: condutas diagnósticas e terapêuticas. São Paulo: Atheneu; 2003.
- Boletim final do 26º Congresso Brasileiro de Cirurgia; 2006 fev 17; São Paulo. [texto na internet]. São Paulo: CBC; 2006. [citado 2007 ago 24]. Disponível em: <http://www.cbc.org.br>.
- Kotwica Z, Jakubowsky JR. Head-injured adult patients with Gcs of 3 on admission. Who have a chance to survive? Acta Neurochir (wien). 1995;133:56-9.
- Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.480, de 8 de agosto de 1997. Critérios de morte encefálica. Brasília, 8 ago. 1997.
- Brasil. Senado Federal. Subsecretaria de Informações. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgão, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e da outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 5 fev. 1997. Seção 1.
- Garcia VD. Por uma política de transplante no Brasil. São Paulo: Office; 2000.
- Brasil. Senado Federal. Subsecretaria de Informações. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei n. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Diário Oficial da União, Brasília, 24 mar. 2001. Seção 1-E, p 6.
- Rampazzo L. Metodologia da pesquisa. São Paulo: Loyola; 2002.
- Contandriopoulos AP. Saber preparar uma pesquisa. São Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec Abrasco; 1994.
- Severino AJ. Metodologia do trabalho científico. São Paulo: Cortez; 2002.
- Macedo AC, Paim JS, Silva LMV, Costa MCN. Violência e desigualdade social: mortalidade por homicídio e condições de vida em Salvador, Brasil. Rev Saúde Pública. 2001;35(6):515-22.
- Advanced Trauma Life Support (ATLS). Student manual. Chicado: American College of Surgeon; 2004.
- Rede Globo - SPTV. Vítimas do trânsito. [vídeo na internet]. São Paulo: Rede Globo; 2007. [Citado 2007 ago 24]. Disponível em: <http://sptv.globo.com/sptv>
- Gawryszewski VP, Jorge MHPM. Mortalidade violenta no Município de São Paulo nos últimos 40 anos. Rev Bras Epidemiol. 2000;3(1):50-69.
- Pereira CU. Neurotraumatologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
- Atendimento pré-hospitalar ao traumatizado: básico e avançado. Prehospital trauma life support (PHTLS). 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). População e domicílio: PAND 2004. [texto na internet]. [Citado 2007 ago 24]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas>.
- Segre M. A questão ética e a saúde humana. São Paulo: Atheneu; 2006.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Reg Bras Transplant. (RBT). 2005;11(2).
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Bol Informat. 2005;1:14-15.
- Associação Brasileira de Transplante de órgãos (ABTO). I Reunião de diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos. São Paulo: Ispis; 2003.
- Lima AAF, Moraes EL, Padrão MB. Fatores que influenciam a recusa familiar no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes. J Bras Transpl. 2004;7(3):137-140.

## INFECÇÃO PELO HERPES VIRUS HUMANO TIPO 6 (HHV6) EM UM GRUPO DE RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

*Type 6 human herpes virus (hhv6) infection in a group of Brazilian renal transplant recipients*

*Janaína Luisa Leite<sup>1</sup>, Juliana Andréa Manfrinatto<sup>2</sup>, Marilda Mazzali<sup>2</sup> e Laura Sterian Ward<sup>1</sup>*

### RESUMO

Com o advento de imunossuppressores mais potentes, infecções virais têm se tornado uma importante complicação pós-transplante. Apesar do herpes vírus tipo 6 (HHV6) ser um patógeno freqüente na população humana, a prevalência de infecção e a associação com complicações pós-transplante permanece controversa. **Objetivo:** Identificar a prevalência de infecção pelo HHV6, fatores de risco e complicações após transplante renal. **Métodos:** Foi realizada PCR para HHV6 em amostras de sangue de 71 receptores de transplante renal, em média 12 meses pós-transplante, e comparadas com um grupo controle de 112 indivíduos saudáveis, doadores de sangue. **Resultados:** a prevalência de PCR positivo para HHV6 foi significativamente maior no grupo de transplantados renais (36% vs.11%,  $p < 0.05$ ). Para a identificação de fatores de risco e de complicações da infecção pelo HHV6 pós-transplante, os pacientes foram divididos em dois grupos: HHV6 positivo e HHV6 negativo. Os grupos foram semelhantes na comparação dos parâmetros demográficos, sorologia para hepatite B, C ou CMV, medicação imunossupressora ou uso de terapia de indução. Entretanto, o grupo HHV6+ apresentou maior incidência de leucopenia, elevação de aminotransferases, doença por citomegalovírus sintomática e outras infecções virais associadas. Apesar da baixa incidência de rejeição aguda em ambos os grupos, a taxa de filtração glomerular foi menor no grupo HHV6+ ao final de dois anos de acompanhamento. **Conclusão:** A infecção por HHV6 foi mais freqüente em receptores de transplante renal que na população controle, e apresentou associação com maior incidência de infecção sintomática por CMV e outras infecções virais, além de redução de taxa de filtração glomerular.

**Descritores:** Citomegalovirus, Herpes Vírus 6, Transplante Renal, Infecção Viral.

### INTRODUÇÃO

Herpes vírus humanos são altamente distribuídos em populações humanas e persistem na forma latente após a infecção primária. Infecções virais latentes são comuns em receptores de transplantes de órgãos, podendo ser reativados com a utilização de medicação imunossupressora. Outro fator de risco para infecção viral é a contaminação por doador positivo para doador negativo, com o desenvolvimento de primo-infecção, habitualmente com apresentação clínica mais grave<sup>1</sup>.

Os herpes vírus tipo 6 são beta herpes vírus, que apesar de não apresentarem patogênese completamente elucidada, podem atuar como importantes agentes de infecções oportunistas em presença de imunodepressão<sup>2</sup>. A infecção primária pelo HHV6 ocorre na infância, e cerca de 90% das crianças com menos de dois anos de idade apresentam sorologia positiva<sup>3</sup>. Após a infecção primária, o HHV6 permanece sob a forma latente em macrófagos e monócitos de diferentes tecidos, como pele, pulmões e cérebro<sup>4</sup>. A reativação pode ocorrer após o transplante, mas seu significado clínico permanece controverso pela alta prevalência de sorologia positiva, associada a outros herpes vírus e à ausência de grandes estudos populacionais<sup>4</sup>. A apresentação clínica do HHV6 varia da forma assintomática à febre, supressão de medula óssea, encefalite, hepatite, pneumonite, e pode facilitar episódios de rejeição aguda, especialmente em receptores pediátricos de transplante renal<sup>5,6</sup>.

#### Instituição:

Departamento de Clínica Médica, FCM Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil

1. Laboratório de Genética Molecular do Câncer
2. Laboratório de Nefrologia I – Disciplina de Nefrologia

#### Correspondência:

Prof. Dra Marilda Mazzali

Disciplina de Nefrologia - DCM/FCM Unicamp

Rua Tessália Vieira de Camargo 126 – Cidade Universitária Zeferino Vaz

CEP 13083-970 Barão Geraldo - Campinas – São Paulo - Brasil

Tel./Fax: 55 19 3521-7959

Email: mmazzali@fcm.unicamp.br / mazzma@uol.com.br

Recebido em: 25.09.2006

Aceito em: 16.10.2006

A associação entre HHV6 e citomegalovírus foi descrita<sup>7-10</sup>. Alguns autores relatam que a co-infecção com HHV6 ou HHV7 aumenta o risco de infecções sintomáticas pelo CMV<sup>10-12</sup>, além de episódios de rejeição<sup>6</sup>. Por outro lado, a doença pelo CMV também pode causar reativação do HHV6<sup>13-15</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência e impacto clínico da infecção pelo HHV6 na evolução de receptores de transplante renal. Como a real prevalência dessas infecções virais em nossa região ainda é insuficiente, inicialmente comparamos a prevalência de HHV6 em receptores de transplante com uma população controle. Na população de transplantados também foram analisados os fatores de risco para infecção por HHV6, bem como o impacto da infecção pelo HHV6 na evolução de paciente e enxerto.

## MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, e o consentimento informado foi obtido de todos os sujeitos envolvidos. Pacientes e controles foram submetidos à avaliação médica, com registro das condições médicas pré-existentes, especialmente relacionadas ao transplante, medicação imunossupressora, e outras infecções virais (Hepatite B e C, CMV).

O grupo de pacientes (Grupo I) foi constituído de 71 receptores de transplante renal (41 homens e 30 mulheres, com idade média de 42 ± 12 anos), em acompanhamento regular por pelo menos 12 meses pós-transplante, com função renal preservada (creatinina sérica < 2 mg/dl) e sob imunossupressão regular. Todos os casos seguiram o protocolo padrão do serviço, com realização de sorologias pré-transplante, para doador e receptor, de CMV, hepatite B e C, HIV e Epstein Barr. Os prontuários médicos foram revisados para coleta de informações adicionais sobre doenças prévias, imunossupressão e terapia antiviral pós-transplante.

O regime de imunossupressão de manutenção foi baseado em associação de esteróides, inibidores de síntese de purinas (azatioprina ou micofenolato mofetil) e inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), de acordo com o protocolo local. Episódios de rejeição aguda foram confirmados através de biópsia e tratados com terapia em pulso com metilprednisolona.

O grupo controle (Grupo II), composto por 112 indivíduos saudáveis (49 homens e 63 mulheres, idade média de 32 ± 10 anos) foi recrutado a partir de doadores de sangue do Hemocentro da Unicamp. Informações sobre história social e ocupacional, condições médicas, doenças prévias e medicamentos em uso foram obtidos através de entrevistas.

Amostras de sangue, extração de DNA e realização de PCR: amostras de sangue foram obtidas dos sujeitos de ambos os grupos. Células mononucleares de sangue periférico (pbmcs) foram isoladas através de centrifugação, lavadas e estocadas em freezer -20°C até o uso. O DNA foi extraído através de técnica fenol/clorofórmio e precipitação em etanol, e os extratos estocados em freezer a -20°C.

A concentração de DNA foi determinada através de espectrofotometria. A amplificação das seqüências de HHV6 foi realizada através de Nested-PCR, com dois grupos de *primers*. O primeiro grupo amplificava a região correspondente à proteína maior de capsídeo, com *primers* externos reconhecendo uma seqüência de 520 pares de bases (*primers* E1 e E2) e a seqüência interna reconhecendo um fragmento de 258 pb (*primers* 13 e 14). O segundo grupo de *primers* reconhecia a região de proteína de tegumento viral, com os

iniciadores externos de reação reconhecendo uma região de 834pb (*primers* A1 e C1) e *primers* internos reconhecendo seqüência de 658 pb (*primers* A3 e C3). Todas as reações de PCR foram realizadas em termocicladora programável (Perkin-Elmer), utilizando volume final de 25 µl incluindo 200 ng de DNA, 50 mM KCl, 20 mM tris-HCl, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,2 mM dntp, e 3 u de taq dna polimerase (Life Technologies Gibco brl). A concentração de *primers* E1/E2 (5'-GCG TTT TCA GTG TGT AGT TCG GCA g-3' / 5'-TGG CCG CAT TCG TAC AGA TAC GGA GG-3') foi de 25 µM, com temperatura de anelamento de 56°C. Após 35 ciclos, 2 µl do produto do PCR foi utilizado como base para a segunda reação de amplificação, utilizando os *primers* 13/14 (5'-GCT AGA ACG TAT TTG CTG CAG AAC g-3' / 5'-ATC CGA AAC AAC TGT CTG ACT GGC A-3') sob as mesmas condições. Quando o segundo grupo de *primer* (A/C) foi utilizado, a primeira reação utilizou 25 µM de cada *primer* externo, a1/c1 (5'-GTG GAT CCG ACG TCC TAC AAA CAC-3' / 5'-CGG TGT CAC ACA GCA TGA ACT CTC-3'), durante 30 ciclos, com temperatura de anelamento de 58°C. Após a primeira amplificação, 2 µl do produto do PCR foi utilizado como base para a segunda amplificação A2/C2 (5'-GGA GAA TCT TGT AAG TAT ATG GTC-3' / 5'-CTC GGA CTC ATA GAT CTC ATA CTG-3'), com 20 ciclos, temperatura de anelamento de 58°C, seguido de 10 ciclos de anelamento a 56°C por 1 e extensão a 72°C por 2 min. Amplificação do gene da beta globina foi utilizada como controle de qualidade de DNA. Controle positivo para HHV6 foi obtido através de material de pacientes com infecção ativa e de controles positivos comerciais. Os produtos de amplificação foram visualizados em gel de agarose a 2% utilizando brometo de etídio como cromógeno, e quantificados quanto à presença de fragmentos de capsídeo de HHV6 (258pb, proteína de capsídeo) e de tegumento (658pb, proteína de tegumento).

Análise estatística utilizou os programas SAS (Statistical Analysis System, versão 8.1, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA, 1999-2000) e Statview versão 2. A homogeneidade da amostra para idade e sexo foi testada através de testes de q quadrado ( $X_2$ ) ou exato de Fisher (F). Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (CI) foram utilizados para os demais parâmetros. Variáveis numéricas foram expressas em média ± desvio padrão, e a comparação entre grupos realizada através de teste T. Significância estatística foi considerada se  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A freqüência de infecção por HHV6 foi superior no grupo de pacientes comparado ao grupo controle (36% vs.11%,  $f$ ;  $p < 0,0001$ ).

Com o intuito de avaliar fatores de risco e impacto clínico da infecção pelo HHV6 pós-transplante renal, o grupo de pacientes (Grupo I) foi dividido em dois subgrupos: HHV6 positivo ( $n = 26$ , 15 homens e 11 mulheres, 38 ± 11 anos) e HHV6 negativo ( $n = 45$ , 30 homens e 15 mulheres, 42 ± 12 anos). Os dois grupos foram comparáveis em relação à idade, ao sexo, à raça, ao tempo de acompanhamento pós-transplante, à doença renal primária, às sorologias pré-transplante (hepatite B, C, HIV e CMV) e ao tipo de doador (vivo relacionado x falecido). Também não houve diferença na necessidade de terapia de indução com Otk3 ou anticorpo anti-Cd25, nem no regime imunossupressor pós-transplante (Tabela 1).

A avaliação do acompanhamento desses pacientes mostrou maior incidência de leucopenia no grupo HHV6 positivo (69,3% vs. 13,3%,  $p < 0,05$ ), bem como de elevação de aminotransferases (ALT e AST) acima de duas vezes o valor da normalidade (50% vs. 6,6%,  $p < 0,05$ ),

independente do status sorológico para hepatite (Tabela 2). A incidência de doença sintomática ou invasiva pelo CMV foi maior no grupo HHV6 positivo (23,1% vs. 11%,  $p < 0,05$ ), bem como a duração do tratamento com ganciclovir, independente da sorologia de CMV pré-transplante. Outras infecções virais também foram mais prevalentes no grupo HHV6 positivo (Tabela 3).

**Tabela 1: Dados demográficos dos receptores de transplante renal de acordo com a presença de infecção pelo HHV6.**

	HHV6 POSITIVO	HHV6 NEGATIVO	P
Número de pacientes	26	45	
Sexo (masculino: feminino)	15: 11	30: 15	<0,05
Idade (anos)	38 ± 11	42 ± 12	
Acompanhamento pós-transplante (meses)	12 ± 04	11 ± 05	
Doador (falecido: vivo relacionado)	19: 7	30: 15	
Terapia de indução (%)	34,6%	22,2%	
Azatioprina: MMF	7: 15	16: 29	
Ciclosporina: tacrolimus	20: 3	34: 6 β	
Rejeição aguda por biópsia (%)	19,2%	33,3%	<0,05

**Dados apresentados como média ± desvio padrão. β em ambos os grupos pacientes com HLA idêntico, em regime de imunossupressão livre de ciclosporina.**

**Tabela 2: Alterações laboratoriais nos grupos de transplante de acordo com o PCR para HHV6.**

	HHV6 POSITIVO	HHV6 NEGATIVO	P
Número de pacientes	26	45	
Leucopenia (WBC < 4.000/mm <sup>3</sup> )(%)	69,2%	13,3%	<0,05
Elevação de aminotransferases > 2 x normal (%)	50%	4,4%	<0,05
Creatinina sérica após 2 anos (mg/dl)	2,6 ± 2,0	1,6 ± 0,6	<0,05

**Resultados em média ± desvio  
WBC= leucócitos**

**Tabela 3: Infecções virais em receptores de transplante renal de acordo com o status de PCR para HHV6.**

	HHV6 POSITIVO	HHV6 NEGATIVO	P
Número de pacientes	26	45	
Citomegalovírus (%)	23,1%	11,1%	<0,05
Tratamento com ganciclovir (%)	23%	8,1%	<0,05
Hepatite B (%)	7,6%	6,6%	
Hepatite C (%)	19,2%	24,4%	
Outras infecções virais (%)	30%	8,8%	<0,05

Apesar da incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia ser menor no grupo HHV6 positivo (19,2 % vs. 33%,  $p < 0,05$ ), a função renal destes pacientes foi pior que a do grupo HHV6 negativo ao final de dois anos de acompanhamento (creatinina sérica,  $2,6 \pm 2,0$  mg% vs.  $1,6 \pm 0,6$  mg%,  $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Utilizando metodologia baseada em PCR qualitativo, detectamos fragmentos de DNA de HHV6 no sangue de 11% dos indivíduos saudáveis de nossa região. Esta taxa foi inferior à observada em estudos de soroprevalência em outras áreas geográficas do Brasil, com características sócio-demográficas distintas<sup>16</sup>. Aqueles estudos utilizaram testes sorológicos indicando contato prévio com o vírus. No presente estudo, utilizamos um método sensível de reação em cadeia de polimerase (PCR), para avaliar o efeito da infecção ativa por HHV6 numa população controle comparado à outra com alto risco de infecções oportunistas<sup>1,17</sup>. O HHV6 foi cerca de três vezes mais prevalente na população de transplantados (36%) que nos controles da mesma área geográfica, com *background* comparável. Essa incidência de HHV6 positivo em população de transplantados é consistente com estudos anteriores, com relatos de incidência de 33 a 88%, de acordo com o método diagnóstico utilizado<sup>1,2</sup>.

Considerando que o HHV5 (CMV) é provavelmente a infecção viral mais importante após transplante renal, vários estudos sugerem que outros herpes vírus (HHV6 e HHV7) também sofreriam ativação após o início da imunossupressão, promovendo sinais e sintomas clínicos<sup>1,9,10,12,13,18</sup>. Na presente série, observamos que pacientes com HHV6 positivo apresentaram maior incidência de infecção sintomática ou invasiva pelo CMV, além de facilitação de outras infecções virais, bem como maior incidência de leucopenia e de alterações de aminotransferases (AST e ALT).

Considerando que infecções por herpes vírus humano são freqüentes e a utilização cada vez maior de medicamentos imunossupressores mais potentes, a incidência de infecção por herpes vírus vem aumentando após o transplante<sup>2,15</sup>. A associação entre infecção pelo HHV6 e doença renal pós-transplante não é bem estabelecida, uma vez que a maioria dos pacientes já apresentou contato anterior com o vírus, resultando em alta prevalência de soropositividade variando de 12% a 82%<sup>2,19</sup>. A apresentação habitual da infecção pelo HHV6 é assintomática ou através de febre e/ou *rash* cutâneo, e sua relevância permanece controversa tanto em indivíduos normais como em imunodeprimidos<sup>1,2,19</sup>. Entretanto, com a utilização de imunossupressores, a reativação de infecções virais prévias pode estar associada a apresentações clínicas mais severas, como leucopenia, hepatite, pneumonite e encefalites<sup>2,3,5</sup>. Alguns estudos sugerem que a ativação de um ou mais beta herpes vírus poderia explicar a apresentação mais severa da doença<sup>14</sup>. O maior risco de episódios de rejeição aguda e de infecções bacterianas e/ou fúngicas oportunistas também estão relacionadas com as infecções por herpes vírus<sup>5,20</sup>. Todos esses fatores promovem impacto negativo na sobrevida do paciente e do enxerto. Na presente série, apesar da menor incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia no grupo HHV6 positivo, observamos pior função renal do enxerto ao final de dois anos de acompanhamento. Essa disfunção do enxerto pode ser atribuída tanto à redução da imunossupressão (especialmente MMF) pela ocorrência de leucopenia, como também à ocorrência de episódios de rejeição subclínica. Por se tratar de estudo retrospectivo sem realização de biópsias renais protocolares, a análise da disfunção tardia do enxerto fica prejudicada. Da mesma forma, alguns estudos sugerem que o HHV6 possa invadir o parênquima renal, com alterações citopáticas de epitélio tubular e conseqüente risco de progressão de nefropatia<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

Na presente série, a presença de infecção pelo HHV6 esteve associada à infecção mais severa pelo CMV e com função reduzida do enxerto em longo prazo. Estudos prospectivos são necessários para que se estabeleça o real impacto da co-infecção pelo HHV6, tanto na apresentação clínica da doença por CMV como na sobrevida do enxerto.

## AGRADECIMENTOS

Elaine C. Morari, Fabiana Granja e Marcia R. Messaggi, que disponibilizaram as amostras do grupo controle; e a Elizabeth Santos Costa e Sandra Andrella pela coleta de sangue dos pacientes transplantados.

## ABSTRACT

**Purpose:** HHV6 infections are common in humans. However, the frequency and its association with post-transplant complication remains controversial. In recent years, viral infections have an increasing importance as a post-transplant complication, especially after the development of more potent immunosuppressant drugs. The aim of this study was to identify the prevalence of HHV6 and its complications in stable renal transplant recipients. **Methods:** HHV6 PCR was performed in 71 blood samples obtained from renal transplant recipients in an average 12 months after transplant, comparing them to a control group of 112 healthy blood donors from the same geographic area. **Results:** Prevalence of positive HHV6 PCR was significantly higher in the transplant population (36% vs.11%,  $p < 0.05$ ). In order to identify risk factors for HHV6 infection and its complications, the transplant recipients were divided in 2 groups, according to the viral PCR status. No differences in demographic parameters, serological status for Hepatitis B, C or Cytomegalovirus, immunosuppressant regimen or induction therapy was observed between groups. However, HHV6 positive patients presented higher incidence of leukopenia, increased aminotransferase, symptomatic or invasive Cytomegalovirus infection and associated viral infections, such as Herpes or Polyomavirus. Despite the lower incidence of acute rejection episodes, the glomerular filtration rate was reduced in the HHV6 positive group after two years of follow-up. **Conclusion:** In summary, HHV6 was more frequent in renal transplant patients than in the normal controls. HHV6 infection was associated to a higher incidence of symptomatic or systemic Cytomegalovirus and other viral infections, and reduced graft function.

**Keywords:** Cytomegalovirus, Herpes Virus 6, Kidney Transplantation, Viral Diseases.

## REFERÊNCIAS

- Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Grrenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4): 659-76.
- Singh N, Carrigan DR. Human herpes virus 6 in Transplantation. *Ann Int Med.* 1996;124 (12):1065-71.
- Leach CT, Sumaya CV, Brown NA. Human herpes virus 6: clinical implications of a recently discovered, ubiquitous agent. *J Pediatr.* 1992; 121(2):173-81.
- Gentile G. Post transplant HHV6 disease. *Herpes.* 2000;7(1):24-7.
- Accot PD, Lee SH, Bitter-Suermann H, Lawen JG, Crocker JF. Infections concomitant with pediatric renal allograft rejection. *Transplantation.* 1996;62:689-91.
- Wade A, McDonald A, Accot PD, Lee S, Crocker JF. Human herpes virus 6 (HHV6) or Epstein Barr virus (EBV) infection and acute allograft rejection in pediatric kidney transplant recipients. Greater risk for immunologically naive recipients. *Transplant Proc.* 1998;30:2091-93.
- Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Karlberg JP, Madeley CR. Correlation between the detection of viral DNA by the polymerase chain reaction in peripheral blood leukocytes and serological responses to human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, and cytomegalovirus in renal allograft recipients. *J Med Virol.* 1997;53(3):288-94.
- DesJardin JA, Cho E, Supran S, Gibbons L, Werner BG, Snyderman DR. Association of human herpesvirus 6 reactivation with severe cytomegalovirus-associated disease in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1358-62.
- DesJardin JA, Gibbons L, Cho E, Supran SE, Falagas ME, Werner BG, et al. Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 1998;178(6):1783-86.
- Ratnamohan VM, Chapman J, Howse H, Bovington K, Robertson P, Byth K, et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation.* 1998;66(7):877-82.
- Pacsa AS, Essa S, Voevodin A, el-Shazly A, Kazak H, Nampoory MR, et al. Correlation between CMV genotypes, multiple infections with herpesviruses (HHV-6, 7) and development of CMV disease in kidney recipients in Kuwait. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35(2):125-30.
- Humar A, Malkan G, Moussa G, Greig P, Levy G, Mazzulli T. Human herpesvirus-6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1450-53.
- Dockrell DH, Prada J, Jones MF, Patel R, Badley AD, Harmsen WS, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 1997;176(5):1135-40.
- Humar A, Kumar D, Raboud J, Caliendo AM, Moussa G, Levy G, et al. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2002 May;2(5):461-6.
- Jha R, Narayan G, Sinha S, Kadeer K, Prasad KN. Symptomatic herpes virus infections in postrenal transplant. *Transplant Proc.* 2003;35(1):284-5.
- de Freitas RB, Linhares AC. Prevalence of human herpesvirus 6 antibody in the population of Belem, Para, northern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91(5):538-40.
- Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993;Jul;44(1):221-36.
- Accot PD, Lawen J, Lee S, Crocker JFS. Basiliximab versus ATG/ALG induction in pediatric renal transplants: comparison of herpes virus profile and rejection rates. *Transplant Proc.* 2001;33:3180-3.
- Okuno T, Higashi K, Shiraki K, Yamanishi M, Takahashi M, Kokado Y et al. Human herpes virus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation.* 1990;49:519-22.
- Dockrell DH, Mendez JG, Jones MF, Harmsen WS, Ilstrup DM, Smith TF et al. Human herpes virus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1999;67:399-403

## A UTILIZAÇÃO DO ANTI-CD3 BUTANTAN NO TRANSPLANTE RENAL

### *Use of the Butantan's anti-CD3 in renal transplantation*

Francine Lemos<sup>1</sup>, Ana Maria Moro<sup>2</sup>, Maria Teresa Alves Rodrigues<sup>2</sup>, Angélica Garbuio<sup>2</sup>, Sandra Maria Monteiro<sup>3,6</sup>, Flavio Marques<sup>1</sup>, Maria Cristina Ribeiro Castro<sup>1</sup>, Luiz Estevam Ianhez<sup>1</sup>, Jose Osmar Medina Pestana<sup>4</sup>, Valter Duro Garcia<sup>5</sup>, Jorge Neumann<sup>5</sup>, Verônica Coelho<sup>3,6</sup>, Isaias Raw<sup>2</sup>, Jorge Kalil<sup>3,6</sup>

#### RESUMO

**Objetivos:** O anticorpo monoclonal anti-CD3 tem sido empregado na prevenção e tratamento de episódios de rejeição aguda em transplante de órgãos. Neste estudo retrospectivo, relatamos a experiência de três instituições brasileiras que utilizaram o anticorpo anti-CD3 produzido pelo Instituto Butantan (São Paulo, Brasil) em pacientes transplantados renais. **Métodos:** Foram analisados 25 pacientes que receberam anti-CD3 para profilaxia (n=9) e tratamento de rejeição celular aguda (n=16). **Resultados:** Os pacientes que utilizaram o anti-CD3 profilaticamente eram sensibilizados em sua maioria (89%) e apresentaram ocorrência de rejeição aguda em 33% dos casos. O uso terapêutico foi indicado para tratamento de rejeição córtico-resistente ou rejeições de maior severidade histológica, e reverteu clinicamente 69% dos episódios tratados. Na maioria dos pacientes, o uso do anti-CD3 Butantan reduziu o número de células CD3+ a valores menores que 30 cel/mm<sup>3</sup> no segundo dia de tratamento. O evento adverso mais frequentemente observado foi febre e infecções bacterianas e virais, seis meses após o tratamento, que foram observadas em 13 e 10 pacientes, respectivamente. No período médio de seguimento de oito anos nenhuma ocorrência de tumor foi relatada. **Conclusões:** Concluímos que a utilização do anti-CD3 Butantan mostrou-se eficaz na profilaxia e tratamento de rejeição aguda em pacientes transplantados renais.

**Descritores:** Muromonab-CD3, Transplante de Rim, Imunossupressão, Rejeição de Enxerto

#### Instituições:

1. Unidade de Transplante Renal – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo
2. Laboratório de Biofármacos em Célula Animal - Instituto Butantan
3. Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
4. Universidade Federal de São Paulo, Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo
5. Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul
6. III – Instituto de Investigação em Imunologia, Institutos do Milênio, CNPq/MCT

Agências Financiadoras: Fundação Butantan e FINEP - Financiadora de Estudos e Projetos, projeto nº 01.04.0375.00 coordenado por Ana Maria Moro

#### Correspondência:

Jorge Kalil  
Laboratório de Imunologia, Instituto do Coração  
Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar 44, 9º andar  
CEP 05403-001 São Paulo SP  
Tel: 55 11 3069-5900 Fax: 55 11 3069-5953  
E-mail: jkalil@usp.br

Recebido em: 03.09.2006

Aceito em: 05.10.2006

#### INTRODUÇÃO

A ativação e proliferação linfocitária são eventos centrais no processo de rejeição ao enxerto em transplante de órgãos. O primeiro dos três sinais necessários à ativação linfocitária é resultante da interação do complexo do receptor da célula T (TCR) e suas subunidades CD3, CD4/CD8 com o antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígeno. Um dos agentes biológicos utilizados como imunossupressor é o anticorpo monoclonal anti-CD3, que reconhece o epítipo CD3 na superfície dos linfócitos T e pode inibir suas funções efetoras ao modular o complexo CD3/TCR. Como resultado dessa modulação, os linfócitos T deixam de reconhecer as células alogeneicas presentes no enxerto, e assim bloqueiam a rejeição do tipo celular. Imediatamente após sua injeção, o anticorpo monoclonal anti-CD3 depleta as células T circulantes, o que pode ser verificado através da monitoração do percentual de células CD3 positivas em sangue periférico.

A tecnologia de geração de anticorpos monoclonais através da imortalização de clones de linfócitos B representou uma ferramenta poderosa para obtenção de grandes quantidades de anticorpos únicos e específicos e permitiu sua aplicação tanto em pesquisa como na prática clínica.<sup>1</sup> O primeiro anticorpo monoclonal anti-CD3 produzido comercialmente foi o OKT3, no início dos anos 80.<sup>2</sup>

Desde o final dos anos 80, o Instituto Butantan, em parceria com o Laboratório de Imunologia do Incor-HCFMUSP, vem dedicando esforços na produção de agentes biológicos imunossupressores.

O primeiro agente biológico produzido foi a globulina anti-timocitária Butantan, que se mostrou eficaz na reversão de episódios de rejeição aguda em pacientes transplantados renais.<sup>3</sup> Nos últimos anos, o Instituto Butantan ampliou esses esforços para a produção do anticorpo monoclonal anti-CD3. No presente estudo, apresentamos uma análise retrospectiva do uso clínico do anti-CD3 Butantan em pacientes transplantados renais em três instituições brasileiras.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Pacientes

Trata-se de uma análise retrospectiva de 25 pacientes submetidos a transplante renal que receberam anti-CD3 Butantan com indicação profilática como terapia de indução no início do transplante, ou no tratamento de episódios de rejeição aguda. Foram avaliados pacientes transplantados em três instituições: quatro pacientes transplantados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, 19 pacientes transplantados no Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e dois pacientes transplantados na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os pacientes do HCFMUSP e da UNIFESP que receberam o anti-CD3 Butantan foram transplantados no período de 1993 a 1998, e os pacientes da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no ano de 2001. Os dados foram obtidos após revisão do prontuário médico por um nefrologista de cada instituição e a última data de seguimento foi maio de 2006.

### Anti-CD3 Butantan

A tecnologia de geração de anticorpos monoclonais através da imortalização de clones de linfócitos B representa uma ferramenta poderosa para obtenção de grandes quantidades de anticorpos únicos e específicos, os anticorpos monoclonais,<sup>1</sup> permitindo sua aplicação em pesquisa e na clínica médica. O anticorpo anti-CD3, objeto deste estudo, pertence à subclasse IgG<sub>2a</sub> e reconhece o epítipo CD3 na superfície dos linfócitos T, podendo inibir suas funções efetoras ao modular o complexo CD3/TCR. Como resultado dessa modulação, os linfócitos T deixam de reconhecer células alogênicas presentes no enxerto, e assim controlar a rejeição do tipo celular.

O anticorpo monoclonal anti-CD3 utilizado neste estudo clínico foi obtido pelo cultivo do hibridoma *in vitro* em biorreator de leito empacotado com aeração interna.<sup>4</sup> Em resumo, uma ampola do Banco de Células foi descongelada e as células cultivadas em meio DME ou HSFM (Gibco, Invitrogen) em frasco *spinner* até obter aproximadamente 10<sup>9</sup> células, que foram inoculadas no biorreator com volume de trabalho de 3L. As células cresceram sobre pequenos cilindros ociosos de vidro dentro da dorna, criando uma situação de leito empacotado. Em sistema de perfusão contínua, as células imobilizadas atingiram alta densidade. Os cultivos foram monitorados *on-line* para temperatura, pH e oxigênio dissolvido pelo intermédio de sensores inseridos na tampa do biorreator. Amostras retiradas diariamente foram utilizadas para monitoramento metabólico (glicose, lactato, amônia) e da produtividade do anti-CD3 por ensaio de ELISA. A velocidade da perfusão do meio de cultura foi calculada com base nos resultados dos parâmetros metabólicos, de maneira a manter um estado quase homogêneo. Os sobrenadantes dos cultivos foram processados por cromatografia de troca iônica e de afinidade em proteína A, seguido de diálise para acondicionamento em tampão de ampolamento.

Os métodos analíticos utilizados para controle de processo e controle do produto acabado consistiram de quantificação da proteína total pelo método de Lowry, eletroforese em gel de poli(acrilamida em condições reduzidas e não reduzidas, determinação do ponto isoelétrico, quantificação do anticorpo monoclonal por ELISA, isotipagem do anti-CD3, teste de ausência de micoplasma no hibridoma por dois métodos, direto e kit colorimétrico, determinação de DNA residual, determinação de presença de agregados no produto final, teste de esterilidade microbiana e fúngica no granel e no produto acabado, teste de inocuidade em animais (cobaias e camundongos) no granel e no produto acabado, teste de pirogênio *in vivo* e *in vitro*, teste de microtoxicidade e imunofluorescência utilizando células humanas, determinação de concentração de cloreto e determinação de pH. A ausência de vírus adventícios foi verificada por ensaios, onde as células do hibridoma e o produto final (anti-CD3 purificado) eram incubados com linhagens de células indicadoras da presença de vírus (uma linhagem derivada de macaco verde, uma linhagem derivada de macaco Rhesus, uma linhagem derivada de camundongo, uma linhagem derivada de hamster, duas linhagens de células humanas), utilizando como controle positivo o vírus da encefalomiocardite murina, que apresenta efeito citopático nessas células.<sup>5</sup>

Para avaliar a potência do produto foi utilizada a citometria de fluxo contra células humanas, com células de diferentes indivíduos. As análises realizadas em produto final foram realizadas em comparação ao produto comercial OKT3 (orthoclone). Os resultados encontraram-se dentro dos especificados para produtos dessa natureza, conforme preconizado pelas agências regulatórias.<sup>6-9</sup> O único resultado que ficou acima das especificações foi o teor residual de DNA; contudo, o mesmo se encontrava em fragmentos menores que 200 pares de bases, portanto menor que qualquer oncogene.<sup>10</sup> Cabe ressaltar que, posteriormente, o limite de DNA residual para biofármacos deixou de ser tão crítico.<sup>11</sup>

O produto foi formulado em solução salina tamponada com fosfato pH 7,0 contendo 0,02% de polisorbato e ampolado no Setor de Envase do Instituto Butantan em ampolas de 5mL contendo 1mg/mL. Diferentes lotes foram utilizados neste ensaio clínico. As ampolas foram armazenadas em geladeira à temperatura de 4°C-8°C.

Os lotes produzidos de anti-CD3 foram ensaiados *in vitro* pela técnica de citometria de fluxo, para avaliar sua capacidade em se ligar a linfócitos T humanos, em comparação ao OKT3 comercial (orthoclone). Foram comparadas as medianas de fluorescência e a porcentagem de células positivas. Foram utilizadas células mononucleares de sangue periférico de indivíduos saudáveis, com o mínimo de células de três indivíduos. As células foram obtidas por gradiente de Ficoll-Hypaque.<sup>12</sup> As células foram incubadas com o anticorpo monoclonal anti-CD3 pelo tempo determinado, lavadas e novamente incubadas com anticorpo anti-IgG murina conjugado à fluoresceína. Após as lavagens, procedeu-se à aquisição e análise no citômetro de fluxo (FacsCalibur, BD). Os resultados foram expressos em mediana de fluorescência (mediana de fluorescência do anticorpo teste menos mediana de fluorescência do anticorpo controle negativo) e porcentagem de células positivas (porcentagem de células positivas do anticorpo teste menos porcentagem de células positivas do anticorpo controle negativo). O anticorpo monoclonal foi testado em diluições decrescentes de 1:100 a 1:125.000. A escolha do título final era dependente das curvas obtidas pelos dois parâmetros (mediana da fluorescência e porcentagem de células positivas) em relação às células de indivíduos diferentes. Nos testes realizados com os produtos ampolados (anti-CD3 Butantan) obteve-se resultados comparáveis ao produto comercial.

A técnica de citometria de fluxo também foi utilizada para avaliar a eficiência *in vivo* do anti-CD3 Butantan utilizado nos pacientes durante o ensaio clínico. A contagem das células CD3<sup>+</sup> permitiu avaliar o efeito do uso do produto na depleção dessa população celular responsável pela resposta celular de rejeição ao enxerto.

## RESULTADOS

### 1 - Pacientes: dados demográficos e esquema imunossupressor

As características demográficas dos 25 pacientes estão descritas na Tabela 1. A maioria dos pacientes avaliados era do sexo feminino, de cor branca e com idade média de 34 anos. Glomerulonefrite Crônica foi a causa da insuficiência renal mais freqüentemente observada, e os pacientes encontravam-se em tratamento dialítico há pelo menos 5,6 anos. Com relação ao número de transfusões, apenas dois pacientes nunca haviam sido transfundidos e seis pacientes haviam recebido mais de dez transfusões antes do transplante.

Tabela 1. Dados gerais

Características	Número total = 25 pacientes
Sexo	Fem=16/ Masc=9
Cor	Branco=13/ Negro=4/Desc=8
Idade média no Tx	34±12 anos
Número de Tx	1º Tx=17/ 2º Tx= 5/ 3º Tx=2/ Desc=1
Doença de base	GNC=12/ NH=5/ RVU=2/ PNC=1/ Desc=5
Nº transfusões pré-Tx	0=2/ 1 a 10=13/ >10=6/ Desc= 4
Tipo de diálise (HD/DP)	HD=22/ DP=3
Tempo médio de diálise (meses)	75 ± 42 m
Tipo de doador (vivo/cadáver)	6/19
Tempo médio isquemia fria	16h ±11h
Função retardada enxerto	18 (DV=1/ DCad=17)

Desc=desconhecido; Tx=transplante; GNC=glomerulonefrite crônica; NH=nefropatia hipertensiva; RVU=refluxo vesico-ureteral; PNC=pielonefrite crônica; HD=hemodiálise; DP=diálise peritoneal; DV=doador vivo; Dcad=doador cadáver

Quanto ao número dos transplantes, 68% dos pacientes recebeu o primeiro enxerto quando utilizou o anti-CD3. Foram 19 transplantes com doadores falecidos e seis transplantes com doador vivo, parente (n=3) e não parente (n=3). No transplante com doador falecido, o tempo médio de isquemia fria foi 16 ± 11 horas. Função retardada do enxerto, definida como necessidade de diálise na primeira semana após o transplante, foi observada em 72% dos pacientes, predominantemente nos pacientes que receberam o enxerto de doador cadáver.

O anti-CD3 Butantan foi utilizado como terapia de indução em nove pacientes e como tratamento de rejeição aguda em 16 pacientes. A duração média do uso do anti-CD3, tanto para profilaxia como para tratamento, foi nove dias (min=3 dias e max=14 dias), na dose de 5mg (uma ampola) ao dia. No grupo que recebeu anti-CD3 para tratamento de rejeição, três pacientes interromperam o uso do anti-CD3 no terceiro dia de tratamento. A interrupção deveu-se à perda do enxerto por rejeição grave (n=2 pacientes) e mudança do diagnóstico de rejeição para pielonefrite aguda (um paciente).

O esquema imunossupressor de manutenção após o transplante foi

predominantemente o esquema tríplice com azatioprina, prednisona e ciclosporina, utilizado por 20 pacientes. Em todos os pacientes, a administração de ciclosporina foi iniciada desde o primeiro dia de transplante. Dois pacientes receberam micofenolato mofetil, prednisona e ciclosporina/tacrolimus e um paciente, transplantado em 1995, recebeu esquema tríplice com ciclofosfamida em substituição à azatioprina. Dois pacientes usaram esquema duplo ou com azatioprina e prednisona (n=1) ou com prednisona e ciclosporina (n=1).

### 2 - Uso profilático do anti-CD3

Nove pacientes receberam anti-CD3 de forma profilática, com intuito de aumentar a imunossupressão inicial e prevenir a ocorrência de episódios de rejeição celular. Como mostra a Tabela 2, oito pacientes que receberam o anti-CD3 profilaticamente eram pacientes sensibilizados e com maior risco imunológico para ocorrência de rejeição. Em um paciente (paciente #2), o uso do anti-CD3 foi apenas para avaliar a eficácia e segurança da medicação.

Tabela 2. Indicação para uso do anti-CD3 profilático

Paciente #	Indicação	N	Rejeição
16	Retransplante	n=1	não
7,23	Retransplante+ Politransfusão	n=2	sim/nao
4	Retransplante+Prova cruzada pos contra Linf B	n=1	sim
25,26	Retransplante+Painel >50%	n=2	não/não
1,3	Prova cruzada histórico positiva	n=2	sim/não
2	Avaliar eficácia da medicação	n=1	não

Linf B=linfócitos B; Painel= reatividade contra um pool de antígenos HLA representativos de uma população

Dos nove pacientes que utilizaram o anti-CD3 profilaticamente, três pacientes (33%) apresentaram um episódio de rejeição celular aguda (pacientes # 1,4 e 7, Tabela 2). Em dois desses pacientes, o episódio de rejeição celular que se seguiu ao uso do anti-CD3 foi responsivo à terapia com metil-prednisolona e ambos os pacientes permaneceram com o enxerto funcionando no último seguimento de maio de 2006, com tempo de seguimento pós-transplante de nove e 13 anos. O paciente #7, com antecedente de múltiplas transfusões no segundo transplante, desenvolveu episódio de rejeição vascular grave no 38º dia e perdeu o enxerto renal 12,6 meses após o transplante.

Seis pacientes (67%) não apresentaram rejeição celular após o uso profilático do anti-CD3 (Tabela 2). Desses pacientes, cinco tiveram boa evolução clínica e estão com o enxerto funcionando após tempo médio de 10 ± 2 anos após o transplante. O valor médio da creatinina sérica no último seguimento (maio 2006) foi 1,9 ± 1,4 mg/dL. Um paciente (paciente #16) perdeu o enxerto após 10,2 meses pós-transplante por recidiva de glomeruloesclerose segmentar e focal.

Em resumo, dos nove pacientes que receberam indução, dois perderam o enxerto e sete pacientes (78%) apresentaram o enxerto em funcionamento no último seguimento em 2006. Nessa data, o tempo médio pós-transplante foi 8 ± 4 anos (min = 3 anos e máx = 13 anos).

### 3 - Uso terapêutico do anti-CD3

Dezesseis pacientes receberam anti-CD3 para tratamento de rejeição. A escolha pelo uso do anti-CD3 ocorreu frente a diferentes condições clínicas e, por esta razão, distribuímos os pacientes em três grupos. O grupo 1 se compõe de 12 pacientes que tiveram

o primeiro episódio de rejeição e utilizaram o anti-CD3 por não responderem à pulsoterapia com corticosteróide. No grupo 2 estão três pacientes que receberam anti-CD3 como escolha inicial para tratamento do primeiro episódio de rejeição. Diferentemente do grupo 1, esses pacientes não receberam corticosteróide antes do anti-CD3. No grupo 3, com apenas um paciente, o anti-CD3 foi utilizado para tratamento do segundo episódio de rejeição. Por tratar-se de rejeição severa, o anti-CD3 foi utilizado como primeira escolha, sem uso prévio de corticosteróide.

Todos os pacientes estavam em seu primeiro transplante e a maioria recebeu o rim de doador falecido (88% dos pacientes). O esquema imunossupressor inicial era ciclosporina, azatioprina e prednisona, e nenhum paciente recebeu indução nos momentos iniciais do transplante. Os episódios de rejeição ocorreram no primeiro mês após o transplante em 14 pacientes. Dois pacientes tiveram rejeição no quinto mês após o transplante.

O diagnóstico histológico dos episódios de rejeição está representado na Tabela 3. Sete pacientes apresentaram rejeição celular grave (pacientes # 9,10,11,13,14,19 e 22). Desses sete pacientes, seis tinham acometimento vascular associado, caracterizando uma rejeição de maior gravidade. O diagnóstico de rejeição celular de leve intensidade foi observado em dois pacientes do grupo 1 (paciente #8) e um paciente do grupo 2 (paciente #15). Um paciente apresentou rejeição hiperaguda tardia (paciente #6). Os pacientes #5, 12, 24 e 17 tiveram rejeição celular aguda diagnosticada por biópsia, mas a graduação histológica da rejeição não estava disponível no prontuário médico. O paciente #21 recebeu tratamento com anti-CD3 por indicação clínica, mas a biópsia renal não confirmou o achado de rejeição.

O tratamento com anti-CD3 Butantan resultou em reversibilidade

do quadro de rejeição em 11 pacientes (69%). O critério utilizado para reversibilidade foi clínico, e se baseou na redução progressiva dos níveis de creatinina sérica. A evolução clínica dos 16 pacientes após o tratamento com anti-CD3 está detalhada na Tabela 3. Foram quatro perdas do enxerto precoce antes do sexto mês pós-transplante, e cinco perdas do enxerto após 12 meses de transplante. Dos cinco pacientes que não reverteram o episódio de rejeição e perderam o enxerto, quatro retornaram ao programa de diálise e um paciente foi a óbito ainda durante o tratamento da rejeição. Um paciente foi a óbito no 17º mês pós-transplante com o enxerto em funcionamento e um paciente não manteve seguimento ambulatorial no hospital de origem. Cinco pacientes que receberam anti-CD3 para tratamento de rejeição apresentaram o enxerto com boa função no último dia de seguimento (janeiro a março de 2006), com tempo de seguimento médio de  $8,0 \pm 1,1$  anos.

#### 4 - Monitorização de células CD3+

A monitorização de linfócitos CD3+ em algum momento do tratamento com anti-CD3 Butantan foi realizado em 18 pacientes, sendo cinco pacientes em uso profilático do anti-CD3 e 13 pacientes em uso terapêutico do anti-CD3. A contagem de células CD3+ foi realizada por citometria de fluxo e valores menores do que 30 cel/mm<sup>3</sup> foram considerados apropriados após depleção linfocitária com anti-CD3. No segundo dia de tratamento com anti-CD3, 15 pacientes tinham contagem de CD3 disponíveis para análise (Figura 1). Onze desses 15 pacientes tinham número de CD3 < 30 cel/mm<sup>3</sup>. É interessante notar que os quatro pacientes que não haviam apresentado queda dos valores de CD3+ abaixo de 30 cel/mm<sup>3</sup> no segundo dia após o tratamento apresentaram queda dos valores para menos de 20 cel/mm<sup>3</sup> no sétimo dia após início do anti-CD3. Os valores de CD3 maiores que 30 cel/mm<sup>3</sup> foram registros pontuais de diferentes pacientes e não houve qualquer paciente que tenha tido contagem persistentemente acima de 30 cel/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 3.** Achados histológicos dos episódios de rejeição e evolução clínica após tratamento com anti-CD3 (baseado na intenção de tratamento)

Grupos Paciente (n°)	Histologia da rejeição tratada com anti-CD3 *	Reversão da rejeição #	Situação Atual ## (meses pós-TX)		
G1	5	RCA	Sim	Perda: NCT (31m)	
	6	Rejeição hiperaguda tardia	Não	Perda: rejeição hiperaguda (7d)	
	8	RCA leve	Sim	Perda: NCT (77m)	
	9	RCA severa+ NTA	Não	Perda: rejeição severa (17d)	
	10	Rejeição aguda vascular + NTA	Não	Perda: NCT (14m)	
	11	Rejeição aguda vascular	Não	Perda: rejeição aguda vascular + óbito (5m)	
	12	RCA + NTA	Sim	SCr = 1,27mg/dL (106m)	
	19	Rejeição aguda vascular	Sim	Óbito com rim em funcionamento (17m)	
	20	RCA leve	Sim	Perda: NCT (15m)	
	21	Pielonefrite + NTA	Sim	SCr = 1,55mg/dL (98m)	
	22	Rejeição aguda vascular + NTA	Sim	SCr = 1,4mg/dL (8m)	
	24	RCA	Sim	perda seguimento	
	G2	14	Rejeição aguda vascular + NTA	Sim	SCr = 1,1mg/dL (103m)
		15	RCA leve + NTA	Sim	SCr = 1,0 mg/dL (103m)
17		RCA+ NTA+Pielonefrite aguda	Sim	Perda: NCT (21m)	
G3	13	Rejeição aguda vascular	Não	Perda: rejeição severa (2m)	

G1= Primeiro episódio rejeição córtico-resistente; G2= Primeiro episódio rejeição com anti-CD3 como primeira escolha; G3= Segundo episódio rejeição com anti-CD3 como primeira escolha

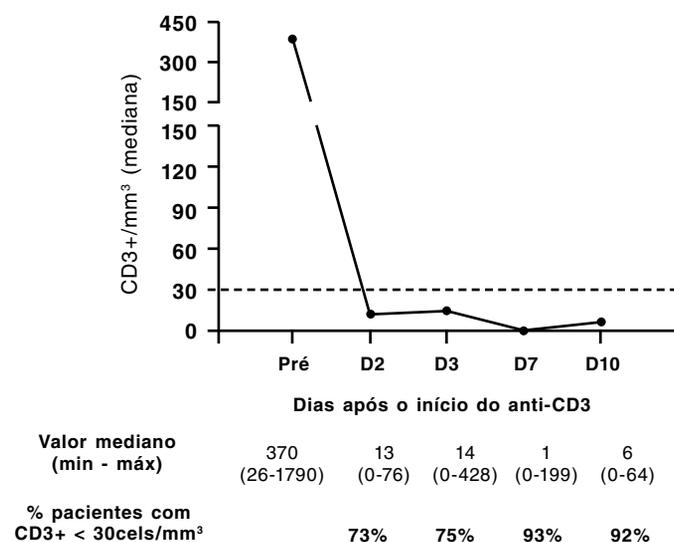
RCA=rejeição celular aguda; NTA=necrose tubular aguda; SCr=creatinina sérica; NCT=nefropatia crônica do transplante

\* Entre 1993 a 1998 os termos leve, moderado e severo eram utilizados para graduação dos episódios de rejeição celular. Em alguns pacientes, não havia graduação do episódio de rejeição.

# Reversão da rejeição foi considerada queda dos níveis de creatinina ou seu retorno aos níveis basais

## A última data de seguimento dos pacientes com enxerto em funcionamento foi de janeiro a março de 2006

Figura 1 - Contagem de células CD3 após o uso de anti-CD3 Butantan



### 5 - Eventos adversos

Os eventos adversos ocorridos durante o tratamento com anti-CD3 estão listados na Tabela 4. O evento adverso mais frequentemente observado foi febre, tendo ocorrido em 68% dos pacientes. Alterações cardiovasculares foram relatadas por sete pacientes, com seis pacientes apresentando hipotensão arterial e um paciente com taquicardia. Das alterações neurológicas, foram observados quatro casos de convulsão durante o tratamento com o anti-CD3, sendo que um paciente apresentou convulsão em vigência de quadro de meningite bacteriana. Diarréia e náuseas foram relatadas por cinco e três pacientes, respectivamente. Dor abdominal e/ou aumento de amilase sérica ocorreu em dois pacientes.

Tabela 4. Eventos adversos durante o uso do anti-CD3

Eventos adversos	N pacientes (%)
Febre	17 (68%)
Hipotensão arterial	6 (24%)
Taquicardia	1 (4%)
Convulsão	4 (16%)†
Cefaléia	3 (12%)
Sonolência	1 (4%)
Mialgia/artralgia	1 (4%)
Diarréia	5 (20%)
Náuseas ou vômitos	3 (12%)
Dor abdominal e/ou ↑ amilase	2 (8%)

† Um paciente teve diagnóstico de meningite bacteriana durante o tratamento com o anti-CD3

A ocorrência de infecção e tumores nos pacientes que receberam anti-CD3 foi avaliada retrospectivamente nos prontuários médicos. No total, 23 pacientes tinham prontuário satisfatoriamente informativo sobre essas questões. Não houve relato de doença linfoproliferativa ou qualquer outro tipo de tumor nos pacientes avaliados. Para investigar o impacto do uso do anti-CD3 na ocorrência de infecção, consideramos os episódios de infecção nos seis meses imediatamente após o uso do anti-CD3 como evento

adverso relacionado ao uso da droga. Como mostra a Figura 2, nos primeiros seis meses após uso do anti-CD3, foi observada infecção bacteriana em 56% dos pacientes, mais comumente infecção urinária. Foi observado um caso de meningite bacteriana. Infecções virais ocorreram em 43% dos pacientes, principalmente por citomegalovírus e/ou herpes vírus. Infecção fúngica por cândida ocorreu em um paciente. Todos os episódios de infecção que ocorreram nos seis meses após uso do anti-CD3 responderam adequadamente ao tratamento antimicrobiano específico. Um paciente apresentou infecção tardia pelo citomegalovírus, 17 meses após o transplante, e evoluiu com infecção respiratória grave e óbito.

Figura 2 - Infecção em pacientes transplantados renais que utilizaram anti-CD3 Butantan

1 - INFECÇÃO VIRAL n = 10 casos (43%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herpes simples/zooster = 4</li> <li>CMV = 4</li> <li>Herpes + CMV = 1</li> <li>Infec. Viral não especificada = 1</li> </ul>
2 - INFECÇÃO BACTERIANA n = 13 casos (56%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecção respiratória = 2</li> <li>Infecção urinária = 8</li> <li>Infecção ferida operatória = 2</li> <li>Bacteremia = 1</li> <li>Meningite = 1</li> </ul>
3 - INFECÇÃO FÚNGICA n = 1 caso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monilíase oral = 1</li> </ul>

### DISCUSSÃO

O presente estudo mostra a experiência da utilização do anti-CD3 Butantan na profilaxia e tratamento de episódios de rejeição aguda em pacientes transplantados renais. Observamos que o anti-CD3 Butantan reduziu a população de linfócitos CD3 de forma eficaz, mostrando-se benéfico na profilaxia e tratamento de rejeições graves com tolerabilidade satisfatória.

A indicação do uso profilático do anti-CD3 em nossos pacientes foi predominantemente pelo perfil de maior risco imunológico para a ocorrência de rejeição. Tratava-se de pacientes hipersensibilizados ou candidatos à re-transplante. Apenas um paciente recebeu anti-CD3 Butantan com intuito apenas de avaliar a eficácia da medicação. A ocorrência de rejeição aguda após o uso profilático foi de 33% se considerarmos os nove pacientes, e 37,5% se considerarmos apenas os oito pacientes de maior risco imunológico. Este é um percentual muito semelhante ao observado em 44 pacientes transplantados renais no Hospital das Clínicas da FMUSP entre os anos de 1995 e 2001 e que utilizaram o anti-CD3 orthoclone-OKT3 (Ortho Biotech) profilaticamente. Nesse grupo de pacientes, a incidência de rejeição aguda foi de 36% para os receptores de doador falecido e 33% para os receptores de doador vivo.<sup>13</sup> Quando comparado aos estudos internacionais do início dos anos 90, o percentual de pacientes do presente estudo que apresentou rejeição aguda é ainda menor.<sup>14,15</sup> Em estudo prospectivo, 207 pacientes transplantados renais foram avaliados quanto à ocorrência de rejeição aguda com a utilização profilática do anti-CD3 comercial OKT3.<sup>14</sup> O grupo que recebeu OKT3 como indução e esquema tríplice (azatioprina, prednisona e ciclosporina) apresentou 51% de rejeição aguda. Os autores observaram que o uso profilático diminuiu significativamente a ocorrência de rejeição aguda comparada ao grupo controle, que

só recebeu esquema tríplice e teve 66% de rejeição.<sup>14</sup> Assim como relatado neste estudo, observamos que os episódios de rejeição que se seguiram ao uso profilático do anti-CD3 respondem, em sua maioria, ao tratamento com corticóide. Em nosso estudo, apenas um paciente teve episódio de rejeição vascular grave e perdeu o enxerto 11 meses após a rejeição. A sobrevivência do enxerto foi satisfatória. Dos nove pacientes que receberam anti-CD3 Butantan profilaticamente, 78% apresentaram o rim em funcionamento no último seguimento, que variou de três a 13 anos.

O uso terapêutico do anti-CD3 reverteu 69% dos episódios de rejeição aguda ocorrida em 16 pacientes. Cinco pacientes não responderam ao tratamento com anti-CD3, e na maior parte dos casos, evoluíram com perda do enxerto poucos dias após o diagnóstico da rejeição. Os episódios eram córtico-resistentes em sua maioria, com infiltrado celular importante e acometimento vascular à biópsia. Em um desses cinco pacientes, a histologia mostrava quadro de rejeição hiperaguda tardia, que é conhecidamente um processo de rejeição mediada por anticorpo. Portanto, é possível que alguns desses casos não tenham respondido ao tratamento com anti-CD3 porque o mecanismo imunológico predominantemente envolvido na rejeição não tenha sido o componente celular, e sim o componente humoral. O anticorpo anti-CD3, assim como as globulinas anti-linfocíticas exercem sua ação no tratamento da rejeição através da eliminação de células CD3, com baixa eficácia no tratamento das rejeições de caráter humoral.<sup>16</sup>

Dois pacientes que apresentaram episódios de rejeição aguda, considerados revertidos após a utilização do anti-CD3, evoluíram com nefropatia crônica do enxerto em menos de 24 meses após o transplante. Nesses casos, é possível que a resposta imune ao enxerto tenha persistido de forma agressiva, mesmo após a depleção linfocitária induzida pelo anti-CD3. É importante notar que a análise de reversibilidade dos episódios de rejeição após o tratamento com anti-CD3 foi baseada na evolução dos níveis de creatinina sérica, o que pode representar uma limitação diagnóstica. Como não foi realizada biópsia após tratamento, esta avaliação clínica não pode assegurar que o infiltrado celular tenha desaparecido completamente.

Na prática clínica, o tratamento da rejeição aguda, especialmente dos episódios resistentes ao corticóide, é realizado com anticorpos policlonais ou monoclonais, como o anti-CD3. Recentemente, uma meta-análise com 49 estudos clínicos realizados entre os anos de 1979 a 2003 não observou diferença na evolução dos enxertos tratados com anticorpos mono ou policlonais. Os eventos de falência da reversibilidade da rejeição, recorrência de rejeição e perda do enxerto foi semelhante entre os diferentes tipos de anticorpos utilizados, assim como foram semelhantes o risco de morte, malignidade, infecção como causa de morte e infecção por CMV entre as diferentes preparações.<sup>17</sup> No entanto, a ocorrência de eventos adversos relacionados à infusão das preparações foi diferente, sendo o anticorpo anti-CD3 mais frequentemente associado a eventos como febre e tremores.<sup>17</sup> Em nosso estudo, febre também foi o sintoma mais frequentemente relatado durante a infusão do anti-CD3, referido por 68% dos pacientes. Outros eventos, como hipotensão arterial, diarreia e convulsão também foram observados em nossos pacientes e foram semelhantes aos relatados com a administração de outras preparações comerciais.<sup>18,19</sup>

Uma das limitações dos estudos com anticorpos anti-linfocitários é a falta de informação sobre os efeitos deletérios destas medicações na morbidade e mortalidade dos pacientes.<sup>17</sup> Sabe-se que estas medicações aumentam o risco de infecção e tumores, principalmente infecções virais pelo CMV e doença linfoproliferativa pós-transplante.<sup>20</sup> Em nosso estudo, nem todos os pacientes avaliados tinham informações disponíveis sobre infecção nos seis meses seguintes ao uso do anti-CD3. Dos 23 pacientes com informação, 56% apresentaram infecção bacteriana e 43% apresentaram infecção viral, principalmente pelo CMV. Nenhum caso de malignidade foi observado em nosso meio, mostrando uma boa tolerância à medicação utilizada.

É preciso comentar que o presente estudo possui limitações, principalmente por se tratar de estudo retrospectivo. A busca de dados em prontuário médico, de forma retrospectiva, em um número limitado de pacientes é uma destas limitações. Vale também ressaltar que na maior parte dos casos, a utilização da preparação anti-CD3 Butantan se deu entre os anos de 1993 a 1998, época em que o esquema imunossupressor clássico era prednisona, ciclosporina e azatioprina. Nos dias atuais, o esquema imunossupressor foi modificado, com a introdução do micofenolato mofetil/sódico e do tacrolimus. O esquema imunossupressor atual reduziu significativamente a taxa de rejeição aguda, embora não tenha reduzido na mesma proporção a ocorrência de nefropatia crônica do enxerto. Por outro lado, é interessante notar que o perfil dos pacientes transplantados também parece ter modificado ao longo destes últimos anos. Como pudemos observar em nosso estudo, era grande o número de pacientes politransfundidos, o que caracterizava uma população de maior risco para desenvolver episódios de rejeição. Portanto, faz-se necessária a realização de um estudo prospectivo no qual o anti-CD3 Butantan seja avaliado no cenário da imunossupressão atual.

O anticorpo monoclonal anti-CD3 comercialmente disponível no País e incluso na lista de importações do Ministério de Saúde é o produto muromonab – CD3, orthoclone OKT3. No momento, a principal utilização do anti-CD3 tem sido no tratamento dos episódios de rejeição aguda de caráter celular, não responsivos à corticoterapia. Como profilaxia, muitos centros têm optado pela utilização do anticorpo anti-receptor de IL-2 em pacientes de menor risco imunológico ou preparações policlonais, como a timoglobulina, em pacientes de alto risco imunológico. Essa preferência ocorre pela menor incidência de feitos colaterais, no caso do anti-receptor de IL-2, ou pela possibilidade de bloquear a ação de outras moléculas que não somente células CD3, no caso da timoglobulina.

O Instituto Butantan mantém a produção de anti-CD3 e planeja, juntamente com os vários centros transplantadores do país, iniciar em futuro próximo um estudo prospectivo e controlado que avalie a utilização do anti-CD3 Butantan no tratamento dos episódios de rejeição aguda de caráter celular.

## CONCLUSÃO

Concluimos que o anti-CD3 Butantan reduziu a população de linfócitos CD3 de forma eficaz, mostrando-se benéfico na profilaxia e tratamento de rejeições graves com tolerabilidade

satisfatória. Esta experiência inicial favorável fundamenta a realização de outros estudos clínicos prospectivos com número maior de pacientes. A utilização de uma preparação inteiramente desenvolvida em nosso país poderá reduzir o custo do tratamento imunossupressor e fomentar o crescimento da área de biotecnologia nacional.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a valiosa contribuição da farmacêutica Ivone Yamaguchi e da Diretora de Produção Hisako Higashi, fundamentais para o envase e controle de qualidade do anti-CD3. Agradecemos também a contribuição da Dra. Kikumi Ozaki e da Dra Elizete Keitel na revisão dos prontuários médicos.

---

## ABSTRACT

**Purposes:** The monoclonal anti-CD3 antibody has been used as induction and to treat acute rejection episodes in organ transplantation. This retrospective study reports a trial in three Brazilian transplantation centers, which have used a national anti-CD3 preparation developed by the Butantan Institute (São Paulo, Brazil), in renal transplant patients. **Methods:** Twenty-five patients have used anti-CD3 as induction therapy (n=9) or to treat acute rejection (n=16). **Results:** Most patients (89%) using anti-CD3 for induction were sensitized, and 33% of cases experienced acute rejection. The therapeutic use was indicated to treat cortical-resistant rejection or episodes of major histological severity, and it promoted the clinical reversion in 69% of cases. In the majority of patients, the use of the Butantan CD3 reduced the amount of CD3+ cells to lower than 30cells/mm<sup>3</sup> at the second treatment day. Most frequent adverse event was fever, and bacterial and viral infections in 13 and 10 patients, respectively. Up to the middle of the 8 follow-up years, no tumor case was reported. **Conclusion:** Concluding, the use of Butantan anti-CD3 has shown effectiveness in preventing and to treat acute rejection in renal transplantation.

**Keywords:** Muromonab-CD3, Kidney Transplantation, Immunosuppressant, Graft Rejection.

---

## REFERÊNCIAS

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
2. Woodle ES, Xu D, Zivin RA, Auger J, Charette J, O'Laughlin R, et al. Phase I trial of a humanized, Fc receptor nonbinding OKT3 antibody, huOKT3gamma(Ala-Ala) in the treatment of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1999;68:608-16.
3. Monteiro FAS, Panajotopoulos N, Aparecida RM, Ianhez LE, Macelino JR, Stephano MA, et al. Desenvolvimento da globulina anti-timocitária butancor e sua aplicação clínica no transplante renal. *Jornal Brasileiro de Transplantes* 1999;2:3-8.
4. Moro AM, Rodrigues MT, Gouvea MN, Silvestri ML, Kalil JE, Raw I. Multiparametric analyses of hybridoma growth on glass cylinders in a packed-bed bioreactor system with internal aeration. Serum-supplemented and serum-free media comparison for MAb production. *J Immunol Methods* 1994;176:67-77.
5. Rodrigues MTA. Produção e Controle de Qualidade do Anticorpo Monoclonal Anti-CD3 para Uso Terapêutico [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo; 1996.
6. CPMP. Committee for Proprietary Medicinal Products - Guidelines on the production and quality control of monoclonal antibodies of murine origin intended for use in man. *Trends Biotechnol* 1988;6:G5-G8.
7. WHO. World Health Organization - Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for assuring the quality of monoclonal antibodies for use in humans. Technical Report Series 1992;822:47-67.
8. FDA. Office of Biologics Research and Review. Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use, 1987:1-18.
9. FDA. Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use. Rockville., 1994:1-21.
10. Rodrigues MTA, Raw I, Moro AM. Residual DNA from Hybridoma Cultures: Decurrence of apoptosis? I. In: Carrondo MJT, Griffiths B, Moreira JLP, eds. *Animal Cell Technology: From Vaccines to Genetic Medicine*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997:467-72.
11. WHO. World Health Organization - Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals. Technical Report Series 1998;878:19-52.
12. Boyum A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes. *Tissue Antigens* 1974;4:269-74.
13. Castro MC, Araujo LM, Nahas WC, Arap S, David-Neto E, Ianhez LE. Induction versus noninduction therapy in kidney transplantation: considering different PRA levels and different induction therapies. *Transplant Proc* 2004;36:874-6.
14. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP, Jr., Thistlethwaite JR, Jr., Shield CF, 3rd, Monaco Aet al. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:44-50.
15. Frey DJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Canafax D, Payne WD, Dunn DL, et al. Sequential therapy--a prospective randomized trial of MALG versus OKT3 for prophylactic immunosuppression in cadaver renal allograft recipients. *Transplantation* 1992;54:50-6.
16. Casadei DH, del CRM, Opelz G, Golberg JC, Argento JA, Greco G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001;71:53-8.
17. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation* 2006;81:953-65.
18. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med* 1985;313:337-42.
19. Goldman M, Abramowicz D, De Pauw L, Alegre ML, Widera I, Vereerstraeten P, et al. OKT3-induced cytokine release attenuation by high-dose methylprednisolone. *Lancet* 1989;2:802-3.
20. Rubin RH, Tolkooff-Rubin NE. The impact of infection on the outcome of transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:2068-74.

# REJEIÇÃO HIPERAGUDA APÓS TRANSPLANTE PULMONAR UNILATERAL: RELATO DE CASO

*Hyper-acute rejection following single lung transplantation: a case report*

Marcos Naoyuki Samano<sup>1</sup>, Mauro Canzian<sup>2</sup>, Rogério Souza<sup>1</sup>, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes<sup>1</sup>, Fabio Biscegli Jatene<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A falência imediata do enxerto em decorrência de rejeição hiperaguda é um fenômeno conhecido em transplantes cardíacos, renais e hepáticos. No transplante pulmonar é uma ocorrência rara, havendo poucos casos descritos na literatura internacional. **Objetivo:** Descrevemos o caso de um paciente submetido a transplante pulmonar unilateral por doença pulmonar obstrutiva crônica, que evoluiu com rejeição hiperaguda fatal, poucas horas após a operação. **Métodos:** Paciente masculino, 36 anos, portador de doença pulmonar obstrutiva crônica grave, com indicação para transplante pulmonar e cuja avaliação inicial evidenciava painel reativo de anticorpos. Este se tornou positivo após transfusões sanguíneas. Foi submetido a transplante unilateral esquerdo sem intercorrências, porém, apresentou rápida deterioração dos parâmetros ventilatórios, com progressiva infiltração radiográfica até completa opacificação do pulmão transplantado. A despeito da otimização dos parâmetros, o paciente faleceu nove horas após o transplante. Não houve possibilidade de realização de plasmáfereze. **Resultado:** As análises histopatológica e imunohistoquímica evidenciaram sinais de rejeição hiperaguda, através de intensa deposição de fibrina, infiltrado neutrofilico exuberante e forte positividade ao fibrinogênio à imunofluorescência, sinais esses, ausentes na lesão de isquemia-reperfusão. **Conclusão:** Embora a rejeição hiperaguda tenha menor incidência no transplante pulmonar, é uma complicação grave e fatal. A realização do painel reativo de anticorpos é fundamental para se estabelecer rapidamente uma terapêutica agressiva de imunossupressão.

**Descritores:** Transplante de Pulmão, Rejeição de Enxerto, Imunossupressão, Plasmáfereze, Imunohistoquímica.

## INTRODUÇÃO

A rejeição hiperaguda é uma reação imediata do hospedeiro ao enxerto, que ocorre em decorrência de anticorpos pré-formados (IgG) que reagem contra receptores HLA classe I do órgão transplantado. Ocorre nas primeiras horas após o transplante, com a ativação do sistema complemento e destruição vascular. É um fenômeno bem estabelecido no transplante renal e cardíaco sendo pouco conhecido nos transplantes pulmonares, havendo poucos casos relatados na literatura mundial.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 36 anos, portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e seqüela pulmonar por tuberculose, apresentando progressiva deterioração dos parâmetros ventilatórios, sendo incluído em lista de espera para transplante pulmonar. Seu painel reativo de anticorpos era negativo, mas tornou-se maior do que 10% após transfusões sanguíneas. Este resultado não chegou ao nosso conhecimento antes do transplante unilateral esquerdo que foi realizado sem intercorrências, com tempo de isquemia de 270 minutos e anastomose brônquica por telescopagem. A imunossupressão iniciou-se através de azatioprina pré-operatória, ciclosporina, e metilprednisolona.

### Instituição:

1. Disciplina de Cirurgia Torácica e Disciplina de Pneumologia – Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP
2. Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração (InCor) – HC/FMUSP  
Instituto do Coração (InCor) HC/FMUSP

### Correspondência:

Marcos Naoyuki Samano  
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44  
CEP 05403-000 – São Paulo SP Brasil  
Tel.: 55 11 3069-5248 – Fax: 55 11 3069-5351  
E-mail: marcos.samano@incor.usp.br

Recebido em: 14.08.2006

Aceito em: 17.09.2007

Encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva, apresentava-se hemodinamicamente estável, com pequeno infiltrado perivascular. Houve rápida deterioração da função respiratória, com progressiva infiltração pulmonar evoluindo com completa opacificação poucas horas após o transplante (Figura 1). Apesar da otimização dos parâmetros ventilatórios com aumento de FiO<sub>2</sub> e PEEP, o paciente faleceu nove horas após o transplante.



**Figura 1:** Radiografia de tórax pós-operatória onde observa-se pequena congestão pulmonar peri-hilar (A). No decorrer de poucas horas, houve progressivo infiltrado pulmonar (B), culminando com infiltração maciça do pulmão (C) nove horas após o transplante.

A necrópsia não evidenciou complicações relacionadas às anastomoses. Macroscopicamente, observou-se congestão do pulmão, cujo parênquima adquirira aspecto hepatizado. Além de edema pulmonar, evidenciaram-se também lesões petequiais (Figura 2). Microscopicamente, não havia sinais de lesão de isquemia-reperfusão, tendo sido identificados: infiltrado intersticial neutrofilico difuso e acúmulo focal de neutrófilos em alvéolos, edema, hemorragia e congestão vascular aguda com a presença de alguns trombos de fibrina nas arteríolas, além de deposição de fibrina alveolar (Figura 3). A análise por imunofluorescência revelou forte positividade para fibrinogênio, indicando ativação do sistema imunológico, embora houvesse positividade apenas leve e focal para IgM e C3. Não se observou positividade para IgG (Tabela 1).



**Figura 2:** Aspecto post-mortem do pulmão transplantado, hepatizado, às custas de edema e congestão vascular.

## DISCUSSÃO

O protótipo de rejeição hiperaguda é observado nos xenotransplantes experimentais. Nestes, células, tecidos ou órgãos são transplantados



**Figura 3:** Microscopicamente, nota-se padrão de congestão aguda e acúmulo difuso de fibrina nos espaços alveolares. Há intenso infiltrado neutrofilico intersticial e também focos de hemorragia alveolar.

**Tabela 1:** A forte positividade para fibrinogênio através da análise por imunofluorescência indica ativação do sistema imunológico. O mesmo indica a positividade para IgM e C3, apesar de terem sido leves e focais.

	Análise por imunofluorescência		
	Septos alveolares	Vasos	Brônquios
IgM	Focal +	Negativo	Negativo
IgG	Negativo	Negativo	Negativo
C3	Focal +	Negativo	Negativo
Fibrinogênio	+++	+++	+++

entre indivíduos de espécies diferentes. Anticorpos naturais presentes na circulação identificam-se e se ligam rapidamente a antígenos de superfície do enxerto, causando ativação do sistema complemento, ativação endotelial, apoptose, trombose e, por fim, a necrose isquêmica do órgão. Em primatas e porcos, a rejeição hiperaguda parece estar relacionada à presença do antígeno  $\alpha$ -Gal ( $\alpha$ -1,3-galactosiltransferase) na superfície das células, sendo completamente dependente da ativação do sistema complemento.

De maneira semelhante, a rejeição hiperaguda pode ser observada na prática clínica, sendo bem documentada no transplante renal. É desencadeada pela presença de aloanticorpos preexistentes na circulação sanguínea do receptor, que rapidamente se ligam ao endotélio vascular do enxerto causando ativação do sistema complemento. Essa ativação desencadeia um processo de lesão celular endotelial, com exposição das proteínas da membrana basal e, conseqüentemente, ativação das plaquetas que se aderem e se agregam, formando trombos intramurais que ocasionam oclusão vascular e lesão isquêmica irreversível. Além disso, as células endoteliais perdem as proteoglicanas da superfície endotelial que poderiam interagir com a antitrombina III, inibindo a coagulação.

O melhor exemplo de aloanticorpos são aqueles dirigidos contra antígenos do sistema sangüíneo ABO. Como a compatibilidade ou mesmo a igualdade do sistema ABO é condição absoluta para a realização do transplante, a rejeição hiperaguda decorrente de antígenos ABO não é observada. A exposição prévia a antígenos, geralmente após transfusões sangüíneas prévias, gestações múltiplas ou transplante prévio, pode predispor à formação de anticorpos circulantes que, dependendo de sua titulação, desencadeiam o processo de rejeição imediato.

Para diminuir os riscos de rejeição, realiza-se uma triagem em busca de anticorpos pré-formados, denominada painel reativo de anticorpos (PRA). O plasma do receptor reage contra um painel de doadores (representativos da população) e a ligação de anticorpos presentes nesse plasma à célula do doador representa a presença de anticorpos reativos. Esse resultado é dado na forma de porcentagem, e a presença de PRA maior que 10% representa um risco ao desenvolvimento de rejeição hiperaguda. Esse resultado indica necessidade da realização do teste de compatibilidade cruzada ou *crossmatching* prévio (prospectivo) ao transplante. Para PRA menor que 10%, realiza-se o teste de compatibilidade independentemente do transplante (retrospectivo).

A importância do PRA como medida de rastreamento para rejeição hiperaguda foi observada no primeiro caso relatado, em 1996. Naquela ocasião, o painel reativo de anticorpos foi de 16%, 33% e 11%. Imediatamente após o transplante, houve saída de secreção pela cânula de intubação, piora radiológica e diminuição dos níveis de oxigenação. Após o resultado do teste de compatibilidade cruzada (*crossmatching*) positivo, iniciou-se plasmáfereze e ciclofosfamida, mas o paciente evoluiu com coagulopatia de consumo e trombocitopenia, falecendo no décimo dia pós-operatório.

A rejeição hiperaguda após transplantes pulmonares é pouco relatada, tendo sido descritos poucos casos desde então<sup>4,5,6</sup>. Como os pacientes nefropatas crônicos e cardiopatas estão sujeitos a inúmeras transfusões sangüíneas prévias, estes estão mais sujeitos à sensibilização por antígenos do que pneumopatas crônicos submetidos a transplante.

Nas primeiras horas após o transplante, a rápida piora dos padrões ventilatórios pode ter duas causas principais: lesão de isquemia-

reperfusão ou rejeição hiperaguda. Além dos dados obtidos através do perfil imunológico (PRA) e do *crossmatching*, que podem sugerir possibilidade de rejeição hiperaguda, os achados histopatológicos e o padrão imunohistoquímico podem diferenciá-la da lesão de isquemia-reperfusão. Esta última caracteriza-se por edema perivascular e peribrônquico, além de pequeno infiltrado neutrofílico que pode estar presente somente após 24 horas<sup>4</sup>. Já na rejeição hiperaguda há, além do edema pulmonar e congestão, intensa hemorragia alveolar, extravazamento de fibrina, infiltrado intersticial neutrofílico exuberante e trombos intramurais plaquetários e de fibrina. A análise imunohistoquímica mostra positividade para fibrinogênio e IgG ao longo dos septos e espaços alveolares, indicando ativação do sistema imune<sup>3</sup>.

A terapia agressiva de imunossupressão, através da indução e plasmáfereze são as únicas formas de tratamento observadas nestes casos graves. Adotando-se técnicas semelhantes às adotadas na rejeição hiperaguda após transplantes cardíacos, relatou-se a utilização de plasmáfereze (para diminuir a quantidade de anticorpos existentes), ciclofosfamida e imunoglobulina anti-timocítica com sucesso e recuperação total do enxerto.

## CONCLUSÃO

Apesar de não ter ocorrido expressão de marcadores para IgG no pulmão transplantado, a análise histológica e a forte positividade de fibrinogênio são suficientes para indicar presença de rejeição hiperaguda no caso relatado. Além disso, o painel reativo de anticorpos, positivo em mais do que 10%, é um forte indício da evolução apresentada. Infelizmente, não tivemos acesso a este resultado antes do transplante.

Esta rejeição, causada por anticorpos pré-existentes por exposição prévia a antígenos, apresenta menor incidência no transplante pulmonar, possivelmente pelo fato de que pacientes pneumopatas são menos expostos a tais antígenos do que renais crônicos e cardiopatas graves. Entretanto, a realização de testes imunológicos através do painel reativo de anticorpos (PRA) e *crossmatching* são fundamentais para estabelecer rapidamente uma terapêutica agressiva de imunossupressão.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Immediate graft failure due to hyper-acute rejection is an already known phenomenon in cardiac, renal and hepatic transplantation. It is a rare occurrence in lung transplantation, with few cases described in the international literature. **Purpose:** We described a case of single lung transplant due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease which evolved to fatal hyper-acute rejection a few hours after the operation. **Methods:** A 36-year old male patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and indication for lung transplantation, whose initial assessment showed a negative pane-reactive antibody, and became positive after blood transfusions. The patient was submitted to a one-sided left single-lung transplant with no intercurrence. However, he presented a fast deterioration of his breathing parameters, with progressive radiographic infiltration up to a complete opacification of the transplanted lung. The patient died nine hours following the transplantation, despite the optimization of the parameters. **Results:** Histopathological and immunohistochemical analysis revealed signs of hyper-acute rejection by an intense fibrin deposition, dense neutrophilic infiltrate, and strong positivity of the fibrinogen to the immunofluorescence, and these signs were not present in the ischemia-reperfusion lesion. **Conclusion:** Although the hyper-acute rejection has lower incidence in the lung transplantation, it represents a lethal and severe complication. The accomplishment of the panel-reactive antibody is very important to quickly establish an aggressive immunosupressant therapy.

**Keywords:** Lung Transplantation, Graft Rejection, Immunosupression, Plasmapheresis, Immunohistochemistry.

---

## REFERENCES

1. Waddell TK, Peterson MD. Xenotransplantation. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13:559-76.
2. Abbas AK, Lichtman AH. Imunologia do Transplante. In: *Imunologia Celular e Molecular.* Ed. Elsevier 2005; p. 379-9.
3. Frost AE, Jammal CT, Cagle PT. Hyperacute Rejection Following Lung Transplantation. *Chest.* 1996;110:559-62.
4. Choi JK, Kearns J, Palevsky HI, Montone KT, Kaiser LR, Zmijewski CM, Tomaszewski JE. Hyperacute Rejection of a Pulmonary Allograft. Immediate Clinical and Pathologic Findings. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;160:1015-8.
5. Zander DS, Baz MA, Visner GA, Staples ED, Donnelly WH, Faro A, Scornik JC. Analysis of Early Deaths After Isolated Lung Transplantation. *Chest.* 2001;120:225-32.
6. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, Caines A, Evans A, Snow NJ and Geha AS. The US Experience with Lung Transplantation for Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2005;24:1247-53.
7. Bittner HB, Dunitz J, Hertz M, Bolmann III MR, Park SJ. Hyperacute Rejection in Single Lung Transplantation – Case Report of Successful Management by Means of Plasmapheresis and Antithymocyte Globulin Treatment. *Transplantation.* 2001;71:649-51.

## TERAPIA DO CRESCIMENTO GENGIVAL INDUZIDO PELA CICLOSPORINA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS

*Therapy in cyclosporine-induced gingival overgrowth in renal transplant patients*

Raphaella Bernardes Morais<sup>1</sup>, Rafaela Wassoler Casagrande<sup>2</sup>, Acir José Dirschnabel<sup>1</sup>, Luciana Reis Azevedo<sup>1</sup>,  
Sonia Mara Luczyszyn<sup>1</sup>, Antonio Adilson Soares de Lima<sup>1</sup>, Maria Ângela Naval Machado<sup>1</sup>

### RESUMO

O crescimento gengival induzido por ciclosporina A em pacientes renais crônicos desenvolve-se no período entre um e três meses após o início da terapia. A extensão do aumento gengival varia desde leve mudança na margem gengival até a completa cobertura dos dentes, podendo interferir, quando severa, na mastigação, fonética e estética. O objetivo deste trabalho foi descrever dois casos clínicos de aumento gengival induzidos pela ciclosporina e suas respectivas terapias. No primeiro caso, optou-se por manter a saúde periodontal com controle de biofilme, e, no segundo caso, realizou-se a excisão cirúrgica e a terapia periodontal de suporte. Houve melhora do aspecto clínico em ambos os casos, pois ambas as terapias reduziram a inflamação. A terapia cirúrgica associada à escovação eliminou a fibrose e possibilitou a melhora na periodontite. Concluiu-se que o crescimento gengival foi reduzido após o controle profissional do biofilme dental ou após a combinação da técnica de higiene bucal associada à gengivectomia/gengivoplastia.

**Descritores:** Hiperplasia Gengival, Gengivite, Periodontite, Ciclosporina, Gengivectomia, Raspagem Dentária, Transplante Renal.

### INTRODUÇÃO

O crescimento gengival (CG) representa uma resposta exacerbada do tecido gengival a uma variedade de condições locais e sistêmicas.<sup>1</sup>

Os transplantados renais ingerem medicações como ciclosporina A e nifedipina, que podem induzir ao CG.<sup>2,3</sup> As drogas indutoras de CG são divididas em três grupos principais que incluem os imunossuppressores (ciclosporina A, prednisona, micofenolato mofetil e tacrolimus), os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina, verapamil, diltiazina, nifedipina, oxidipina e felodipina) e os anticonvulsivantes (fenitoína).<sup>2,3</sup>

A incidência do CG oscila entre 25-81% nos transplantados renais.<sup>4</sup> Sua patogenia está relacionada à interação de vários fatores, dentre os quais se destacam controle do biofilme, grau do crescimento gengival, inflamação gengival, extensão da destruição periodontal, dosagem, concentração plasmática, período de tempo do uso da CsA e idade do paciente.<sup>3-5</sup> O biofilme dental atua como um fator irritante local e gera uma resposta hiperplásica no tecido gengival resultante da inflamação crônica persistente.<sup>2</sup> O objetivo deste trabalho foi descrever dois casos clínicos de pacientes transplantados renais com crescimento gengival induzido pela ciclosporina e suas respectivas terapias.

### CASO CLÍNICO I

O paciente V.B. do sexo masculino, leucoderma, 21 anos de idade, realizava acompanhamento médico e odontológico na Fundação Pró-Renal de Curitiba-Paraná. A queixa principal era “crescimento da gengiva” e sangramento durante a escovação três meses pós-transplante. O paciente havia realizado transplante renal há aproximadamente dois anos.

#### Instituição:

1. Clínica de Periodontia – Programa de Especialização em Odontologia - Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba – Brasil
2. Serviço Odontológico - Fundação de Amparo à Pesquisa em Enfermidades Renais e Metabólicas – Pró-Renal – Curitiba – Brasil

#### Correspondência:

Profª Dra. Maria Ângela Naval Machado

Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Estomatologia

Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho

CEP 81611-970 – Curitiba – PR

Tel. 55 41 3271-2592 – Fax 55 41 3271-1405

E-mail: m.angela@pucpr.br

Recebido em: 18.08.2006

Aceito em: 27.09.2006

Os critérios para avaliação do crescimento gengival foram estabelecidos em graus,<sup>6</sup> a seguir: Grau 0: nenhuma evidência clínica de crescimento gengival; Grau 1: crescimento gengival leve, cobrindo um terço da coroa dentária ou menos; Grau 2: crescimento gengival moderado, cobrindo mais de um terço da coroa dentária até sua metade; Grau 3: crescimento gengival severo, cobrindo dois terços da coroa dentária ou envolvendo completamente a gengiva inserida.

Ao exame clínico intrabucal, observou-se aumento gengival moderado (grau 2) na face vestibular dos dentes superiores, principalmente nas papilas interdentais dos dentes anteriores, estendendo-se para os posteriores (Figura 1). O crescimento gengival exibia coloração rósea nas papilas interdentais e áreas de eritema e ulceração na margem gengival (Figura 1). A gengiva apresentava-se edemaciada e de aspecto brilhante, e, em outras áreas, a consistência era firme, sugerindo fibrose (Figura 1). Observou-se sangramento à sondagem e presença de biofilme sobre a superfície dental. A radiografia periapical não revelou alterações periodontais significativas.

Foi realizado exame periodontal da profundidade de sondagem ou de bolsa que é definida como a distância da margem gengival até a base da bolsa ou sulco gengival. Essa profundidade é realizada por meio de inserção da sonda periodontal milimetrada no sulco gengival, e assim, é determinada a profundidade da bolsa tendo a margem gengival como ponto de referência até a base da bolsa ou sulco gengival. No presente caso, a profundidade média de sondagem variou entre 2 a 3,5 mm, mas havia em algumas áreas a presença de pseudo-bolsas ou seja, de bolsa periodontal não verdadeira, causada pelo excesso de tecido gengival que recobre o dente. O diagnóstico foi de aumento gengival moderado associado à gengivite, ou seja, uns processos inflamatórios confinado à gengiva, que tem como características clínicas sangramento, eritema, edema, superfície brilhante e perda de adaptação da gengiva ao dente.

No tratamento, foi estabelecido inicialmente um programa de controle trimestral de biofilme. Esse programa consistiu na orientação sobre métodos de higiene bucal, uso de evidenciadores de biofilme, remoção de fatores de retenção de biofilme dental e profilaxia profissional. O índice de placa de O'Leary é um índice que avalia a ausência ou presença de biofilme sobre a superfície dental baseado no número de dentes e expresso em 0 a 100%.<sup>7</sup> No início do tratamento, o índice de placa observado em dentes anteriores foi de 70%, e ao final, foi reduzido para 30%. Após três meses do controle profissional do biofilme, a gengiva, na região dos dentes anteriores superiores, apresentava aspecto lobulado, porém sem sinais de inflamação. O crescimento gengival que era moderado (grau 2), após a técnica de higiene bucal teve como resultado redução do volume, mostrando-se leve, de grau 1 (Figura 2). O acompanhamento clínico foi realizado durante 12 meses. Após esse período, o paciente foi encaminhado para realizar gengivoplastia, visando o restabelecimento funcional e estético.

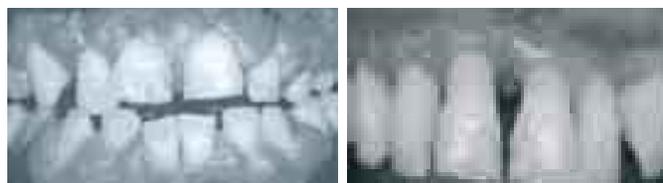
## CASO CLÍNICO II

Paciente A.A.S., 34 anos de idade, foi encaminhado do Hospital Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná para tratamento na Clínica de Especialização em Periodontia da mesma instituição, relatando como queixa principal "crescimento da gengiva", sem saber definir com exatidão a data do início do crescimento. O paciente havia realizado o transplante renal há aproximadamente dois anos.



**Figura 1** – Aspecto clínico inicial do CG.

**Figura 2** – Aspecto clínico final do CG.



**Figura 3** – Aspecto clínico inicial do CG.

**Figura 4** – Aspecto clínico do pós-operatório de 15 dias.

O exame clínico intrabucal revelou um aumento gengival moderado de grau 2 na face vestibular dos dentes anteriores superiores e inferiores (Figura 3). O aumento gengival era lobulado, principalmente na papila interdental, de consistência firme à palpação e coloração rósea (Figura 3). No exame clínico periodontal, a profundidade de sondagem média dos dentes anteriores superiores e inferiores variou entre 3,5 a 5,0 mm, mostrando presença de bolsa periodontal, ou seja, um sulco gengival patológico localizado entre o dente e o epitélio sulcular limitado apicalmente pelo epitélio juncional, causando perda de inserção, destruição do osso alveolar e cemento radicular.

A presença de sangramento à sondagem também foi observada em algumas áreas. As radiografias panorâmicas e periapicais revelaram perda óssea. Esses exames comprovaram o diagnóstico de periodontite (processo patológico dos tecidos que suportam o dente, causando perda do ligamento periodontal, cemento radicular e destruição óssea alveolar). Portanto o paciente apresentava periodontite anterior ao transplante renal.

O tratamento proposto foi uma combinação da técnica de higiene bucal associada à excisão cirúrgica do CG (gengivectomia/gengivoplastia).

Anteriormente à gengivectomia/gengivoplastia, o paciente recebeu tratamento periodontal que consistiu de raspagem e alisamento radicular, associado ao controle profissional do biofilme.

Na fase cirúrgica, foi realizada remoção das bolsas periodontais nos dentes anteriores superiores pela técnica clássica de gengivectomia/gengivoplastia, pois a gengiva encontrava-se bem fibrosada e com superfície irregular (lobulada). No pós-operatório imediato, verificou-se remoção completa do tecido fibrótico e inflamatório, para se obter a regeneração tecidual satisfatória.

Após 15 dias do tratamento cirúrgico, observou-se cicatrização por primeira intenção, com formação de tecido queratinizado em área de mucosa gengival, com características clínicas de normalidade, porém com presença de recessão gengival devido à perda óssea existente no local e também devido à eliminação cirúrgica das bolsas periodontais (Figura 4). O crescimento gengival que era

moderado (grau 2) após a terapia cirúrgica teve como resultado eliminação completa do CG (grau 0). O acompanhamento clínico foi realizado durante um mês após a cirurgia. Depois desse período, perdeu-se contato com o paciente, que mudou para outro estado.

## DISCUSSÃO

O controle do biofilme, combinado à rigorosa manutenção profissional, leva freqüentemente à melhora do aspecto clínico do CG.<sup>8</sup> Isto foi observado durante o tratamento para ambos os casos clínicos descritos.

De forma geral, a literatura demonstra que a inflamação gengival pré-existente é um fator que influencia na patogênese do CG induzido pelas drogas, e que a manutenção da higiene oral pode ser efetiva na sua prevenção e também nas recidivas.<sup>9</sup> Entretanto, o controle do CG permanece um desafio, pois o CG pode persistir mesmo após rigoroso controle do biofilme dental, devido a alterações na morfologia gengival que dificultam o controle do biofilme e mantém a inflamação.<sup>10-12</sup> Nestes casos, o tratamento cirúrgico é indicado para normalizar o contorno anatômico e funcional da gengiva.<sup>8,9,13</sup>

A inflamação gengival pode atuar como um fator potencializador do CG, exacerbando o mesmo.<sup>14</sup> O indivíduo que não ingere CsA e tem péssima higiene, desenvolve gengivite, ou seja, uma inflamação localizada na gengiva, e não crescimento gengival, porém, a gengivite também causa alterações no volume gengival devido ao edema. Quando o transplantado ingere diariamente CsA e tem péssima higiene, pode vir a desenvolver aumento gengival, (desde que seja suscetível à medicação), somado à inflamação gengival pré-existente. A CsA pode atuar como um indutor do CG em indivíduos suscetíveis.<sup>12,15</sup>

O biofilme (antigamente chamado de placa dental bacteriana) tem papel fundamental no início e na gravidade do crescimento gengival. Alguns autores<sup>16-19</sup> encontraram uma correlação significativa entre o biofilme ou a inflamação gengival e o início ou gravidade do aumento gengival. Entretanto, outro autor<sup>20</sup> sugeriu que, nem o biofilme nem a inflamação, influenciam a incidência do aumento gengival. O fato é que devido a alterações na morfologia gengival, existe uma dificuldade no controle do biofilme e há uma correlação significativa entre a profundidade da bolsa e o aumento gengival<sup>15</sup>. O aumento gengival leva à formação de pseudo-bolsas, com profundidade de sondagem maior ou igual a 3 mm, porém nem sempre existe uma relação com os índices de placa e gengival, ou seja, com a higiene bucal.<sup>20</sup>

A patogênese do CG é multifatorial, e os principais fatores envolvidos são as drogas, a inflamação causada pelo biofilme, a suscetibilidade dos fibroblastos gengivais e fatores genéticos.<sup>16</sup>

A substituição da medicação seria uma opção terapêutica viável na tentativa de controlar o CG, porém em transplantados renais nem sempre existe essa flexibilidade.<sup>3</sup> A CsA poderia ser substituída pelo

tacrolimus, que não induz ao CG<sup>12</sup>, porém esta medicação tem um alto custo. Quando não é possível a substituição da medicação ou o CG não regride o suficiente para permitir um controle adequado do biofilme dental, indica-se a eliminação do CG por técnicas cirúrgicas periodontais<sup>13</sup>. A terapia cirúrgica é necessária para restabelecer a estética e a função do periodonto, facilitando a higiene bucal.<sup>13</sup>

A excisão cirúrgica não é um tratamento definitivo para o crescimento gengival. Medidas de higiene bucal profissional deverão ser realizadas periodicamente<sup>8</sup>. Além disso, pacientes imunossuprimidos não deverão ser submetidos a extensas cirurgias periodontais regularmente. Para não agravar a condição sistêmica, a manutenção da higiene bucal é fundamental para prolongar a recidiva do CG.

A recidiva do CG induzido por drogas após terapia cirúrgica é esperada, embora não exista previsibilidade em longo prazo do grau e da gravidade do CG.<sup>16</sup>

Nos dois relatos de caso acima descritos, observamos que o controle do biofilme pelo próprio paciente nem sempre é satisfatório, e que a medicação tem ação contínua na gengiva. O desestímulo em realizar terapia periodontal de suporte, ou seja, retorno periódico ao consultório odontológico para avaliar o CG e controlar a higiene bucal é comum nos transplantados renais. Isto pode ocorrer em função da gravidade da condição sistêmica, que os obriga a tratamentos médicos freqüentes e prolongados durante suas vidas.<sup>21</sup> Outro aspecto é a repercussão pelos pacientes companheiros ou pela própria equipe médica de que o crescimento gengival é inevitável e não tratável.<sup>21</sup> Embora esses pacientes tenham consciência das alterações gengivais, metade desses indivíduos acredita necessitar de tratamento, e apenas uma minoria está preocupada com a aparência gengival.<sup>21</sup> Outros fatores que o presente artigo poderia sugerir e que podem influenciar o desestímulo ao tratamento periodontal seriam fatores psicológicos, sociais e econômicos.

## CONCLUSÕES

Baseados nos casos clínicos acima relatados podemos concluir que o crescimento gengival foi reduzido após controle profissional do biofilme dental ou após combinação da técnica de higiene bucal associada à gengivectomia/gengivoplastia.

Uma melhor higiene bucal e a remoção de fatores que retêm o biofilme melhoraram a saúde gengival, mas estas medidas falham em prevenir o desenvolvimento ou a recorrência do crescimento gengival em pacientes suscetíveis.

## AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa em Enfermidades Renais e Metabólicas – Pró-Renal, Curitiba-PR.

Clínica de Periodontia – Programa de Especialização em Odontologia – Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR.

---

## ABSTRACT

Cyclosporine A-induced gingival overgrowth in kidney transplant patients usually appears one to three months after the initial therapy. The severity of the gingival overgrowth varies from mild changes of the gingival margin up to the totally covered dental crown, causing esthetic and functional problems. The purpose of this paper is to relate two clinical cases of gingival enlargement and the respective therapy. In the

first case, the periodontal health was maintained with professional biofilm control. The second case was treated for surgical excision, followed by a periodontal support therapy. The clinical aspect of the CG in both cases improved, since therapies reduced the inflammation. The surgical therapy associated to biofilm control was able to eliminate fibrosis, improving the periodontitis condition. Concluding, our findings suggest that the gingival overgrowth was reduced after biofilm dental control or after combining it with gingivectomy/gingivoplasty.

**Keywords:** Gingival Hyperplasia, Gingivitis, Periodontitis, Cyclosporine, Gingivectomy, Dental Scaling, Kidney Transplantation.

---

## REFERENCES

1. Seymour RA. Drug-induced overgrowth. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1993;12:215-32.
2. Tavassoli S, Yamalik N, Çağlayan F, Eratalay K. The clinical effects of nifedipina on periodontal status. *J Periodontol.* 1998;69:108-12.
3. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and farmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62:417-421.
4. Seymour RA, Jacobs DJ. Ciclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol.* 1992;19:1-11.
5. Laupacis A, Keown PA, Ulan RA, McKenzie N, Stiller CR. Ciclosporin A: a powerful immunosuppressant. *Can Med Assoc J.* 1982;6:1041-6.
6. Angelopoulos AP, Goaz PW. Incidence of diphenylhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;34:898-906.
7. Rodrigues JA, dos Santos PA, Garcia PP, Corona SA, Loffredo LC. Evaluation of motivation methods used to obtain appropriate oral hygiene levels in schoolchildren. *Int J Dent Hyg.* 2003;1:227-32.
8. Daley TD, Wysocki GP. Cyclosporine Therapy. Its significance to the periodontist. *J Periodontol.* 1984;12:708-712.
9. Piloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza Jr FA. Surgical treatment of ciclosporine A- and nifedipine-induced gingival enlargement: gingivectomy versus periodontal flap. *J Periodontol.* 1998;69:791-797.
10. Ferguson CA, Whyman RA. Dental management of people with renal disease and renal transplants. *N Z Dent J.* 1998;94:125-130.
11. Prabhau A, Mehta DS. A morphologic comparison of gingival changes influenced by cyclosporin and tacrolimus in rats: an experimental study. *J Periodontol.* 2006;77:265-70.
12. Radwan-Ocko M, Boratynska M, Klinger M, Zietk M. Risk factors of gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Ann Transplant.* 2003;8:57-62
13. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza Periodontia Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2004.
14. De Oliveira CF, Diniz FS, de Miranda CLO, Da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol.* 2006;77:969-75.
15. Margiota V, Pizzo I, Pizzo G, Bárbaro A. Cyclosporin- and nifedipine- induced gingival overgrowth in renal transplant patients: correlations with periodontal and pharmacological parameters, and HLA-antigens. *J Oral Pathol Med.* 1996;25:128-34.
16. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ transplant patients. *J Oral Pathol Med.* 1997;26:297-304.
17. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine induced gengival overgrowth. *J Clin Periodontol.* 1993;20:37-40.
18. Somacarrera ML, Hernández G, Acro J, Moskow, BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporine - induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J. Periodontol.* 1994,65:671-675.
19. Pernu HE, Pernu H, Huttunen KRH, Nieminen PA, Knuutila MLE. Gingival overgrowth among renal transplant recipients related to immunosuppressive medication and possible local background factors. *J Periodontol* 1992;63:548-53.
20. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin induced gingival changes. *J Clin Periodontol.* 1991;18:107-110.
21. Spratt H, Boomer S, Irwin CR, Marley JJ, James JA, Maxwell P, Middleton D, Linden GJ. Cyclosporin associated gingival overgrowth in renal transplant recipients. *Oral Dis.* 1999;5:27-31.

## TRANSPLANTE RENAL EM PACIENTE DIABÉTICO COM IMPLANTE ARTERIAL DO ENXERTO NA ARTÉRIA CIRCUNFLEXA PROFUNDA DO ÍLIO – RELATO DE CASO

*Circumflex iliac artery as a main trunk anastomosis for kidney transplantation in a diabetic patient – a case report*

Christian Evangelista Garcia, Jean Cristovão Guterres, Alexandre Ernani da Silva, Luciane Monica Deboni, Marcos Alexandre Vieira, Paulo Eduardo da Silveira, Cicogna, Carlos Alberto Rost, Hercilio Alexandre da Luz Filho, José Aluisio Vieira

### RESUMO

Doentes com idade avançada e com comorbidades associadas têm representado um importante grupo em expansão em lista de espera para o transplante renal. A sobrevida do enxerto e do paciente tem melhorado com o passar dos anos devido à padronização da técnica cirúrgica e melhor imunossupressão (artérias múltiplas são desafios técnicos para os transplantadores). Descrevemos relato de caso de enxerto renal com artéria dupla, implantado com anastomose de uma artéria renal na artéria circunflexa profunda do ílio e outra na artéria epigástrica inferior. Ultra-sonografia com Doppler no pós-operatório evidenciou vasos pÉrvios e índice de resistência de 0,72 e 0,75. Evoluiu com necrose tubular aguda do enxerto e necessidade de hemodiálise, normalizando a função renal no 43º dia pós-operatório com creatinina de 1,4mg/dl. A melhoria na técnica cirúrgica e o manejo pós-operatório têm proporcionado aumento de sobrevida do transplante em pacientes com idade avançada e doenças associadas com diabetes melito.

**Descritores:** Transplante Renal, Aterosclerose, Idoso.

### INTRODUÇÃO

O transplante renal é considerado a melhor opção de tratamento para doença renal terminal, oferecendo maior sobrevida com melhor qualidade de vida quando comparado à diálise. Esses benefícios têm sido proporcionados a todos os doentes, independentemente de sua idade. Doentes com idade avançada, e, portanto, com comorbidades associadas, têm representado um importante grupo em expansão em lista de espera para transplante renal.

A sobrevida do enxerto e do paciente tem melhorado com o passar dos anos, devido principalmente à padronização da técnica cirúrgica e imunossupressão. Artérias múltiplas são desafios técnicos para os transplantadores.

Um número cada vez maior de pacientes mantidos em diálise tem idade maior que 60 anos; essas mudanças na demografia da diálise refletem o aumento na expectativa de vida no mundo todo. Somam-se ainda o avanço tecnológico, acesso mais democrático ao atendimento médico e o fato de que a idade não é mais considerada fator limitante de inclusão em diálise<sup>1</sup>.

O registro renal no Reino Unido mostra um aumento de inclusão em diálise de pacientes acima de 65 anos de 23% em 1988, de 47% em 1998, e ainda refere cerca de 90% destes pacientes com comorbidades associadas, como diabetes, HAS, alteração cardiovascular, etc.<sup>2</sup>.

Com o envelhecimento da população, cada vez mais pacientes em idade avançada entram nas listas de espera para transplante renal, aumentando assim a pressão sobre os programas de transplantes em relação ao manejo de lista e uso do *pool* de doadores.

---

Instituição:

Fundação Pró-Rim e Hospital Municipal São José – Joinville – SC

Correspondência:

Dr. Christian Evangelista Garcia

End.: Rua Xavier Arp, s/nº - esquina Papa João XXIII

CEP: 89227-680 – Joinville – SC

Tel./Fax: 55 47 3434-2090

E-mail: drcegarcia@terra.com.br

Recebido em: 27.07.2006

Aceito em: 30.08.2006

Pacientes idosos com doença renal terminal em lista de espera têm cerca de cinco vezes maior probabilidade de morrer enquanto esperam por um doador de rim, em comparação com pacientes abaixo de 50 anos.

Atualmente, cerca de 25% dos pacientes em diálise têm como doença básica diabetes melito tipo II, muitas vezes apresentando vasculopatia periférica avançada, podendo dificultar o implante clássico do enxerto renal, criando a necessidade de alternativas para anastomoses vasculares.

Descrevemos relato de caso de enxerto renal com artéria dupla (acessória polar) implantado com anastomose de uma das artérias renais na artéria circunflexa profunda do ílio e outra na artéria epigástrica inferior.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 61 anos, portador de diabetes melito, HAS (hipertensão arterial sistêmica), insuficiência coronariana, AVC (acidente vascular cerebral) prévio e amputação de membro inferior.

Submetido a transplante com enxerto renal direito proveniente de doador cadáver de 26 anos, TCE (traumatismo crânio-encefálico) como causa morte, HLA hapto, *cross-match* negativo e artéria dupla (a. renal principal e a. polar inferior sem *patch*).

Na cirurgia do receptor, após a dissecação dos vasos ilíacos, observa-se completa calcificação das artérias ilíacas internas e externas bilateralmente, bem como da aorta sem condições de implante convencional.

Optou-se, portanto, pela realização da anastomose término-terminal a “bico de flauta” da artéria renal principal com a artéria circunflexa profunda do ílio e término-terminal da artéria polar inferior com a artéria epigástrica inferior, com boa reperfusão do enxerto, com tempo cirúrgico de 4 h e 30 minutos e totalizando 23 horas de isquemia fria, anastomose de veia renal e implante de ureter sem alterações técnicas. (Figuras 1 e 2)

O procedimento foi concluído sem intercorrências, com diurese imediata pós-desclampamento, sendo mantido com anticoagulação profilática com heparina e imunossupressão baseada em indução

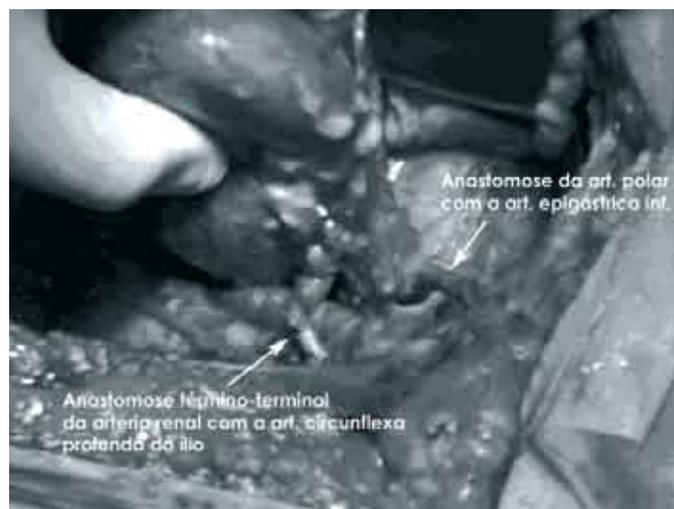


Figura 1

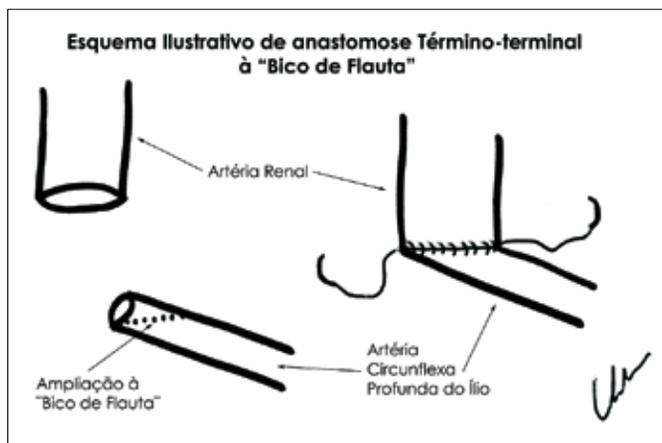


Figura 2

com Simulect e manutenção com prednisolona, micofenolato mofetil e ciclosporina.

Ultra-sonografia (USG) com Doppler no pós-operatório (PO) descreveu boa perfusão renal com vasos péricios e IR de 0,72 e 0,75. Evoluiu com NTA (necrose tubular aguda) do enxerto e necessidade de hemodiálise, com normalização da função renal no 43º dia PO com creatinina de 1,2 mg/dl.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Pacientes com idade avançada, muito brevemente tornar-se-ão o maior grupo de potenciais receptores para transplante renal, incrementando a importância de se compreender suas diferenças imunológicas, metabolismo e fisiologia da idade, bem como técnicas cirúrgicas adequadas para que lhes seja proporcionado tratamento eficaz e adequado<sup>4</sup>.

Em virtude da extensa aterosclerose dos vasos principais bilateralmente, que são utilizados para o implante renal convencional, utilizamos como alternativa a artéria circunflexa profunda do ílio e a artéria epigástrica inferior. Vaso de importância cirúrgica maior, a artéria epigástrica inferior é ramo da artéria ilíaca externa e se anastomosa com a artéria epigástrica superior, ramo da artéria torácica interna, ao nível do terço superior do músculo reto. A artéria epigástrica inferior possui o calibre de pressão da artéria radial. O sistema vascular lateral é alimentado pela artéria torácica e os ramos intercostais superiormente e inferiormente pelas anastomoses destes com as artérias lombares e circunflexa ilíaca profunda. Essas artérias laterais formam um verdadeiro plexo arterial nos flancos, modificando sua metamerização e penetrando na bainha do reto juntamente com o plexo nervoso, para finalmente fazer conexão com o eixo central que é a artéria epigástrica.

O aperfeiçoamento da técnica das anastomoses vasculares e o manejo pós-operatório mais adequado têm proporcionado aumento na sobrevida do transplante em pacientes com idade avançada e doenças associadas, como diabetes melito.

Dificuldades outrora consideradas intransponíveis são hoje vencidas, neste caso, pelo uso de técnicas micro-cirúrgicas, proporcionando melhor aproveitamento do *pool* de doadores e sobrevida dos receptores.

---

## ABSTRACT

Advanced age patients with co-morbidities have represented a major group to the expansion of the waiting list in renal transplantation. The graft and patient survival rate has been improved in the last years due to the standardization of the surgical technique added to a better immunosuppression and graft preservation. Many technical challenges are related to anatomical variations, including multiple arteries. We describe a renal transplantation of a double artery graft implanted with anastomosis of the renal artery in the circumflex iliac artery and inferior epigastric artery. Doppler ultrasound in the postoperative period evidenced a resistance index of 0.72 and 0.75. Hemodialysis was done due to acute tubular necrosis of the graft, normalizing the renal function at the 43 PO with 1.4mg/dl serum creatinine. The improvement of the surgical techniques and postoperative handling has offered better results in renal transplantation for advanced age patients.

Keywords: Renal Transplantation, Atherosclerosis, Aged

---

## REFERENCES

1. B Cohen, J M Smits, B Haase, G Persijn, Y Vanrenterghem, U Frei : Expanding the donor pool to increase renal transplantation; *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:34–41
2. V Rao: Kidney Transplantation in Older Patients - Benefits and Risks; *Drugs Aging*. 2002;19(2):79-84
3. V. Fabrizii , W H Hoerl : Renal transplantation in the elderly; *Curr Opin Urol*. 2001;11:159-163.
4. Krishnan et al.: Demographic Aspects of Elderly ESRD Patients; *Seminars in Dialysis—Vol 15, No 2 (March–April) 2002 pp. 79–83*

## 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, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1<sup>o</sup> 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](mailto:abto@abto.org.br)

ou

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