

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 9, Número 4, Out - Dez 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.4, p. 597-644, out/dez 2006

Editor Chefe

Mário Abbud Filho - SP

Editores Assistentes

Andy Petroianu - MG

Nicolas Panajotopoulos - SP

Editores Adjuntos

Henry de Holanda Campos - CE

José Osmar Medina Pestana - SP

Valter Duro Garcia - RS

Walter Antonio Pereira - MG

Maria Cristina R. Castro - SP

Conselho Editorial Nacional

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

José Carlos Costa Baptista Silva - SP
Julio Cesar Wiederkehr - PR
Katherine 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. Souillou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins
T. B. Strom (Boston-USA)

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

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

Diretorias Anteriores

1987/1988 - Diretor Executivo - Jorge Kalil
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 Ianchez

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.4, p. 597-644, out/dez 2006

Diretoria (Biênio 2006 - 2007)

Presidenta	Maria Cristina Ribeiro de Castro
Vice-Presidente	Jorge Milton Neumann
Secretário	Paulo Celso Bosco Massarolo
2º Secretário	Rafael de Aguiar Barbosa
Tesoureiro	Cláudio Santiago Melaragno
2º Tesoureiro	José Huygens Parente Garcia
Conselho Consultivo	José Osmar Medina Pestana (Presidente) Walter Antônio Pereira (Secretário) Henry de Holanda Campos Valter Duro Garcia Elias David-Neto Jorge Elias Kalil

Redação e Administração

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

Secretária

Sueli Benko

Capa

Copley 1738-1815, John Singleton, Boston Massachusetts, USA Three daughters of King George III.jpg

Tiragem

2800 exemplares

Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

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

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

Projeto Visual Gráfico • Produção • Revisão • Publicidade

LADO A LADO comunicação & marketing

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

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

Impressão e Acabamento

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

EDITORIAL	603
------------------------	------------

ARTIGOS ORIGINAIS

Transplante autólogo de medula óssea como tratamento do mieloma múltiplo: experiência da unidade de transplante de medula óssea do Hosp. Port. da Bahia	604
<i>Ronald Pallotta, Denize Ferreira Lima, Thyago Monteiro do Espírito Santo</i>	

Comparação entre diferentes regimes imunossupressores na sobrevida de aloenxertos cutâneos	609
<i>Diva Novy Barbosa Chaves, Andy Petroianu, Luiz Ronaldo Alberti</i>	

Comparação entre potenciais e efetivos doadores de córnea no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba	615
<i>Ilana Barrichello Torres, Mariana Sponholz Araujo, Manuela Fiorese Benites, Hamilton Moreira</i>	

Citrulina sérica como marcador de rejeição celular aguda em transplante intestinal em ratos	622
<i>Andre I. David, Lara Sekiguchi, Sergio Santiago, Carlos Gandia, Wervinston de Faria, Gary Kleiner, Andreas G. Tzakis</i>	

ARTIGO DE REVISÃO

Estudo bibliométrico sobre a recusa familiar na doação de órgãos e tecidos para transplante no período de 1990 a 2004.....	625
<i>Edvaldo Leal de Moraes, Maria Cristina Komatsu Braga Massarollo</i>	

Everolimo e seu papel no transplante	630
<i>Helio Tedesco-Silva Jr., Glaucia Prismich</i>	

RELATO DE CASO

O diagnóstico de enfermagem para o transplante renal: relato de caso.....	635
<i>Maria Conceição da Costa Proença, Miriam de Abreu Almeida, Fernanda Schnath, Débora Hexsel Gonçalves</i>	

NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	639
----------------------------------	------------

EDITORIAL

Transplante de intestino: uma realidade distante no Brasil

O transplante intestinal, assim como os demais transplantes de órgãos sólidos, teve seu início nos anos 60, seguindo o relativo sucesso dos transplantes renais e empregando como imunossupressão azatioprina, corticosteróides e ATG. Da mesma forma que os transplantes de coração, fígado, pulmão e pâncreas, em decorrência dos maus resultados, encerrou essa primeira fase histórica em 1970, após terem sido realizados oito transplantes, sendo dois deles no HC-USP por Okumura.

O emprego da ciclosporina permitiu, com sucesso, o reinício dos programas de transplantes desses órgãos sólidos no início dos anos 80. Entretanto, o transplante intestinal permaneceu ainda como uma terapia experimental, devido aos resultados desalentadores, decorrentes principalmente da rejeição.

Com o uso do tacrolimo e aperfeiçoamento no procedimento, nos anos 90, os resultados

melhoraram e o transplante intestinal, em sua terceira fase, passou a ser um procedimento rotineiro, com suas indicações específicas nos países desenvolvidos. Nessa fase, em nosso país, foram realizados somente dois transplantes: um em 2000 (Santa Casa de São Paulo) e outro em 2004 (Hospital de Base de São José do Rio Preto), pois esse procedimento, além de não normatizado, também não se encontra incluído na tabela do SUS.

O estudo experimental publicado por André David e colaboradores, realizado no Serviço do Professor Tzakis em Miami, confirma publicações prévias, sugerindo um papel de diminuição dos níveis séricos de citrulina como um possível marcador não invasivo de rejeição do intestino. Mas, principalmente, essa publicação nos mostra grupos de profissionais preparados, prontos para reiniciar de forma rotineira esse procedimento no país, como já ocorre na Argentina, mas, na dependência de sua regulamentação.

Valter Duro Garcia
Editor convidado

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 triptophan catabolism. Science. 1998;281:1191-3.

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA COMO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL PORTUGUÊS DA BAHIA

Autologous hematopoietic bone marrow transplantation to treat multiple myeloma: the experience of the Bahia Portuguese Hospital bone marrow transplant unit

Ronald Pallotta^{1,2}, Denize Ferreira Lima², Thyago Monteiro do Espírito Santo²

RESUMO

Objetivo: Devido à distribuição heterogênea dos centros de transplante em nosso país, os autores têm por objetivo descrever a experiência de um centro nordestino de transplante de medula óssea no tratamento de mieloma múltiplo. **Métodos:** De setembro de 2001 a setembro de 2006 foram realizados e analisados 35 transplantes autólogos em pacientes com mieloma no Hospital Português da Bahia. **Resultados:** Houve predomínio do sexo feminino (1,5:1) e de não-brancos (1,3:1). A mediana de idade ao diagnóstico foi de 54 anos, sendo a maioria, secretores de IgG (68,6%), que apresentavam estagio clínico IIIA (88,6%). A indicação para o procedimento foi consolidação da remissão obtida inicialmente pela quimioterapia (54,3%) ou resgate de doença refratária (45,7%). A taxa de sobrevida global foi de 74,76 %, a taxa de sobrevida livre de doença foi de 60,75 % e a taxa de mortalidade foi de 5,7 % nos primeiros 100 dias. Quando avaliamos pacientes transplantados em relação à fase da doença no momento do procedimento, observamos que os transplantados em remissão completa tiveram sobrevida livre de doença superior àqueles transplantados não em remissão (72,98% vs 46,25%). **Conclusão:** Os resultados mostraram-se semelhantes aos da literatura mundial, reforçando o fato de que o transplante autólogo de medula óssea é fundamental na estratégia terapêutica contra o mieloma múltiplo e está disponível no nordeste brasileiro.

Descritores: Mieloma Múltiplo, Transplante de Células Tronco Hematopoéticas, Tratamento.

Instituições:

¹ Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia

² Núcleo de Onco-Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Correspondência:

Dr. Ronald Pallotta
Av. Oceânica nº 3529, 403ª - Ondina
CEP 40295-050 - Salvador - BA
Tel: 55 71 3334-5101
e-mail: tmobahia@yahoo.com.br

Recebido em: 06.11.2006

Aceito em: 11.01.2007

INTRODUÇÃO

Mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna peculiar, que envolve não só células plasmáticas que proliferam de forma clonal, mas também o micro ambiente medular. Epidemiologicamente, essa doença, que acomete pacientes próximos da sexta década de vida é responsável por 1% de todos os tipos de câncer, e por 10% das neoplasias hematológicas. Sua incidência é de aproximadamente, 14000 casos ao ano, sendo mais freqüente em negros do que em brancos e homens são mais afetados que mulheres.¹

Os enfoques terapêuticos dessa doença são extremamente complexos. A necessidade de se obter remissão completa (RC) como determinante do sucesso terapêutico é um desafio.

O tratamento com quimioterapia convencional resulta em baixas taxas de RC prolongada e propicia sobrevida média de três anos. Existem esquemas mais agressivos, que proporcionam maior taxa de remissão completa, mas não mostram vantagens em relação ao tratamento clássico por sua maior toxicidade e baixo impacto na sobrevida.

O transplante autólogo de medula óssea é responsável pelo

principal avanço na terapia do MM e, apesar de não ser curativo, proporciona um aumento significativo da sobrevida global, sobrevida livre de doença e da qualidade de vida. A metade dos pacientes pode ser tratada ambulatoriamente e está associada a uma baixa taxa de mortalidade.²⁻⁸

Desta forma, tendo em vista a distribuição heterogênea dos centros de transplante no nosso país, concentrados majoritariamente nas regiões sul e sudeste, os autores descrevem a experiência de um centro no Nordeste brasileiro.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo retrospectivo, descritivo, transversal e não controlado foi avaliar pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos a transplante autólogo de medula óssea no Hospital Português da Bahia, quanto à sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e taxa de mortalidade relacionada ao procedimento.

MÉTODOS

De setembro de 2001 a setembro de 2006 foram realizados 35 transplantes autólogos para pacientes portadores de MM.

FONTE DAS CÉLULAS

A fonte das células-tronco hematopoéticas foi a medula óssea do próprio paciente (autólogas). Elas foram coletadas em centro cirúrgico através de múltiplas aspirações da crista ilíaca posterior, conforme a técnica universal. Foram obtidos 3 a 5 ml de aspirado medular por punção, até um volume total equivalente a 10–15 ml/kg. O material aspirado ficou em solução heparinizada até que o volume final fosse obtido. Posteriormente, ocorreu filtração da solução final e passagem para bolsas coletoras, que foram encaminhadas para congelamento.

A mediana de células coletadas foi de $3,56 \times 10^8$ células nucleadas totais (CNT) por quilograma de peso (Kg) variando de 1,29 a $10,32 \times 10^8$ CNT/Kg, tendo sido infundido uma mediana de $3,1 \times 10^8$ CNT/Kg variando de 0,96 a $9,2 \times 10^8$ CNT/Kg.

REGIME DE CONDICIONAMENTO

O condicionamento utilizado foi o melfalano na dose única de 200 mg/m², tendo esta dose sido corrigida de acordo com a função renal dos pacientes, a partir da capacidade de depuração da creatinina.⁹⁻¹²

TERAPIA DE SUPORTE

Todo paciente admitido para transplante recebeu profilaxia parasitária com albendazol (400mg/dia por três dias) e tinidazol (2g/dia, dose única) e profilaxia para *Pneumocystis carinii* com sulfametoxazol-trimetopim (1,6g/dia por sete dias) no período anterior ao condicionamento.

As culturas de vigilância (swab nasal, oromucosa, pele, anal, perineal ou vaginal, hemoculturas e uroculturas) foram colhidas no momento da admissão.

A profilaxia para fungos foi realizada com fluconazol (400mg/dia) e para vírus com aciclovir (800mg/dia). Elas foram instituídas no dia da infusão (dia zero) e mantidas até sete dias após a “pega medular” e até D+30, respectivamente.

O G-CSF foi introduzido no momento em que os pacientes apresentaram contagem leucocitária inferior a 500, na dose de 10mcg/kg/dia e mantido até obter leucometria maior que 2000.

Os critérios para transfusão foram Hb <8,0 e plaquetas <20.000 salvo casos que apresentaram sangramentos, que foram transfundidos com plaquetas <50.000. Todos os hemocomponentes foram administrados com irradiação prévia e com filtro leucocitário.

A neutropenia febril foi tratada de acordo com o protocolo de neutropênico febril do serviço que segue as diretrizes da Infectious Disease Society of America.

TERAPIA DE MANUTENÇÃO

Nesse grupo de pacientes, todos receberam terapia de manutenção com talidomida 200 mg/dia, associada a inibidor de osteólise a partir do dia + 30 do transplante.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizada análise estatística pelo programa *GraphPad Prism* v4.03 da *Graphpad Software Inc.* para estimar a sobrevida global, sobrevida livre de doença e mortalidade relacionada ao tratamento.

RESULTADOS

No período de seguimento dos 35 pacientes submetidos a transplante autólogo, 14 eram do sexo masculino e 21 do sexo feminino. A mediana de idade foi de 54 anos, variando entre 35 e 64 anos e a distribuição quanto à cor demonstrou 42,8% brancos e 57,2% não brancos.

Com relação à doença de base, a mediana de tempo entre o diagnóstico e o transplante foi de 22,9 meses, variando de 4,8 a 94,4 meses.

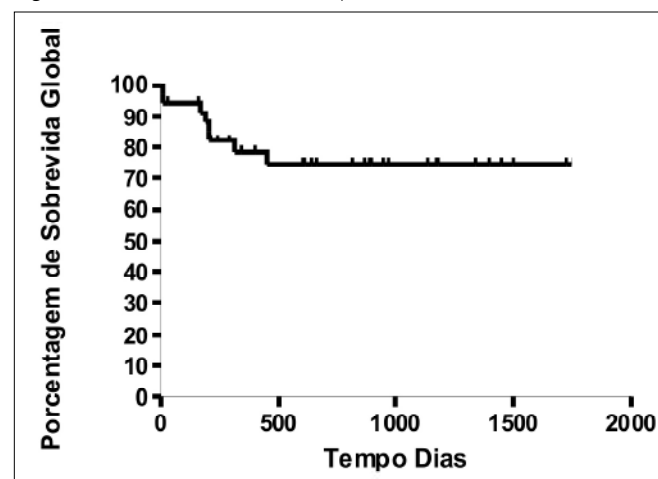
Ao diagnóstico, 68,6 % dos pacientes eram secretores de IgG, 22,9% secretores de IgA, e 8,6 % não secretores. Todos apresentavam estágio clínico III, sendo 88,6 % A e 11,4 % B. Ao transplante, 54,3% estavam em fase de remissão completa (definida como ausência de infiltração de plasmócitos monoclonais na MO e componente M não detectável por imunofixação), 45,7% refratários (definida como pacientes com qualquer outra resposta que não a completa). (Tabela 1).

A taxa de sobrevida global foi de 74,76% (Figura 1), a taxa de sobrevida livre de doença foi de 60,75% (Figura 2) e a taxa de mortalidade nos 100 primeiros dias foi de 5,72%.

Quando avaliamos a sobrevida global dos pacientes transplantados em relação à fase da doença no momento do procedimento (Figura 3), observamos que aqueles submetidos à TCTH em remissão completa (RC) tiveram SG similar aos refratários RR (79,8% vs 78,5% , com $p=0,7746$).

Tabela 1: Características dos pacientes

	Número	%
Pacientes	35	
Sexo		
Feminino	21	60
Masculino	14	40
Cor		
Branca	15	42,8
Não Branca	20	52,7
Tipo		
IgG	24	68,6
IgA	08	22,9
Não secretor	03	08,6
Estágio ao Diagnóstico		
IIIA	31	88,6
IIIB	04	11,4
Status pré-TMO		
Remissão Completa	19	54,3
Refratário	16	45,7

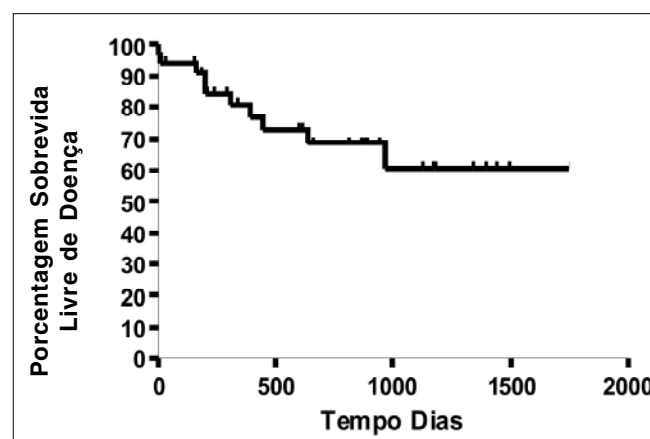
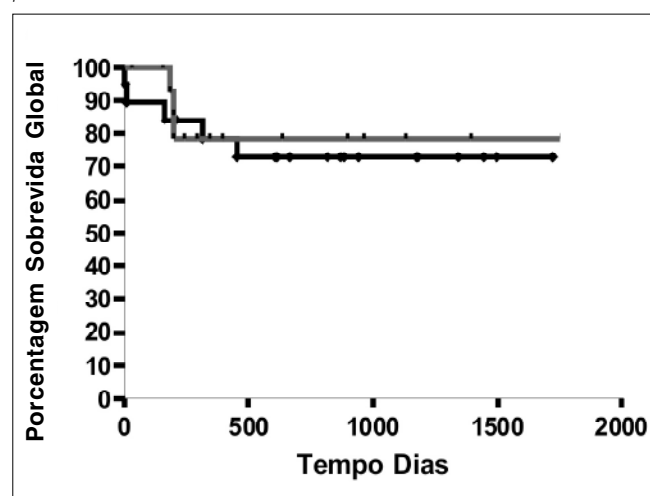
Figura 1: Sobrevida Global dos 35 pacientes submetidos à TCTH

Quando comparamos a sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos à TCTH em remissão completa (RC) com os (RR) refratários (Figura 4), observamos uma taxa superior de SLD para aqueles submetidos ao procedimento sem doença em atividade (72,98 vs 46,25%), embora não estatisticamente significativo ($p=0,6240$).

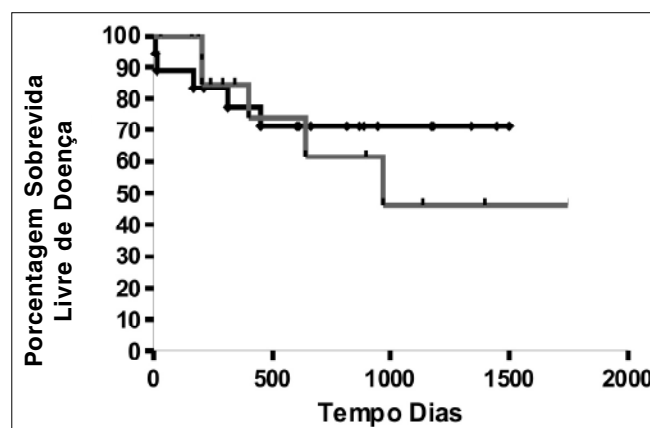
DISCUSSÃO

Epidemiologicamente, é possível observar na população estudada que a faixa etária no aparecimento da doença, bem como a predominância da cor não branca e prevalência do tipo de MM a partir da proteína secretada, coincide com a literatura. No entanto, a discreta predominância do sexo feminino mostra-se discrepante.¹³⁻²⁵

Com relação aos resultados observados, encontramos que a sobrevida global (74,76%), sobrevida livre de doença (60,75%) e taxa de mortalidade relacionada ao procedimento (5,72%) são compatíveis

Figura 2: Sobrevida Livre de Doença dos 35 pacientes submetidos à TCTH**Figura 3:** Sobrevida Global de acordo com a fase da doença em que os pacientes foram submetidos à TCTH

RC = remissão completa, RR = não remissão completa

Figura 4: Sobrevida livre de doença de acordo com a fase da doença em que os pacientes eram submetidos à TCTH

SLD = sobrevida livre de doença, RC = remissão completa, RR = não remissão

com os descritos na literatura mundial, mesmo o tempo mediano entre diagnóstico e procedimento tendo sido superior a 12 meses.¹³⁻²⁵

Esse dado pode ser justificado pelo esquema de manutenção com talidomida e inibidor da osteólise precocemente introduzido e que talvez seja o responsável pelo *plateau* observado na curva.

Outro resultado importante relaciona-se a pacientes submetidos ao procedimento em RC, que apresentam níveis superiores de resposta em relação aos que foram transplantados com doença em atividade no que se refere a SLD.

Esse dado, embora não estatisticamente significativo em nosso estudo, está em sintonia com a lógica de quanto menor a carga tumoral, melhor o resultado. Porém, não é universalmente aceito que o grau de resposta ao esquema de quimioterapia de indução seja um fator de prognóstico para uma boa evolução no transplante. Na experiência do grupo da Mayo Clinic, por exemplo, que comparou o grau de RC após TCTH em pacientes refratários e quimiosensíveis, observou-se SG e sobrevida livres de progressão (SLP) similar nos dois grupos.^{25,26} Também se questiona o grau de necessidade de se atingir RC mesmo após o transplante. O mesmo grupo da Mayo Clinic demonstrou que SG e SLP foram similares em pacientes que atingiram e não atingiram RC após o TCTH.^{25,27}

Embora haja controvérsia quanto à resposta ao esquema de indução atuar como um fator de prognóstico, não há dúvida que mesmo pacientes refratários poderão se beneficiar do transplante. Porém, nesses casos, a manutenção é fundamental na estratégia terapêutica, e a talidomida tem se mostrado uma opção eficaz, como sugere nosso estudo. Cada vez mais, os esquemas de manutenção têm sido utilizados para maximizar os resultados com TCTH.²⁵

O transplante autólogo é superior à quimioterapia convencional, principalmente no que tange à qualidade de vida. Porém, adequadas estratificações e estratégias terapêuticas devem ser traçadas a partir do diagnóstico, uma vez que o MM é uma doença heterogênea. A determinação de fatores prognósticos como o cariótipo, nível de beta 2 microglobulina, desidrogenase láctica, índice de duplicação dos plasmócitos e função renal poderão adequar tal estratégia. Intervenções no regime quimioterápico de indução no transplante propriamente dito e/ou no regime de manutenção podem ser realizadas com intenção de se otimizar os resultados.

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram-se semelhantes aos da literatura mundial, reforçando o fato de que o TCTH autólogo é fundamental na estratégia terapêutica contra o MM e está disponível no Nordeste brasileiro.

ABSTRACT

Purposes: Based on the heterogeneous distribution of transplantation centers in Brazil, the authors describe their experience treating multiple myeloma in a Northeast bone marrow transplant unit. **Methods:** From September 2001 to September 2006, 35 autologous transplants for patients with myeloma were performed and analyzed at the Bahia's Portuguese Hospital. **Results:** There was a prevalence of females (1.5:1) and Caucasians (1.3:1). The median age at the diagnosis was 54, the major part IgG (68.6%) secretes and presenting stage IIIA (88.6 %). The indication for the procedure was consolidation of the initially attained remission by chemotherapy (54.3%) or salvage for refractory disease (45.7%). The overall survival was of 74.76%, the disease-free survival was 60.75%, and the mortality rate was 5.72% in the first 100 days. Results also showed that patients in complete remission had better disease-free survival than those not in remission (72.98% vs 46.25%). **Conclusion:** It is feasible to conclude that results showed to be similar from the literature, reinforcing the fact that autologous bone marrow transplantation is fundamental in the therapeutic strategy against multiple myeloma, and it is available in the Northeast region of Brazil.

Keywords: Multiple Myeloma, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Treatment

REFERÊNCIAS

1. Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. *Lancet*. 2004;363:875-87.
2. Bensinger WI, Rowley SD, Demirek T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1996;14:1447-56.
3. Oken MM. Multiple myeloma. *Med Clin North Am*. 1984;68:757-87.
4. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood*. 1996;87:1196-8.
5. Verdonck LF, Lokhorst HM, Dekker AW, et al. Graft-versus-myeloma effect in two cases. *Lancet*. 1996;347:800-1.
6. Aschan J, Lonnqvist B, Ringden O, et al. Graft-versus-myeloma effect. *Lancet*. 1996;348:346.
7. Bird JM, Russell NH, Samson D. Minimal residual disease after bone marrow transplantation for multiple myeloma: evidence for cure in long-term survivors. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12:651-4.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl Med J* 2004; 351:1860-73.
9. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2:822-4.
10. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70:869-72.
11. Phillips GL, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and melphalan conditioning for autologous bone marrow transplantation in hematologic malignancy. *J Clin Oncol*. 1991;9:1880-8.

12. Dimopoulos MA, Alexanian R, Przepiorka D, et al. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide: a new preparative regimen for autologous marrow or blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma. *Blood*. 1993;82:2324-8.
13. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335:91-7.
14. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. High-dose therapy in multiple myeloma: an updated analysis of the IFM 90 protocol. *Blood*. 1997;90:1858
15. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP, et al. Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood*. 1992;79:2827-33.
16. Barlogie B, Jagannath S, Vesole, DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 1997;89:789-93.
17. Attal M, Payen C, Facon T, et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "inter groupe francais du myelome" (IFM). *Blood*. 1997;90:1859
18. Schiller G, Vescio R, Freytes C, et al. Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 1995;86:390-7.
19. Bensinger WI. Should we purge. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:113-5.
20. Fermand JP, Brouet JC. Marrow transplantation for myeloma. *Annu Rev Med*. 1995;46:299-307.
21. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1995;13:1312-22.
22. Seiden MV, Schlossman R, Andersen J, et al. Monoclonal antibody-purged bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 1995;17:87-93.
23. Couban S, Stewart AK, Loach D, et al. Autologous and allogeneic transplantation for multiple myeloma at a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:783-9.
24. Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88:4711-8.
25. Hari P, Pasquini MC e Vesole DH. Cure of Multiple Myeloma – more hope, less reality. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:1-18
26. Krumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajukumar SV, Fonseca R, Geyer S, et al. High dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:161-7
27. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JÁ e cols. Effect of complete response on outcome following autologous stem cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;26:979-83

COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES REGIMES IMUNOSSUPRESSORES NA SOBREVIDA DE ALOENXERTOS CUTÂNEOS

Comparison of different immunosuppressive regimens on skin allograft survival

Diva Novy Barbosa Chaves, Andy Petroianu, Luiz Ronaldo Alberti

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da talidomida como droga isolada ou associada a doses subterapêuticas de ciclosporina na imunossupressão de aloenxertos de pele em coelhos, comparando seu efeito ao de doses terapêuticas de ciclosporina e ao do diclofenaco de sódio. **Métodos:** 42 coelhos foram distribuídos em seis grupos (n = 6): Grupo 1 – controle com auto-enxerto; Grupo 2 – controle com aloenxerto; Grupo 3 – aloenxerto sob efeito de talidomida (100 mg/kg/dia); Grupo 4 – aloenxerto sob efeito de diclofenaco de sódio (2 mg/kg/dia); Grupo 5 – aloenxerto sob efeito de ciclosporina (10 mg/kg/dia); Grupo 6 – aloenxerto sob efeito de ciclosporina (5 mg/kg/dia); Grupo 7 – aloenxerto sob efeito de ciclosporina (5 mg/kg/dia) associada a talidomida (100 mg/kg/dia). Foram retirados enxertos circulares de pele total do dorso de uma das orelhas do animal. Os medicamentos foram administrados através de cateter orogástrico a partir do dia anterior ao transplante. Os enxertos foram trocados entre coelhos de raças diferentes. **Resultados:** A ciclosporina a 10 mg/kg/dia prolongou a sobrevida dos enxertos de pele, sendo seu efeito comparável ao obtido com a ciclosporina em dose subterapêutica (5 mg/kg/dia) associada a talidomida a 100 mg/kg/dia. A talidomida isoladamente, mesmo em concentração de 100 mg/kg/dia e o diclofenaco tiveram efeito mínimo na sobrevida média dos aloenxertos cutâneos. **Conclusão:** A talidomida associada a doses subterapêuticas de ciclosporina foi tão efetiva quanto a ciclosporina em doses terapêuticas na preservação de aloenxertos cutâneos em coelhos

Descritores: Talidomida, Ciclosporina, Diclofenaco sódico, Enxerto de pele, Sobrevida, Aloenxerto cutâneo.

INTRODUÇÃO

Pacientes com queimaduras extensas apresentam sobrevida maior quando se realiza a cobertura da superfície corpórea no menor prazo possível.^{1,2} Entre as alternativas terapêuticas para solucionar essa situação, destaca-se a utilização de transplantes homogêneos de pele. O aloenxerto tem sido considerado a melhor alternativa de transplante cutâneo por suas qualidades biológicas e disponibilidade nos bancos de pele.³ O desenvolvimento vascular ocorre nos aloenxertos de forma semelhante à dos auto-enxertos; entretanto a resposta imunitária leva à rejeição desses transplantes em prazo geralmente inferior a vinte dias.⁴

Diversos estudos experimentais e clínicos em grandes queimados mostraram que drogas imunossupressoras são capazes de prolongar a sobrevida dos aloenxertos cutâneos até que ocorra a recuperação de áreas doadoras.^{4,5}

Estudos clínicos e experimentais comprovaram a eficácia da ciclosporina na sobrevida de aloenxertos cutâneos.⁶ Essa droga, entretanto, apresenta diversos efeitos colaterais, tais como: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hiperplasia gengival, convulsões, hipertricose, osteoporose, infecções, oncogenicidade e outras complicações dose-dependentes, além de ser um medicamento de alto custo.⁷ Para reduzir a toxicidade

Instituição:

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – MG – Brasil

Correspondência:

Prof. Andy Petroianu
Av. Afonso Pena, no 1626, Apto 1901.
CEP 30130-005 - Belo Horizonte - MG
Tel/Fax: 55 31 3274-7744
e-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Recebido em: 20.06.2006

Aceito em: 30.10.2006

da ciclosporina sem interferir na rejeição de aloenxertos têm sido tentadas doses subterapêuticas, associando essa droga a outros medicamentos, como corticóides e antiinflamatórios.⁸ Todavia, esses fármacos também apresentam efeitos colaterais. Outros agentes imunossupressores ou que possam ser associados aos já existentes para reduzir-lhes a toxicidade são continuamente pesquisados.⁸

Nessa linha de investigação em transplante de tecidos observou-se a partir de 1989 que a talidomida associada a doses subterapêuticas de ciclosporina é tão efetiva quanto a ciclosporina em doses terapêuticas no controle da rejeição e no aumento da sobrevida de transplantes cardíacos heterotópicos em coelhos.⁹ Resultados semelhantes com essa associação foram obtidos (1988) em transplantes de medula óssea em ratos.¹⁰ Por ser seu mecanismo de ação diferente de muitos outros imunossupressores, a talidomida oferece possibilidade de tratamento combinado com outros agentes, sem a superposição de suas toxicidades. Em 1988 foi verificado que ratos receptores de alotransplantes de medula óssea e tratados com talidomida desenvolveram quimerismo, ou seja, não rejeitaram enxertos de pele dos animais doadores de medula, mas rejeitaram enxertos de pele de outros animais. Esse efeito foi atribuído ao desenvolvimento de células T supressoras específicas.¹⁰

As propriedades imunodepressoras da talidomida já foram documentadas em diversas condições auto-imunes e inflamatórias, dentre as quais no tratamento da reação de enxerto-contrahospedeiro em transplantes de medula óssea. Contudo, sua utilização em trabalhos experimentais com enxertos homogêneos de pele mostrou resultados controversos.¹¹ Por seu custo reduzido e baixa toxicidade, é possível que a talidomida seja uma opção para aumentar a eficácia imunodepressora em aloenxertos de pele, quando associada a doses menores de ciclosporina, reduzindo os efeitos adversos daquele medicamento.

Apesar de conhecer-se o efeito benéfico dos antiinflamatórios nos resultados de aloenxertos, o estudo desses medicamentos isoladamente em transplante de tecidos ainda é muito restrito.

Entre as drogas antiinflamatórias, o diclofenaco é conhecido por sua potência terapêutica, mesmo não havendo relatos a respeito de seu efeito como droga isolada em presença de aloenxertos cutâneos.¹²

O objetivo do presente trabalho foi verificar se a talidomida é capaz de evitar a rejeição de aloenxertos de pele em coelhos como droga isolada ou melhorar a eficácia de doses subterapêuticas de ciclosporina. Para compreender melhor sua ação imunodepressora ou antiinflamatória, comparou-se seu efeito ao de doses terapêuticas de ciclosporina e também ao papel antiinflamatório do diclofenaco de sódio.

MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado de acordo com recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).¹³

Foram estudados 42 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) do sexo masculino de idades semelhantes (cerca de dois meses), sendo 21 da raça Califórnia e 21 da raça Nova Zelândia Branco. Os animais

foram mantidos em gaiolas individuais, onde receberam ração para coelhos e água à vontade. Eles permaneceram em adaptação e observação do estado de saúde por 20 dias.

No início do experimento, todos os coelhos estavam com quatro meses de idade, sexualmente maduros e com peso variando entre 1,6 e 2,4 kg.

Os coelhos foram aleatoriamente distribuídos em sete grupos, com metade dos animais pertencentes a cada uma das raças:

Grupo 1 (n = 6): controle com auto-enxerto.

Grupo 2 (n = 6): controle com aloenxerto.

Grupo 3 (n = 6): aloenxerto sob efeito de talidomida na dose de 100 mg/kg/dia.

Grupo 4 (n = 6): aloenxerto sob efeito de diclofenaco na dose de 2 mg/kg/dia.

Grupo 5 (n = 6): aloenxerto sob efeito de ciclosporina na dose de 10 mg/kg/dia.

Grupo 6 (n = 6): aloenxerto sob efeito de ciclosporina na dose de 5 mg/kg/dia.

Grupo 7 (n = 6): aloenxerto sob efeito de ciclosporina, na dose de 5 mg/kg/dia, associada a talidomida na dose de 100 mg/kg/dia.

Os aloenxertos foram trocados entre um coelho Califórnia e um coelho Nova Zelândia Branco, de forma que cada animal foi doador e ao mesmo tempo receptor de enxerto.

Os medicamentos foram administrados por cateter orogástrico no dia anterior à operação, imediatamente antes de iniciar o ato cirúrgico e em todos os dias pós-operatórios do período de acompanhamento, no mesmo horário.

A anestesia com cloridrato de quetamina a 5% foi induzida com injeção intramuscular na região glútea, na dose de 35 mg/kg associado ao cloridrato de xilazina a 2%, na dose de 6 mg/kg e maleato de acepromazina a 1%, na dose de 2mg/kg. Quando necessário, foi aplicada adicionalmente metade da dose inicial dos anestésicos.

Durante todo período anestésico, foram observadas as frequências cardíaca e a respiratória, além da movimentação voluntária dos coelhos, com vista a detectar possíveis complicações.

O procedimento cirúrgico, com técnica asséptica, foi realizado em dois coelhos de raças diferentes: procedeu-se incisão para a retirada de um enxerto circular de pele total com 2 cm de diâmetro no dorso de uma das orelhas; como de rotina nos enxertos de pele total, foi feito um desbaste da gordura hipodérmica no enxerto retirado. Em seguida, foi colocado em solução de cloreto de sódio a 0,9%, à temperatura ambiente; a área doadora foi recoberta com gaze umedecida em solução salina a 0,9%; retirou-se o enxerto auricular do outro coelho seguindo a mesma técnica; o enxerto retirado do segundo coelho foi fixado à área doadora do primeiro coelho e o enxerto retirado do primeiro coelho foi colocado na área doadora do segundo coelho, ambos com sutura contínua, utilizando fio de mononáilon 5-0. Não foram feitos curativos.

Após a operação, os animais foram observados em suas gaiolas até a recuperação da anestesia.

No pós-operatório, os animais continuaram recebendo água e ração sem restrições, e foram observados diariamente quanto a seu estado geral e aspecto do enxerto, além de serem pesados semanalmente.

Para observar o aspecto de necrose total do aloenxerto ou após o trigésimo dia pós-operatório, o coelho era anestesiado com injeção intramuscular, com cloridrato de quetamina a 5% (35 mg/kg), cloridrato de xilazina a 2% (6 mg/kg) e maleato de acepromazina a 1% (2mg/kg), na região glútea. Foram retirados fragmentos incluindo o enxerto e a pele normal adjacente, corados com hematoxilina e eosina (HE) para exame histológico e avaliação do número de eosinófilos. Utilizando ocular reticulada e aumento de 400 vezes, quantificou-se o número de eosinófilos encontrados em cinco campos microscópicos consecutivos de permeio ao exsudato inflamatório reacional na área do leito receptor do enxerto. Considerou-se necrose total do enxerto o escurecimento e a induração de toda a superfície tissular transplantada.

Para comparar os grupos, o peso inicial dos coelhos, o número de eosinófilos e o tempo decorrido entre o início da rejeição e a necrose total utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. O tempo até o início da rejeição do tecido e a necrose total do enxerto foi analisado pelo método de Kaplan-Meier e pelo teste logrank. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os animais recuperaram-se espontaneamente das operações e sobreviveram durante os nove meses do experimento, sem intercorrências. O peso dos animais aumentou uniformemente em todos os grupos e não houve diferença entre eles ($p = 0,806$).

O tempo entre a operação e a ocorrência dos primeiros sinais de rejeição foi diferente entre grupos ($p < 0,0001$ – teste de logrank). A rejeição foi mais rápida nos grupos 2 (controle com aloenxerto) e 6 (aloenxertos que receberam ciclosporina 5 mg/kg/dia). Os enxertos dos grupos 5 (aloenxertos que receberam ciclosporina a 10 mg/kg/dia) e 7 (que receberam ciclosporina 5 mg e talidomida 100 mg) permaneceram viáveis por mais tempo, sem diferença entre si.

Os resultados dos animais do Grupo 1 (controle com auto-enxerto) foram excluídos da análise estatística por não apresentarem o evento estudado (rejeição dos enxertos) até o trigésimo dia, sendo considerado dado censurado pelo método de Kaplan-Meier. (Figura 1).

Os enxertos dos coelhos do Grupo 5 (ciclosporina a 10 mg/kg/dia) permaneceram viáveis por mais tempo em relação aos demais grupos ($17,7 \pm 8,6$ dias). A diferença não foi significativa somente quando comparada com a média do Grupo 7 (ciclosporina associada a talidomida), que foi $9,4 \pm 2,7$ dias. Nesse período, todos os animais do Grupo 2 (controle com aloenxerto) já haviam apresentado necrose, que ocorreu em $6,8 \pm 1,3$ dias ($p < 0,0001$ – teste de logrank). (Tabela 1)

Dois animais do Grupo 5 (ciclosporina 10 mg/kg/dia) com sobrevida de 25 e 30 dias apresentaram um padrão de necrose diferente, com

Tabela 1: Média dos tempos (dias) entre a operação e a necrose total do enxerto e entre os primeiros sinais de rejeição e a necrose total dos enxertos em cada grupo de coelhos.

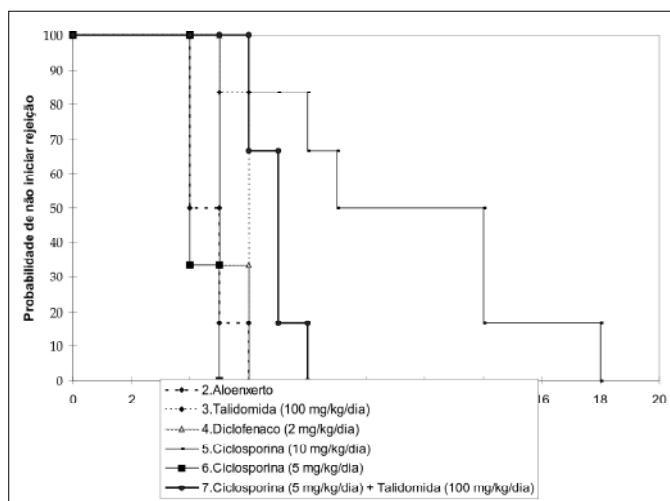
Grupos	Tempo (dias)	
	Necrose total enxerto *1	Entre início rejeição e necrose *2
Auto-enxerto *	-	-
Aloenxerto	$6,8 \pm 1,3$	$2,2 \pm 1,5$
Talidomida (100mg/kg/dia)	$7,8 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,9$
Diclofenaco (2mg/kg/dia)	$7,5 \pm 1,0$	$2,2 \pm 1,0$
Ciclosporina (10mg/kg/dia)	$17,7 \pm 8,6$	$6,2 \pm 5,0$
Ciclosporina (5mg/kg/dia)	$9,0 \pm 3,7$	$4,7 \pm 3,7$
Ciclosporina (5mg/kg/dia) + Talidomida (100mg/kg/dia)	$9,4 \pm 2,7$	$2,6 \pm 2,5$

*: Nos animais do Grupo 1 (controle com auto-enxerto) não houve rejeição, ficando os enxertos viáveis até o trigésimo dia.

*1: teste logrank ($p < 0,0001$): Grupo 5 > (Grupos 2, 3, 4 e 6) / Grupo 7 > Grupo 2

*2: $p = 0,534$ (teste de Kruskal-Wallis)

Gráfico 1: Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier estimando a probabilidade do tecido não iniciar rejeição ao longo do tempo (dias) em cada grupo de coelhos



Conclusão do teste logrank ($p < 0,0001$):
(Grupo 5 = Grupo 7) > (Grupo 3 = Grupo 4) > (Grupo 2 = Grupo 6)

induração e contração do enxerto sem escurecimento, sugerindo a ocorrência de rejeição lenta.

Quanto ao tempo decorrido entre o início da rejeição do tecido e a necrose total do enxerto não foram constatadas diferenças entre grupos ($p = 0,534$). (Tabela 1)

Em relação à avaliação histológica, no Grupo 1 (controle com auto-enxerto) o infiltrado inflamatório foi menor do que nos demais grupos. Em alguns casos, ocorreram poucos focos circunscritos de exsudato inflamatório. Nesse grupo, todos os animais após 30 dias apresentaram fibrose bem desenvolvida, com morfologia de cicatrização normal.

Em todos os fragmentos obtidos da área de enxerto com necrose total (grupos 2 a 7), observou-se infiltrado inflamatório de moderado a intenso, constituído por linfócitos, plasmócitos e polimorfonucleares, disperso em toda a derme e tecido subcutâneo do leito receptor, entremeado por focos hemorrágicos. No leito receptor e na derme da pele adjacente ao enxerto, foi encontrada neoformação fibrosa de intensidade variável em todo caso com mais de oito dias de sobrevida. Nos casos em que o enxerto teve sobrevida menor (quatro a sete dias), houve menor desenvolvimento de fibrose.

Os grupos 4 (diclofenaco) e 6 (ciclosporina 5 mg/kg/dia) apresentaram maior quantidade de eosinófilos por mm² na região do enxerto do que encontrado nos demais grupos. No Grupo 7 (ciclosporina associada a talidomida) foi encontrada a menor eosinofilia tecidual de todos os grupos, exceto o Grupo 1 (controle com auto-enxerto) ($p = 0,001$ - teste Kruskal-Wallis) (Grupo 4 = Grupo 6 > (Grupos 2, 3 e 5) > Grupo 7 > Grupo 1).

DISCUSSÃO

As pesquisas com talidomida iniciaram-se em 1987 numa linha de pesquisa de transplante de órgãos.^{9,14,15} As pesquisas com coração iniciadas em 1989 mostraram que a talidomida isolada ou em associação com a ciclosporina prolongava a sobrevida de transplantes cardíacos heterotópicos.⁹ Posteriormente, foram estudados transplantes de ovário em leporinos. Esses trabalhos resultaram na fertilização experimental e nascimento de coelhos saudáveis de coelhas com ovários transplantados.¹⁶

Os estudos referentes ao efeito da talidomida em aloenxertos de pele são controversos. Foi verificada em 1965 a propriedade de retardar a rejeição de aloenxertos da talidomida principalmente quando eles haviam sido incubados com a droga ou quando os animais doadores, além dos receptores, também foram tratados com talidomida.¹⁷ A literatura relata aumento na sobrevida de transplantes de pele com a administração da talidomida duas vezes ao dia.¹⁰ Outros autores observaram aumento na sobrevida de aloenxertos de pele em animais tratados com esse medicamento.^{18,19}

Vários trabalhos experimentais e clínicos já haviam mostrado que a ciclosporina prolonga a sobrevida de aloenxertos de pele.^{6,16} No entanto, não foram encontrados na literatura relatos quanto ao efeito do diclofenaco em aloenxertos cutâneos.

Optou-se pelo emprego de coelhos, devido à facilidade de obtenção dos enxertos no dorso das orelhas, local pouco acometido por traumas decorrentes da manipulação do próprio animal ou de acidentes na gaiola. Essa região também pode ser examinada sem dificuldades. Em investigações preliminares, verificou-se que os enxertos de pele em ratos são muito trabalhosos devido à pilosidade cutânea e traumatismo do enxerto pelo próprio animal.

O presente trabalho mostrou que a talidomida, como droga isolada, prolongou a sobrevida dos aloenxertos em relação ao grupo controle em cerca de 24 horas, o que concorda com relatos anteriores.^{9,17} Estatisticamente, seu efeito foi comparável ao do antiinflamatório diclofenaco. Tal ação, pequena e transitória, poderia até ser esperada, pois várias drogas não imunossupressoras

podem aumentar a sobrevida de aloenxertos em 30% a 40%, por mecanismos não específicos.¹⁹

No caso da talidomida, pode-se destacar a redução da fagocitose e da quimiotaxia, reduzindo a resposta inflamatória no tecido transplantado.^{19,20}

O estudo da talidomida associada à ciclosporina para profilaxia da rejeição de aloenxertos cutâneos parece ter testado apenas a linha de pesquisa à qual pertence este trabalho. A associação de talidomida com doses subterapêuticas de ciclosporina resultou em sobrevida do aloenxerto comparável à obtida com a dose habitual de ciclosporina utilizada em transplantes. Essa constatação reforça a possibilidade da talidomida atuar sinergicamente ou potencializar a função da ciclosporina. Outro efeito desejável dessa associação é a redução do custo terapêutico e a provável diminuição de suas adversidades.

A associação entre o uso do diclofenaco e a eosinofilia no infiltrado inflamatório circunjacente ao aloenxerto necrosado foi um achado ocasional desta investigação. Sabe-se que o diclofenaco pode desencadear alergias como crises asmáticas, reações cutâneas por hipersensibilidade retardada e anafilaxia, caracterizadas por eosinofilia.²¹ Esses efeitos são atribuídos à inibição da síntese de prostaglandinas. Entretanto, a ação imunorreguladora dos antiinflamatórios não esteróides na inflamação alérgica ainda não é bem conhecida.²¹

A eosinofilia tecidual é dependente da produção de IL-5 e IL-4 pelos linfócitos T auxiliares tipo 2. A IL-4, e além de promover a produção de IL-5, também participa do recrutamento tecidual dos eosinófilos, induzindo à produção de eotaxina pela pele. A maioria das manifestações fisiopatológicas de pacientes alérgicos é atribuída direta ou indiretamente à produção de IL-4 e IL-5. Contudo, a eosinofilia pode ocorrer na ausência de mRNA de IL-5, por vias alternativas. O IFN-gama inibe a produção de IL-5 provavelmente atuando na função das células T auxiliares tipo 2.²²

Em 2002, demonstrou-se que o diclofenaco induz à reação linfonodal dependente de células T com aumento de IL-4, sem alterar o IFN-gama.²³ Esses resultados mostram que as interações entre as citocinas são complexas e maiores estudos são necessários para explicar a maior concentração de eosinófilos teciduais induzida pelo diclofenaco. Talvez as citocinas imunomoduladoras liberadas pelos eosinófilos no local da inflamação expliquem a capacidade do diclofenaco em prolongar por 24 horas a sobrevida dos aloenxertos. Essa hipótese, no entanto, não encontra respaldo ao observar-se a eosinofilia tecidual no grupo tratado com ciclosporina em doses subterapêuticas e sua sobrevida, semelhante à dos controles de aloenxertos.

Embora a ciclosporina reduza a produção de IFN-gama, ela inibe a expressão de IL-5.²⁴ Esse paradoxo provavelmente refletiu-se na maior e menor eosinofilia nos grupos tratados com diferentes doses do medicamento, em relação ao grupo controle, sugerindo mecanismos de ação diversos e dose-dependentes.

Por outro lado, a ação da talidomida na produção de IFN-gama não está bem estabelecida, tendo sido descrito aumento, redução ou manutenção dos níveis dessa citocina. Verificou-se que a talidomida apresenta efeitos dicotômicos na modulação de citocinas, dependendo do tipo de célula-alvo e das vias de ativação

celular.²⁵ No presente estudo, observou-se que a associação de talidomida com ciclosporina reduz a concentração de eosinófilos teciduais e aumenta a sobrevida dos enxertos. A associação entre menor eosinofilia e maior sobrevida de transplantes já fora verificada anteriormente.^{21,26,27}

Este trabalho mostra que drogas com efeito imunossupressor reduzido e em uso isolado podem ser bons imunossupressores, quando combinadas a outros medicamentos, como foi enfatizado em relação à talidomida nesta linha de pesquisa. Os resultados apresentados estimulam a pesquisa dessas associações medicamentosas, que trazem novas perspectivas nos transplantes em geral.

CONCLUSÕES

A talidomida associada a doses subterapêuticas de ciclosporina foi tão efetiva quanto a ciclosporina em doses terapêuticas na preservação de aloenxertos cutâneos em coelhos. A talidomida e o diclofenaco utilizados isoladamente são pouco eficazes para manter a sobrevida de aloenxertos cutâneos em coelhos. Portanto, a combinação da talidomida com doses subterapêuticas de ciclosporina representa uma possível alternativa no tratamento medicamentoso da doença do enxerto-contra-hospedeiro em alotransplantes de pele.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e FAPEMIG os auxílios financeiros que permitiram a realização do presente trabalho.

ABSTRACT

Purposes: Allograft is one of the major therapeutic options to treat extensive burn victims with insufficient skin donor areas. The present research studied the effects of cyclosporine, as an immunosuppressant model, thalidomide and diclofenac on skin allograft. **Methods:** Forty-two rabbits were divided into the following groups (n = 6): Group 1 - autografting control; Group 2 - allografting control; Group 3 - allografts under effect of thalidomide (100 mg/kg/day); Group 4 - allografts under effect of sodium diclofenac (2 mg/kg/day); Group 5 - allografts under effect of cyclosporine (10 mg/kg/day); Group 6 - allografts under effect of cyclosporine (5 mg/kg/day); Group 7 - allografts under effect of cyclosporine (5 mg/kg/day) plus thalidomide (100 mg/kg/day). Drugs were given via an orogastric tube one day before the transplant and daily along the postoperative period. The circular total ear skin grafts were changed between the California and White New Zealand rabbits. **Results:** Cyclosporine 10 mg/kg/day increased the allograft survival, and this effect was comparable to the association of cyclosporine 5 mg/kg/day plus thalidomide 100 mg/kg/day. Thalidomide as an isolated drug and diclofenac had a minimum effect on the average survival of the skin allografts. **Conclusion:** Thalidomide associated to cyclosporine in a subtherapeutic dose was effective to treat skin allografts.

Keywords: Thalidomide, Cyclosporine, Diclofenac, Skin Allograft.

REFERÊNCIAS

1. Elias BG, Meunier DI, Squifflet JP, Marot L, Weynand B, VanWijck RR et al. Immunologic tolerance to skin allograft after graft-versus-host disease. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:40e-44e.
2. Wang YB, Kusumoto K, Kakudo N, Ogawa Y. The use of skin allograft with donor-specific tolerance in a rabbit model of full-thickness burn. *Burns* 2006;32:737-43.
3. Koller J, Orsag M. Skin grafting options at the Burn and Reconstructive Surgery Department of the Faculty Hospital in Bratislava. *Acta Chir Plast.* 2006;48:65-71.
4. Coruh A, Tosun Z, Ozbebi U. Close relative intermingled skin allograft and autograft use in the treatment of major burns in adults and children. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:471-7.
5. Earle SA, El-Haddad A, Patel MB, Ruiz P, Pham SM, Majetschak M. Prolongation of skin graft survival by exogenous ubiquitin. *Transplantation.* 2006; 82:1544-6.
6. Mindikoglu AN, Cetinkale O. Prolonged allograft survival in a patient with extensive burns using cyclosporin. *Burns.* 1993;19:70-2.
7. Eldad A, Benmeir P, Weinberg A, Neuman A, Chaout M, Ben-Bassat H et al. Cyclosporin A treatment failed to extend skin allograft survival in two burn patients. *Burns.* 1994;20:262-4.
8. Tamura F, Vogelsang GB, Reitz BA, Baumgartner Wa, Herskowitz A. Combination thalidomide and cyclosporine for cardiac allograft rejection. *Transplantation.* 1990;49:20-5.
9. Carvalho JBV, Petroianu A, Alberti LR. Effects of immunosuppression induced by thalidomide and cyclosporine in heterotopic heart transplantation in rabbits. *Transpl Proceed.* 2007;39:1640-1.
10. Vogelsang GB, Hess AD, Santos GW. Thalidomide for treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1988;3:393-8.
11. Laffitte E. The revival of thalidomide: an old drug with new indications. *Rev Prat.* 2006;30;56:1977-83.
12. Van den Akker JM, Hene RJ, Hoitsma AJ. Inferior results with basis immunosuppression with sirolimus in kidney transplantation. *Neth J Méd.* 2007;65:23-8.

13. Petroianu A. Pesquisa experimental. In: PETROIANU A. Ética, Moral e Deontologia Médicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 185-90.
14. Petroianu A. Interposição traqueal na reconstrução do esôfago cervical de cão. *Rev Col Bras Cir.* 1992;19:156-9.
15. Petroianu A. Transplante intestinal. *Revista de Cirurgia do Hospital Mater Dei.* 1988;1:1-2.
16. Petroianu A, Vasconcellos LS, Alberti LR, Castro LPF, Leite JMB. Natural pregnancy in rabbits that underwent oophorectomy and orthotopic allogeneic or autologous ovarian transplantation. *Fertil Steril.* 2002;77:1298-9.
17. Hellmann K, Duke DI, Tucker DF. Prolongation of skin homograft survival by thalidomide. *Br Med J.* 1965;2:687-9.
18. Playfair JHL, Leuchars E, Davies AJS. Effect of thalidomide on skin graft survival. *Lancet.* 1963;1:1003-4.
19. Floersheim GL. Another chance for thalidomide. *Lancet.* 1966;1:207.
20. Voegelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschoner WE, Jabs DA et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1992;326:1055-8.
21. Lee A, Cooper M, Craig J, Knight J, Keneally J. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18:CD002765.
22. Le Moine A, Flamand V, Demoor FX, Noel JC, Surquin M, Kiss R et al. Critical roles for IL-4, IL-5, and eosinophils in chronic skin allograft rejection. *J Clin Invest.* 1999;103:1659-67.
23. Gutting BW, Updyke LW, Amacher DE. Diclofenac activates T cells in the direct popliteal lymph node assay and selectively induces IgG and IgE against co-injected TNP-OVA. *Toxicol Lett.* 2002;131:167-80.
24. Martinez OM, Ascher NL, Ferrell L, Villanueva J, Lake J, Roberts JP et al. Evidence for a nonclassical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils. *Transplantation* 1993;55:909-18.
25. Corral LG, Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 Suppl I:107-13.
26. Sato T, Kobayashi R, Nakajima M, Iguchi A, Ariga T. Significance of eosinophilia after stem cell transplantation as a possible prognostic marker for favorable outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:985-91.
27. Martinez OM, Ascher NL, Ferrell L, Villanueva J, Lake J, Roberts JP et al. Evidence for a nonclassical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils. *Transplantation.* 1993;55:909-18.

COMPARAÇÃO ENTRE POTENCIAIS E EFETIVOS DOADORES DE CÓRNEA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA

Comparison between potential and effective cornea donors at the Evangelic University Hospital of Curitiba

Ilana Barrichello Torres, Mariana Sponholz Araujo, Manuela Fiorese Benites, Hamilton Moreira

RESUMO

Objetivo: Quantificar os potenciais doadores de córnea no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e comparar com os reais doadores. Separá-los conforme as unidades hospitalares onde foram atendidos. Verificar as principais causas base de óbito dos mesmos. Na impossibilidade de doação, evidenciar os critérios de exclusão mais prevalentes. **Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo, realizado a partir da revisão de prontuários e atestados de óbito dos falecimentos ocorridos entre abril e julho de 2006 no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Levantamento dos critérios de exclusão para doação, analisando: causa "mortis" e causa base do óbito, entre outros parâmetros. **Resultados:** Foram analisados 516 prontuários. Natimortos, recém-nascidos até dois anos e pacientes não identificados foram excluídos, totalizando uma amostra de 466 pacientes. Desses, 302 (64,8%) foram considerados potenciais doadores, 164 (35,2%) não-doadores. Dentre os 302 potenciais doadores houve apenas duas doações. Esse número representa 0,7% das possíveis doações. A principal causa base de óbito foi neoplasia maligna (29,8%). A maioria dos potenciais doadores foi a óbito no Pronto Socorro (22,2%), seguido por: UTI geral (10,5%). Os critérios de exclusão identificados foram: Septicemia (87,2%), linfoma ativo disseminado (4,3%), leucemia (3,7%), morte por causa desconhecida (3,0%), encefalopatia viral ativa (1,2%) e hepatite C (0,6%). **Conclusão:** Quando comparado ao número de potenciais doadores, o número efetivo de doações de córneas é muito pequeno. O setor de maior prevalência de potenciais doadores foi o Pronto Socorro. A principal causa base de óbito dos mesmos foi neoplasia. A maior causa de exclusão de potenciais doadores foi septicemia.

Descritores: Doadores de Tecidos, Transplante, Causa da Morte, Bancos de Olhos, Córnea.

INTRODUÇÃO

Um dos procedimentos cirúrgicos mais importantes da oftalmologia é o transplante de córnea, uma vez que a recuperação da capacidade visual de um indivíduo é de extrema importância para sua inserção na sociedade moderna.¹

O transplante de córnea, na maior parte das vezes, é indicado para a melhora da acuidade visual em patologias tais como ceratocone, ceratopatia bolhosa do pseudofácico, distrofias, degenerações e cicatrizes. Também pode ser indicado com finalidade tectônica para restaurar ou preservar a integridade corneana em olhos com alterações estruturais como afinamento estromal e descemetoceloses. Além de ter indicação terapêutica na remoção de tecido corneano infectado que não responde à antibioticoterapia, ou até mesmo por motivos estéticos.²

A ceratoplastia penetrante tem tido sua indicação ampliada nos últimos 30 anos^{3,4} devido a um aumento da faixa etária da população, melhor seleção do tecido doador e novas técnicas operatórias.⁵ Houve também avanços nas técnicas relacionadas aos Bancos de Olhos, processamento de órgãos, avaliação e conservação das córneas.

Tudo isso contribuiu para que o transplante de córnea hoje seja a modalidade mais comum de transplante de tecidos.^{6,7} Esse

Instituição:

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Curitiba – PR.

Correspondência:

Mariana Sponholz Araujo
Rua Antônio Pietruza, nº 266, apto. 181 - Portão
CEP: 80 610-320 - Curitiba- PR
Tel: 55 41- 3077-6442
E-mail: mari_sponholz@yahoo.com.br

Recebido em: 18.01.2007

Aceito em: 31.01.2007

aumento só não foi ainda maior em decorrência do número limitado de doações.^{6,8,9}

Embora o número de transplantes de córnea no Brasil tenha aumentado gradativamente ano após ano, havendo 8713 transplantes de córneas em 2005 contra 10124 em 2006, muitas pessoas ainda aguardam por córneas em lista de espera.¹⁰ O mesmo crescimento acontece no Paraná, que, em 2006 realizou 618 transplantes de córnea, superando os 466 de 2005.¹¹

Em 2006, constavam na lista do Brasil, 24549 pacientes, sendo que só no estado do Paraná esse número era de 1459. Para esse mesmo período, o tempo de espera era de aproximadamente um ano e seis meses.¹²

A retirada das córneas pode ser feita de 6 até 24 horas¹³ após a parada cardíaca (quando o corpo é refrigerado). O procedimento pode ser realizado fora de ambiente hospitalar (necrotério, casa do doador). O tempo máximo de preservação extracorpórea da córnea é de 14 dias. Não há limite de idade para a doação, desde que seja realizada uma avaliação prévia da córnea, e é importante destacar que a remoção das córneas não acarreta efeito estético indesejável no doador.¹¹

A retirada da córnea só pode ser realizada após autorização da família do doador cadáver (por escrito). Em seguida, a doação é notificada à Central de Transplante do Estado (CNCDO).¹¹

A equipe de retirada do Banco de Olhos local faz a captação das córneas e as encaminha para a Central Estadual de Transplantes, juntamente com duas amostras de sangue, cuja finalidade é a realização dos exames sorológicos de rotina.

As córneas são mantidas em meio específico de conservação a 4°C e, caso liberadas para transplante, são distribuídas pela Central.¹¹

Na literatura, existem contra-indicações para o uso do tecido corneano.^{13,14,15}

O Hospital Universitário Evangélico de Curitiba não dispõe de um banco de dados com informações a respeito dos potenciais doadores. Esses dados seriam úteis para conhecer melhor a realidade do serviço, de acordo com as diferentes unidades hospitalares. Com tais informações, seria possível o desenvolvimento de ações direcionadas, para que número de doações de córnea aumentasse, diminuindo assim a fila de espera pelo transplante.

OBJETIVOS

Quantificar os potenciais doadores de córnea dentre os óbitos ocorridos no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Comparar com o número de reais doadores.

Verificar as principais causas base de óbito entre os mesmos.

Separá-los de acordo com a unidade hospitalar em que foram atendidos.

Nos casos de impossibilidade da doação, evidenciar quais foram os critérios de exclusão mais prevalentes.

MÉTODOS

Este trabalho compõe-se de um estudo descritivo retrospectivo. A pesquisa abrangeu um levantamento estatístico do número de potenciais doadores de córnea dentre os óbitos ocorridos no período de 07 de abril a 07 de julho de 2006 no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

O estudo foi realizado através do levantamento dos critérios de exclusão de possíveis doadores. Os dados analisados incluem: número do prontuário do paciente, causa “mortis”, causa base do óbito, comorbidades e unidade hospitalar onde ele estava sendo atendido quando da ocorrência do óbito.

Esse levantamento foi baseado nos prontuários e atestados de óbito dos falecidos durante o período já citado. Foram considerados não-doadores aqueles pacientes que apresentaram algum critério de exclusão conforme a Resolução - RDC nº 347 da ANVISA, de 02 de dezembro de 2003 publicado no D.O.U de 03/12/200313, que regulamenta os critérios que legalmente todos os Bancos de Olhos do Brasil devem seguir. Em seguida, os pacientes considerados não-doadores, foram separados de acordo com o motivo da exclusão.

Os critérios de exclusão são: morte por causa desconhecida, doença neurológica de caráter indeterminado, doença de Creutzfeldt-Jacob, pan-encefalite esclerosante subaguda, leucoencefalopatia multifocal progressiva, encefalopatia viral ativa, encefalite de origem desconhecida, encefalopatia progressiva, rubéola congênita, Síndrome de Reye, septicemia, endocardite bacteriana ou fúngica ativa, hepatite viral aguda, soropositividade para hepatite B e C, HIV+, encefalite subaguda por citomegalovírus, raiva, leucemias, linfomas ativos disseminados, receptores de hormônio do crescimento derivado da pituitária humana (durante os anos de 1963-1985).

Além de pacientes portadores de doenças intrínsecas oculares (tumor maligno do segmento anterior, adenocarcinoma no olho, retinoblastoma, conjuntivite, ceratite, esclerite, irite, uveíte, vitreíte, coroidite, retinite, cicatriz central na córnea, ceratocone, ceratoglobos), ou submetidos à cirurgia intra-ocular ou do segmento anterior, procedimentos refrativos corneanos, ceratotomia radial, inserções lamelares ou fotoablação por laser.

Os demais pacientes foram considerados potenciais doadores e discriminados de acordo com a unidade hospitalar onde estavam sendo atendidos.

Posteriormente, através de contato com a Central de Transplantes do Paraná, foram obtidos dados referentes ao transplante de córneas no período estudado, incluindo o número de reais doadores.

RESULTADOS

Foram analisados 516 prontuários. Natimortos, recém-nascidos de até dois anos de idade e pacientes não identificados foram excluídos, totalizando uma amostra de 466 pacientes. Desses, 302 (64,8%) foram considerados potenciais doadores e 164 (35,2%) não doadores.

De acordo com registros da Central de Transplantes do Paraná, dentre os 302 potenciais doadores houve duas doações de córneas efetivas no período estudado. Esse número representa 0,7% de doações.

As principais causas base de óbito dos potenciais doadores foram neoplasias malignas e afecções cardíacas, entre outras. (Tabela 1)

Dentre as causas de origem cardíaca, destaca-se o infarto agudo do miocárdio com uma porcentagem de 7,3% de todas as causas base de óbito. Em relação às afecções pulmonares, a mais prevalente foi a pneumonia (11,6%).

A maioria dos potenciais doadores foi a óbito no Pronto Socorro, seguido por: UTI geral. (Tabela 2)

Foi encontrada uma série de causas de exclusão de doadores. (Figura

1) A principal causa foi septicemia. Também houve dois casos de infecção pelo vírus HIV que ocorreram concomitantemente com septicemia sendo incluídos estatisticamente nesse critério.

DISCUSSÃO

O transplante de córnea constitui uma alternativa terapêutica cada vez melhor para grande parte das doenças corneanas. No entanto, o

Tabela 1: Distribuição dos potenciais doadores segundo a causa base de mortes

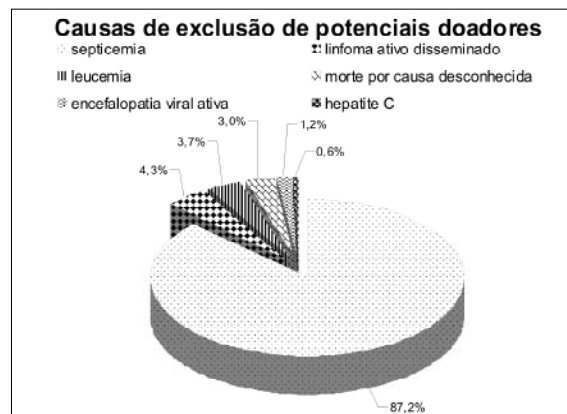
Causa base de morte	Doadores	
	Nº Absoluto	Percentual
Neoplasias malignas	90	29,8
Afecções cardíacas	46	15,2
Afecções pulmonares	44	14,6
Acidentes vasculares encefálicos	40	13,2
Politrauma	32	10,6
Doenças gastrointestinais	15	5,0
FAF* e FAB†	9	3,0
Grandes queimados	6	2,0
Outras causas	20	6,6

*FAF: Ferida por arma de fogo
†FAB: Ferida por arma branca

Tabela 2: Distribuição dos potenciais doadores segundo a unidade hospitalar em que estavam sendo atendidos

Unidade hospitalar	Potenciais doadores	
	Nº Absoluto	Percentual
Pronto Socorro	67	22,2
UTI Geral	32	10,5
Neurologia e Neurocirurgia	31	10,3
Clínica Médica	31	10,3
Clínica Cirúrgica e Centro Cirúrgico Geral	30	9,9
Oncologia	29	9,6
UTI Coronariana	18	6,0
Domicílio	15	5,0
Convênios	14	4,6
Angiologia	6	2,0
Ginecologia e Obstetrícia	6	2,0
Plástica/Queimados	6	2,0
Nefrologia	3	1,0
Cardiologia	3	1,0
Ortopedia	3	1,0
Hematologia	2	0,7
Urologia	2	0,7
Centro Cirúrgico Obstétrico	1	0,3
Pneumologia	1	0,3
Hemodiálise	1	0,3
Hemodinâmica	1	0,3

Figura 1: Causas de exclusão de potenciais doadores



número de doações de córnea está aquém do necessário.^{8,9,16} Nesta pesquisa, apenas quatro córneas (dois doadores) foram captadas durante o período de estudo.

Houve 302 potenciais doadores (604 córneas) em três meses de estudo, o que, transpondo para um ano, resultaria em um total de 2416 córneas desperdiçadas, representando uma redução significativa na fila de espera do Paraná para esse tipo de transplante.

O número de 302 potenciais doadores representa 64,8% do total da amostra analisada, inferior aos 76,5% encontrados na literatura,¹⁷ porém, significativamente superior aos 36,9% encontrados em outro estudo semelhante.¹⁸

No primeiro estudo acima citado,¹⁷ foram considerados não-doadores 23,5% da amostra enquanto que no trabalho atual foram encontrados 31,8%. Em ambas as pesquisas, a maior causa de exclusão foi septicemia; no entanto, no presente estudo houve uma prevalência de 87,2% dessa causa em contraste com os 23,5% encontrados na literatura.¹⁷ Houve concordância em relação à segunda causa, que foi linfoma ativo disseminado e leucemia. A porcentagem aqui encontrada foi de 7,9%, enquanto que na literatura foi de 24,8%.¹⁷

Em contraste com esses valores, a principal causa de exclusão de doadores encontrada por outros autores¹⁸ foi remoção do cadáver do hospital e aplicação precoce de métodos de conservação do cadáver (16,6%). Embora essas situações não sejam descritas como contra-indicações à doação de córneas, no estudo acima citado, que foi realizado prospectivamente, foram fatores que inviabilizaram a coleta das córneas. As seguintes maiores causas de exclusão, segundo este mesmo trabalho foram neoplasia e leucocitose (13,3%).¹⁸ Isso se justifica pela exclusão de pacientes com septicemia e com idade superior a 80 anos da amostra desse estudo.

A RDC 347 da Anvisa¹³ não considera neoplasia e leucocitose critérios de exclusão para doação da córnea, e, portanto, não foram usados no presente trabalho. O motivo pelo qual tal estudo utilizou esses parâmetros diferenciados não está explícito, uma vez que os critérios de exclusão utilizados no mesmo não foram especificados.

Da mesma forma, em relação à idade para doação de córneas, entende-se que recém-nascidos menores de dois anos de idade não devem ser considerados doadores, pois suas córneas são evitadas para a finalidade óptica devido ao alto risco de ectasia e de indução

de alto grau de miopia no receptor. Admite-se que a partir dos dois anos de idade, todas as córneas são passíveis de transplante e devem ser coletadas, especialmente se considerarmos os atuais avanços nas técnicas de transplante lamelar.¹⁹

No que concerne ao limite superior de idade, o presente estudo aceitou como doadores inclusive pacientes maiores de 70 anos, já que existem trabalhos mostrando que quando a contagem endotelial é satisfatória e o armazenamento é realizado da maneira correta, não importa a idade do doador.²⁰

Com relação à causa base de morte, a literatura cita que 36,3% dos falecimentos foram decorrentes de politrauma, seguidos diretamente pelas alterações do aparelho vascular (34%).²¹ Isso difere do atual estudo em que a principal causa base foram as neoplasias malignas (29,8%) e politrauma obteve uma porcentagem mais modesta (10,6%).

O número de potenciais doadores encontrados na presente pesquisa em unidade de terapia intensiva, considerando-se UTI geral e UTI coronariana, foi de 16,5%. Esse dado contrasta com a literatura pesquisada, onde cerca de 87% dos potenciais doadores de córnea encontravam-se em unidades de terapia intensiva.²² Segundo autores, isso também é verdadeiro para os demais doadores de órgãos que, em 95% dos casos, foram a óbito em UTI.²³ Neste trabalho, o maior número de potenciais doadores estava sendo atendido em Pronto Socorro.

Tendo em vista que a maioria dos potenciais doadores em nosso meio encontrava-se em Pronto Socorro e em UTI, deve haver uma conscientização a respeito do tema e treinamento adequado dos profissionais desses setores.

Essas ações são necessárias para obter uma abordagem efetiva da família dos pacientes, o que poderia trazer um aumento substancial no número de captações corneanas.¹⁷

Um estudo de 1998, realizado na Central de Captação de Órgãos da Unicamp, mostrou que nosso país possui uma das menores taxas mundiais de recusa familiar da doação de órgãos.²⁴ Assim, uma abordagem ativa da família por parte dos profissionais de saúde poderia trazer um grande aumento no número de transplantes realizados.

Na literatura pesquisada²¹, em 81,7 % dos potenciais doadores, a captação da córnea não foi realizada. Um número alto, mas ainda inferior aos 99,3% encontrados no presente estudo.

A discrepância entre o número de potenciais doadores e o número de reais doadores foi levantada por muitos autores.^{8,16,17,25,26,27} A influência da equipe médica seria um dos principais fatores. Sua desinformação^{8,16,25,28} e despreparo,^{8,28} com conseqüente falência da abordagem da família seriam, em grande parte, os responsáveis pelo número ainda baixo de doações.²⁶ Nesse sentido, destaca-se a importância de uma melhoria no conhecimento ensinado nas escolas médicas a respeito de transplantes.²⁵

Outros aspectos seriam relacionados à população, como a desinformação, fatores socioeconômicos (educação, estado civil, local de residência), a causa da morte²⁷ e obstáculos legais e religiosos.⁸ A burocracia e a demora na captação são motivos de negação da doação.²⁵ Por esse motivo, é importante a integração entre as equipes de captação e os profissionais de saúde de cada setor para que a informação do óbito e de doadores em potencial não tenha atrasos.²³

CONCLUSÃO

O número de córneas doadas é muito pequeno quando comparado ao número de potenciais doadores. Neste estudo, dos 302 potenciais doadores apenas dois efetivamente doaram.

As principais causas base de óbito dos potenciais doadores foram neoplasias malignas, afecções cardíacas, afecções pulmonares, acidentes vasculares encefálicos e politrauma.

Os setores de maior prevalência de potenciais doadores foram o Pronto Socorro e a UTI geral.

A maior causa de exclusão de doadores foi septicemia, seguida por linfoma ativo disseminado e leucemia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todas as pessoas e instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

ABSTRACT

Purposes: To quantify the potential cornea donors at the University Hospital Evangélico of Curitiba, comparing them with real donors and separate them by hospital units where they were attended; to verify their major base causes of death; to evidence the more prevalent criteria for exclusion whenever the donation was not possible. **Methods:** Retrospective descriptive study, based on handbooks and death certificates of deaths occurred between April and July of 2006 at the University Hospital Evangélico of Curitiba. Criteria for the donation exclusion were researched by analyzing: death cause and base cause of death, among others parameters. **Results:** 516 handbooks were analyzed. Stillbirth and up to 2 years old newborns and unidentified patients were excluded amounting a sample of 466 patients. 302 (64.8%) were considered potential donors, 164 (35.2%) not donors. Amongst 302 potential donors, only two donations were performed. This amount represents 0.7% of possible donations. The main base cause of death was malignant neoplasia (29.8%). The majority of potential donors died at the Emergency Room (22.2%), followed by the General Intensive Care Unit (10.5%). The identified exclusion criteria were: Septicemia (87.2%), spread active lymphoma (4.3%), leukemia (3.7%), death due to unknown cause (3.0%), active viral encephalopathy (1.2%), and hepatitis C (0.6%). **Conclusion:** Compared to the potential cornea donors, the actual amount of corneas donation is quite modest.

The sector of major prevalence of potential donors was the Emergency Room. The main base cause of death was neoplasia. The major cause for the exclusion of potential donors was septicemia.

Keywords: Tissue Donors, Transplantation, Cause of Death, Eye Banks, Cornea.

REFERÊNCIAS

1. Arensten JJ, Laibson PR. Surgical management of pseudophakic corneal edema: Complications and visual results following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg.* 1982;13:371-3.
2. Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica*. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
3. Acedo JT. *Queratoplastias y queratoprotesis*. Barcelona: Edikamed; 1992.
4. Belfort Jr R. Ceratoplastias e ceratectomia. In: Belfort Junior R, Kara José N, editores. *Córnea; clínica-cirúrgica*. São Paulo: Roca; 1996. p. 493-504.
5. Lindquist TD, McGlothlan JS, Rotkis WM, Chandler JW. Indications for penetrating Keratoplasty: 1980-1988. *Cornea.* 1991;10(3):210-6.
6. Farge EJ, Silverman ML, Khan MM, Wilhelmus KR. The impact of state legislation on eye banking. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:180-5.
7. Rodrigues AM, Sato E. Conhecimento e atitude da população do Hospital São Paulo sobre doação de córneas. *Arq Bras Oftalmol.* 2002 Nov/Dez;65(6):637-40.
8. Alves MR, Crestana FP, Kanatani R, Cresta FB, José NK. Doação de córneas: opinião e conhecimento dos médicos intensivistas do complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Ver Méd (São Paulo)* 1997;76:315-9.
9. Loewenstein A, Rahmiel R, Varssano D, Lazr M. Obtaining consent for eye donation. *Isr J Med Sci.* 1991;27:79-81.
10. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. (ABTO), São Paulo: Associação; Registro Brasileiro de Transplantes. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
11. Saude.pr.gov.br [homepage na internet]. Curitiba: Secretaria Estadual da Saúde do Paraná; c2003- [atualizada constantemente; acesso em 2007 Jan 03]. Central de Transplantes do Paraná [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/Transplante/>
12. Saude.gov.br [homepage na internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c1997 [atualizada constantemente; acesso em 2006 Dec 27]. Lista de espera [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/>
13. Resolução - RDC nº 347 da Anvisa, de 02 de dezembro de 2003 publicado no D.O.U de 03/12/2003.
14. Saude.pr.gov.br [homepage na internet]. Curitiba: Secretaria Estadual de Transplantes do Paraná; c2003- [atualizada constantemente; acesso em 2006 Mar 10]. Manual de Transplantes da Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Paraná 2ª Edição 2004 [aproximadamente 3 telas]. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/Transplante/index.html>
15. Eye Bank Association of America. Medical Standards. Washington, DC: Eye Bank Association of America, 2003.
16. Diamond AG, Campion M, Mussoline JF, D'Amico RA. Obtaining consent for eye donation. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103:198-203.
17. Wiederhold C, Wilhelm F, Duncker GI, Bredhorn T. Investigations on the cornea donation at the Martin Luther-University Halle-Wittenberg. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2001 Aug;218(8):557-61.
18. Geissler A, Paoli K, Maitrejean C, Durnd-Gasselin. Rates of potential and actual cornea donation in general hospital: impact of exhaustive death screenin and surrogate phone consent. *Transplantation Proc.* 2004;36:2894-5.
19. Beck RW, Gal RL, Mannis MJ, Holland EJ, Cavanagh HD, Foulks GN, et al. Is donor age an important determinant of graft survival? *Cornea.* 1999;18:503-10.
20. Mannis MJ, Holland EJ, Beck RW, Belin MW, Goldberg MA, Gal RL, et al. Cornea Donor Study Group - cornea donor study group -Clinical profile and early surgical complications in the Cornea Donor Study. *Cornea.* 2006;25(2):164-70.
21. Lucena AR, Cantanhede TMI, Mahon M, Cunha F, Cavalcanti R. Perfil geral dos potenciais doadores de córneas na cidade do Recife – PE. *Rev bras oftalmol.* 2000 Abr;59(4):249-53.
22. Bernardes Filho R, Guedes GB, Duarte MCB, Maiushi ACM, Moreira H. Avaliação dos potenciais doadores de córnea no Hospital de Clínicas da UFPR. *Arq Bras Oftalmol.* In press 2006.
23. McGough EA, Chopek MW. The Physician's role as asker in obtaining organ donations. *Transplant Proc.* 1990;22:267-72.
24. Ferreira U, Fregonesi A, Scaffi CRF, Bachega EB, Lima ML, Netto Júnior NR. Doação de órgãos: qual é a realidade? *J bras Urol.* 1998 Jan/Mar;24(1):19-22.
25. Rodrigues AM, Sato E. Entendimento dos médicos intensivistas sobre o processo de doação de córneas. *Arq Bras Oftalmol.* 2003 Jan/Fev;66(1).
26. Mack JR, Mason P, Mathers WD. Obstacles to donor eye procurement and their solutions at the University of Iowa. *Cornea.* 1995;14:249-52.
27. Krieglstein TR, Neubauer AS, Welge-Lüssen U, Priglinger S, Kampik A, Priemer F. Cornea donation. Factors influencing consent. *Ophthalmologe.* 2001 Jun;98(6):545-9.
28. Gonzales SM, Maia M, Vicente LS, Arrata KM, Konmann RB, Moreira H. Papel do médicos intensivistas no processo de doação de córneas em Curitiba. *Arq Bras Oftalmol.* 1996 Ago;59(4).

CITRULINA SÉRICA COMO MARCADOR DE REJEIÇÃO CELULAR AGUDA EM TRANSPLANTE INTESTINAL EM RATOS

Serum citrulline as a marker for rejection in intestinal transplant in rats

Andre I. David^{1,3}, Lara Sekiguchi^{1,3}, Sergio Santiago¹, Carlos Gandia¹, Wervinston de Faria¹, Gary Kleiner², Andreas G. Tzakis¹

RESUMO

Introdução: O objetivo deste estudo foi relacionar os níveis de citrulina sérica à rejeição celular aguda após transplante intestinal, avaliando a citrulina como método laboratorial menos invasivo e de menor custo que a biópsia endoscópica para diagnosticar a mais importante complicação após transplante intestinal. **Métodos:** Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais e realizado em caráter experimental no Batchelor Research Institute da Universidade de Miami, no período de agosto a dezembro de 2004. Foram realizados cinco transplantes heterotópicos de intestino, com duas estomias e vascularização da artéria mesentérica superior na aorta e drenagem venosa do mesentério na veia cava. Amostras de sangue foram colhidas no 3º, 5º e 7º dias pré- e pós-operatórios. **Resultados:** Os níveis de citrulina sérica variaram de 78 a 99 µmol/L no pré-transplante, de 44 a 54 µmol/L no pós-transplante 3, de 62 a 73 µmol/L no pós-transplante 5 e de 36 a 60 µmol/L no pós-transplante 7. Os níveis médios de citrulina sérica nos pós-transplante 3, 5 e 7 foram significativamente menores comparados ao correspondente no pré-transplante. **Conclusão:** Os níveis séricos diminuíram durante a rejeição celular aguda, o que pode indicar a citrulina como marcadora precoce de episódios de rejeição celular aguda no transplante intestinal.

Descritores: Citrulina, Rejeição, Transplante, Intestinos, Ratos.

INTRODUÇÃO

O transplante intestinal (TI) tornou-se o tratamento de escolha para doentes com síndrome do intestino curto ou com complicações graves da nutrição parenteral prolongada. A melhora na sobrevivência após o TI deve-se ao aprimoramento das medicações imunossupressoras, aperfeiçoamento técnico das equipes e dos métodos de controle da rejeição aguda.¹⁻³

As indicações de TI também incluem outras quatro situações: elevado risco de morte decorrente de falência intestinal crônica (pseudo-obstrução intestinal, isquemia mesentérica, tumor desmóide, doença de Crohn e doença de Hirschsprung), acessos venosos insuficientes para nutrição parenteral doméstica e tumores abdominais localmente invasivos.^{1,4,5}

Em contraste com o transplante de rim e de fígado, nos quais a creatinina sérica e enzimas hepáticas são utilizadas respectivamente como indicadores de disfunções, o transplante intestinal ainda não dispõe de um marcador biológico de lesão tecidual plenamente estabelecido.⁶ É importante salientar a relevância de tal descoberta no diagnóstico da principal complicação do transplante intestinal: a rejeição do enxerto. Isso porque, atualmente, a endoscopia com biópsia é o único exame utilizado no diagnóstico de rejeição no TI. Trata-se, porém, de um procedimento invasivo e de alto custo.

Instituição:

¹ Surgery Department at University of Miami School of Medicine, Miami, FL

² Pediatric Department at University of Miami School of Medicine, Miami, FL

³ Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

Correspondência:

André I. David

Rua Cesário Motta Jr., 112 - Vila Buarque

CEP 01221-020 - São Paulo - SP, Brasil

Tel.: 55 11 2176-7699 / 3666-7307

Email: drandredavid@terra.com.br

Recebido em: 20.12.2006

Aceito em: 16.01.2007

A citrulina sérica (CS), um aminoácido não-protéico, foi sugerida como marcadora de lesão intestinal em receptores de transplante de intestino.⁷ Esse composto orgânico é produzido quase exclusivamente por enterócitos a partir da conversão da glutamina, sendo em seguida liberado na circulação portal e metabolizado em arginina nos rins.⁸

A análise clínica do período pós-transplante nos receptores de transplante intestinal mostrou redução dos níveis de CS durante episódios de rejeição e infecção em nossos doentes^{7,9}.

Foi desenvolvido um modelo de transplante intestinal em ratos por Monchik e Russell, em 1971, e aprimorado por Soins & Friend em 1996, possibilitando aumento do número de cirurgias bem-sucedidas e redução do período operatório na experimentação¹⁰.

OBJETIVO

Análise da citrulina sérica como marcador de rejeição celular aguda em transplante intestinal em rato.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo realizado em caráter experimental no Batchelor Research Institute da Universidade de Miami, no período de agosto a dezembro de 2004, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais. Foram realizados cinco transplantes heterotópicos de intestino em ratos jovens com peso entre 180 a 200 gramas. Os animais eram provenientes do biotério, com controle de temperatura, higiene e ritmo circadiano. Utilizaram-se ratos de espécies diferentes: doadores DA e receptores Lewis. A análise estatística foi realizada com o teste "t" de Student para a análise das médias.

O procedimento do transplante foi realizado conforme descrição prévia de Santiago e col. (1991), heterotópico e com duas estomias com vascularização da artéria mesentérica superior na aorta e drenagem venosa do mesentério na veia cava.¹¹

Foram colhidas amostras de sangue para dosagem de citrulina sérica no pré-operatório e nos dias 3, 5 e 7 após o transplante. No sétimo dia, o animal foi sacrificado e foram realizadas biópsias do intestino transplantado (figura 1).

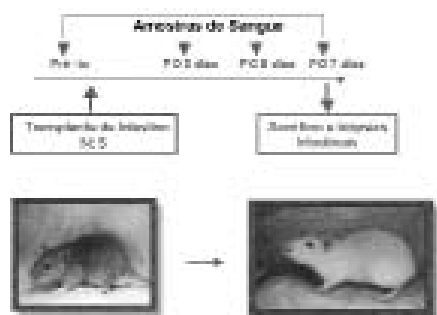


Figura 1. Diagrama do método de coleta das amostras de sangue.

RESULTADOS

Os valores da CS variaram de 78 a 99 $\mu\text{mol/L}$ no pré-TI, de 44 a 54 $\mu\text{mol/L}$ no pós-operatório 3 (PO3), de 62 a 73 $\mu\text{mol/L}$ no pós-

operatório 5 (PO5) e de 36 a 60 $\mu\text{mol/L}$ no pós-operatório 7 (PO7) (figura 2). O valor médio de CS encontrado no pré-operatório foi de $97 \pm 13 \mu\text{mol/L}$. Nos dias PO3, PO5 e PO7 foram encontrados valores de 52 ± 5 , 67 ± 4 e $46 \pm 10 \mu\text{mol/L}$, respectivamente (figura 3).

O nível médio da CS foi significativamente menor nos 3º, 5º e 7º dias pós-operatórios, comparados ao do período pré-operatório ($p < 0,0001$) (tabela 1). A rejeição do enxerto foi confirmada no PO7 e coincide com a menor média de CS em comparação com o valor pré-TI ($p < 0,0001$) (tabela 1).

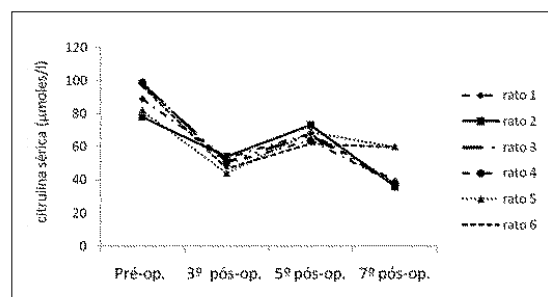


Figura 2. Níveis de citrulina sérica em rejeição de enxerto de intestino delgado (valores absolutos).

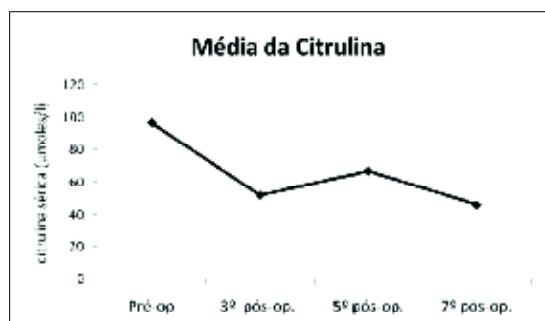


Figura 3. Média de concentração de citrulina sérica durante pré e pós-transplante intestinal heterotópico.

Tabela 1. Média de Concentração de Citrulina sérica durante pré e pós-transplante intestinal heterotópico ($\mu\text{mol/L}$).

	Pré-Transplante	Pós-Transplante	
	3 dias	5 dias	7 dias
Média $\pm$ DP	97 ± 13^a	52 ± 5^b	67 ± 4^c 46 ± 10^d

b: $P < 0,001$ Vs a & d

c: $P < 0,001$ Vs c;

c: $P < 0,0001$ Vs a & d;

d: $P < 0,001$ Vs a & c.

DISCUSSÃO

A literatura é escassa em informações referentes à dosagem de CS em ratos, especialmente após TI. Neste estudo, avaliamos o comportamento da CS diante da rejeição do enxerto. A CS foi estatisticamente menor nos episódios de rejeição celular aguda nos dias 5 e 7 pós-transplante, sendo mais importante no dia 7, quando a rejeição foi confirmada através da biópsia.

Analisando a figura 3, na curva 1, a CS sofreu queda na média de 45 $\mu\text{mol/L}$ devido à lesão de isquemia e reperfusão do enxerto. Na correlação clínica, a redução dos níveis de CS no período pós-transplante decorreu de isquemia-reperfusão do enxerto intestinal.¹² Na curva 2, o aumento de 15 $\mu\text{mol/L}$ de CS na média pode ser explicado pela recuperação da função dos enterócitos. Clinicamente, a média de normalização do nível de CS nos 21 doentes estudados foi de 79 dias após o TI7. Na curva 3 a diminuição importante de 21 $\mu\text{mol/L}$ de CS pode ser justificada pela presença de lesão tecidual, decorrente do processo de rejeição. Correlacionando com a clínica, os doentes que apresentaram rejeição apresentaram níveis diminuídos de CS em relação ao nível normal.⁷ O atraso da normalização dos níveis de CS no pós-operatório foi associado aos maiores graus de rejeição.^{7,12,13} O tempo estimado de recuperação do nível normal de CS variou entre 1 e 730 dias após o transplante de 21 doentes estudados.¹²

Estudos indicaram que o nível "normal" de CS varia com a idade, apresentando valores entre 3 e 55 $\mu\text{mol/L}$ com uma média de 38 ± 8 $\mu\text{mol/L}$ de amostras obtidas em doentes saudáveis.^{8,13-15} Por

outro lado, Pappas e col., em 2004, mostraram que o nível normal da citrulina sérica foi maior ou igual a 30 $\mu\text{mol/L}$.⁷

Em receptores de transplante intestinal que não sofreram rejeição ou outras anormalidades histológicas, a média global de citrulina sérica (nmol/ mL) foi de $34,0 \pm 19,9$ (14,1-5,9). Analisando o período pós-operatório, tem-se que: a média foi de $22,2 \pm 13,2$ (9-35,4) entre o 6º e o 30º dias; $34,9 \pm 17,2$ (17,7-52,1) entre o 30º e o 60º dias; $43,6 \pm 15,8$ (27,8-59,4) entre os 60º e 90º dias ($p=0,001$), tornando-se estável até o fim do primeiro ano. A citrulina plasmática foi menor em doentes com área de superfície corporal igual (ASC) ou inferior a 1m^2 quando comparados aos que tinham ASC igual ou superior a $1,1\text{m}^2$.¹⁶

CONCLUSÃO

O comportamento da Citrulina até PO3 mostrou um decréscimo seguido de discreto aumento, sem recuperação nos níveis normais pré-TI. Os níveis séricos diminuíram durante a rejeição celular aguda confirmada por biópsia.

ABSTRACT

Purpose: The objective of this study was to correlate the serum citrulline levels to the acute cellular rejection after intestinal transplant, therefore establishing a cheaper and less invasive method of intestinal transplant rejection diagnosis. **Methods:** The experimental study took place at the Batchelor Research Institute of the University of Miami in the period between August and December, 2004 duly approved by the Ethics Committee on Animal Research. Five intestinal transplants were performed in Lewis rats that received intestinal grafts from DA rats, as previously described by SANTIAGO et al. Blood samples were collected in the pre- and post-surgical period at days 3rd, 5th, and 7th. **Results:** Serum citrulline levels ranged from 78 to 99 $\mu\text{mol/L}$ in pre-transplant period; from 44 to 54 $\mu\text{mol/L}$ in post-transplant 3; from 62 to 73 $\mu\text{mol/L}$ in post-transplant 5, and from 36 to 60 $\mu\text{mol/L}$ in post-transplant 7. Mean serum citrulline levels in 3, 5, and 7 post-transplant days were significantly smaller compared to the pre-transplant level. **Conclusion:** Serum citrulline levels declined along the acute cellular rejection, and this may point citrulline as a marker for the early detection of acute rejection episodes.

Keywords: Citrulline, Rejection, Transplantation, Intestines, Rats.

REFERÊNCIAS

- Goulet O JD, Lacaille F, Colomb V, Michel JL, Damotte D, Jouvett P, et al. Intestinal transplantation in children: preliminary experience in Paris. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(5):121-5.
- Tzakis AG, Kato T LD, et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Annals of Surgery.* 2005;242:480-93.
- Kato TA, Gennaro S, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Annals of Surgery.* 2006;243(6):756-66.
- Goulet O SF. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(3):304-13.
- Pironi SG, Paganelli F, Merli C, Masetti M, Miglioli M, Pinna AD. Italian guidelines for intestinal transplantation: potential candidates among the adult patients managed by a medical referral center for chronic intestinal failure. *Transplant Proc.* 2004;36(3):659-61.
- Yu TS, Moon JI, et al. Utilization of dried blood spot citrulline level as a noninvasive method for monitoring graft function following intestinal transplantation. *Transplantation.* 2005;80(12):1729-33.
- Pappas PA, Gaynor JJ, et al. An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *American Journal of Transplantation.* 2004;4(7):1124-32.
- Curis E Nicolis I MC, et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005;29(3):177-205.
- Pappas PA, Saudubray JM, Tzakis AG, Rabier D, Carreno MR, Gomez-Marín O, et al. Serum citrulline as a marker of acute cellular rejection for intestinal transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2002;34(3):915-7.
- Soin AS. A modification to improve technical success rate of small bowel transplantation in rats. *Transplant Proc.* 1996;28(5):2722.
- Santiago FM, Azuma T, Okada A. Effect of donor pretreatment with FK 506 upon small intestine allotransplantation in rats. *Transplant Proc.* 1991;23(6):3243-5.
- Pappas PA, Saudubray JM, Gaynor JJ, Carreno MR, Huijing F, Kleiner G, et al. Trends in serum citrulline and acute rejection among recipients of small bowel transplants. *Transplant Proc.* 2004;36(2):345-7.
- Gondolesi GS, Raymond K, et al. The value of plasma citrulline to predict mucosal injury in intestinal allografts. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(11):2786-90.
- Lepage MN, Dallaire L, et al. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clinical Chemistry.* 1997;43(12):2397-402.
- LA C. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: Characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition.* 2002;18(9):761-6
- Gondolesi GE KS, Sansaricq C, et al. Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2004;4(3):414-8.

ESTUDO BIBLIOMÉTRICO SOBRE A RECUSA FAMILIAR DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTES NO PERÍODO DE 1990 A 2004

Bibliometric study on family refusal of tissue and organ donation for transplants from 1990 to 2004

Edvaldo Leal de Moraes, Maria Cristina Komatsu Braga Massarollo

RESUMO

Introdução: A escassez de órgãos para transplante vem preocupando a sociedade no mundo todo, sendo que a recusa familiar é apontada como um dos fatores limitantes para suprir a crescente demanda do número de transplantes. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo identificar a produção científica nacional e internacional sobre a recusa familiar; apresentar a produção científica identificada segundo a quantidade, ano de publicação, país de origem e categorizar a produção científica segundo os temas identificados. **Método:** Para a realização do estudo bibliométrico, utilizaram-se as bases de dados MEDLINE e LILACS, usando como descritores: doação de órgãos x recusa família ou organ donation x family refusal. Resultados: Foram encontrados 52 artigos na MEDLINE e um artigo na LILACS também indexado na MEDLINE. O estudo mostrou que os Estados Unidos foram o principal país que publicou produção científica sobre o assunto (48,1%), e foi também o país que mais produziu trabalhos sobre recusa familiar na doação de órgãos (21,1%). **Conclusão:** Os resultados obtidos mostram que a produção científica internacional sobre a recusa familiar tem aumentado, e os Estados Unidos foi o país que mais publicou trabalhos. Por outro lado, países da América Latina, como o Brasil, têm produzido poucos trabalhos sobre o tema (1,9%), evidenciando a necessidade de aumentar a produção científica nesse campo.

Descritores: Transplante de Órgãos, Doação de Órgãos, Recusa Familiar, Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A necessidade de órgãos e tecidos para transplante é muito grande e a demanda supera em muito a oferta. De acordo com os dados da Organização Nacional de Procura de Órgãos (OPTN), nos Estados Unidos da América (EUA) morriam em média 17 pessoas por dia em 2004 à espera de um órgão para transplante, e a cada 12 minutos, uma pessoa entrava na lista de espera. Isso ainda acontece, pois não existem órgãos para todos os que deles necessitam.¹ Conforme dados da Secretaria de Saúde, em 2006 no estado de São Paulo, a mortalidade em lista de espera para coração foi de 50%, pulmão 48% e fígado 20%.² Nesse sentido, torna-se cada vez mais urgente melhorar o aproveitamento de potenciais doadores de órgãos e tecidos. Muitos são os obstáculos, sendo que a recusa familiar vem sendo apresentada como uma das causas da diminuição de disponibilização de órgãos de doadores falecidos.

Os motivos mais frequentes de recusa familiar para doação de órgãos e tecidos para transplante são: (1) desconhecimento do diagnóstico de morte encefálica; (2) desconhecimento do desejo do falecido; (3) inadequação da entrevista familiar na solicitação da doação; (4) problemas com a integridade ou imagem do corpo após a extração dos órgãos e tecidos; (5) questões religiosas; e (6) recusa em vida por parte do falecido.³

Instituição:

Departamento de Orientação Profissional da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Correspondência:

Edvaldo Leal de Moraes

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

CEP 05403-000 - São Paulo - SP

E-mail: edvaldoleal@uol.com.br

massaro@usp.br

Tel./Fax: 55 11 3069-8004

Tel: 55 11 3061-7552

Recebido em: 15.09.2006

Aceito em: 19.12.2006

O desconhecimento do diagnóstico de morte encefálica por parte da população tem contribuído muito para a manutenção dos elevados índices de recusa familiar, pois a morte encefálica não é considerada morte, e em 100% das recusas, 40% das famílias não aceitam a morte encefálica como morte real. Dessa forma, a recusa da doação pode esconder a negação da morte.⁴

As causas identificadas de recusa, em muitos estudos incluem falta de entendimento pelas famílias do conceito de morte encefálica e suas implicações.⁵

A falta de conhecimento sobre o desejo da pessoa em vida com relação à doação de órgãos e tecidos também representa um problema na doação. Uma pesquisa realizada pela Universidade de Cleveland revelou que o desconhecimento do desejo do falecido contribuiu para a recusa, porém, quando a preferência do doador era conhecida, a probabilidade de doação era 6,9 vezes maior, em comparação com os que desconheciam o desejo da pessoa em vida.⁶ Estudo realizado no Brasil, país que tem como legislação a doação consentida, apresentou resultado semelhante, mostrando que o conhecimento prévio da vontade do falecido foi importante na tomada de decisão familiar.⁷ Existe uma forte associação na decisão familiar para aceitar ou negar a doação, com as seguintes variáveis: conhecimento do desejo do falecido em relação à doação, clima do relacionamento, nível de satisfação da família com o atendimento médico recebido,⁸ além do esclarecimento da definição de morte encefálica e possibilidade de acompanhamento do potencial doador pelos familiares na realização dos procedimentos para confirmação da morte encefálica.⁹

A necessidade de transplante de órgãos aumentou em 200% na última década, enquanto o número de doadores de órgãos e tecidos tem permanecido relativamente constante.¹⁰ Isso se deve aos avanços tecnológicos e ao sucesso do transplante nas duas últimas décadas, o que vem resultando num aumento da necessidade de doadores de órgãos. Assim, os centros transplantadores e as Organizações de Procura de Órgãos (OPO) estão enfrentando mundialmente uma escassez de doadores de órgãos.¹¹

Isso representa um grande problema, pois o transplante é o tratamento disponível para muitos pacientes com a doença do órgão em estágio final, podendo oferecer a única esperança de sobrevivência. Infelizmente, a concretização dos transplantes é limitada pela escassez de órgãos. Como resultado, muitas pessoas com falência irreversível do órgão morrem esperando por um órgão não disponível, e a recusa familiar representa um dos obstáculos na obtenção de órgãos para transplante.¹² No Brasil, segundo dados do Registro Brasileiro de Transplantes, em 2006 a não-autorização familiar foi de 34,1% e a contra-indicação médica ficou em 48,1%.¹³

No transplante de fígado, por exemplo, os candidatos a esse procedimento possuem má qualidade de vida e vivem na perspectiva de morte iminente. Assim, a inclusão do paciente em lista de espera para transplante hepático representa a possibilidade de sobreviver e a possibilidade de melhorar sua qualidade de vida. Entretanto, a espera prolongada por um órgão para transplante propicia o aparecimento de uma série de complicações para o paciente, tornando-o de alto risco para o procedimento e sendo

responsável por um número considerável de óbito de pacientes em lista de espera.¹⁴

Estudo realizado no Reino Unido revelou que o maior obstáculo para a doação de órgãos estava relacionado ao alto índice de recusa familiar.¹⁵ Pesquisa semelhante realizada nos Estados Unidos mostrou que a recusa familiar foi a principal causa da não efetivação dos doadores potenciais em doadores efetivos.¹⁶

Assim, pela importância do tema, houve interesse em conhecer a produção científica a respeito, motivando a realização deste trabalho com os seguintes objetivos: Identificar a produção científica nacional e internacional sobre recusa familiar; apresentar a produção científica identificada segundo a quantidade, ano de publicação, país de origem e categorizar a produção científica segundo os temas identificados.

MÉTODO

A bibliometria é utilizada para quantificar os processos de comunicação escrita e o emprego de indicadores bibliométricos para medir a produção científica. Sua utilização é justificada pelos seguintes motivos: analisar o crescimento, distribuição e tamanho da bibliografia científica e analisar os meios de formação, divulgação e utilização da literatura científica.¹⁷

Este estudo bibliométrico enfocou a elaboração de uma análise da produção científica referente à recusa familiar na doação de órgãos e tecidos para transplante do período de 1990 a 2004, que posteriormente passou por um processo de distribuição por ano de publicação, país de origem, categorização dos temas e tipo de instituição (universidade, hospital e hospital universitário).

Para o levantamento da produção científica, foram utilizadas as seguintes bases de dados:

- MEDLINE – Base de dados da literatura internacional produzida pela National Library of Medicine – NLM, que reúne referências bibliográficas e resumos de mais de 3700 revistas biomédicas publicadas nos Estados Unidos e em 70 outros países.
- LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, é uma base de dados cooperativa do Sistema BIREME, e compreende a literatura relativa às Ciências da Saúde publicada nos países da região a partir de 1982.

Para levantamento da produção científica foram utilizados os seguintes descritores:

- doação de órgãos x recusa família;
- organ donation x family refusal.

Após obtenção dos resumos, foram realizadas a análise e síntese do material através de: (1) Leitura informativa e exploratória, que consistiu na leitura dos resumos encontrados; (2) Leitura seletiva através da seleção do material quanto à sua pertinência ao estudo e, após a leitura, foi construída uma tabela apresentando o ano e o país da publicação, país de origem, tipo de instituição, título e resumo do trabalho, e (3) Leitura reflexiva, que consistiu na análise dos trabalhos, com a finalidade de compreender e analisar os aspectos abordados pelos autores.

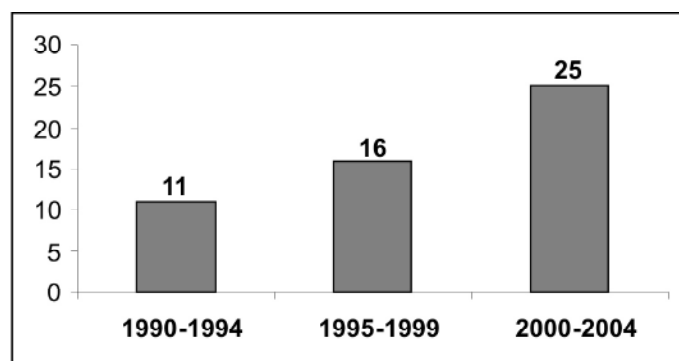
Após a leitura de todo material, os dados foram digitados e apresentados em gráficos, permitindo melhor visualização.

RESULTADOS

Na base de dados LILACS, quando utilizados os descritores selecionados para a busca, foi encontrado apenas um artigo indexado referente ao tema em questão, que, por sua vez, também estava indexado na base de dados MEDLINE. Quando utilizada a base de dados MEDLINE, foram encontrados 52 artigos sobre doação de órgãos e recusa familiar.

Assim, para a realização deste estudo foram considerados 52 registros, uma vez que, quando o mesmo trabalho apareceu em mais de uma base, este foi contado apenas uma vez.

Figura 1: Distribuição da produção científica sobre recusa familiar na doação de órgãos e tecidos para transplante, em intervalos de cinco anos, no período de 1990 a 2004.



O período submetido à análise bibliométrica está compreendido entre os anos de 1990 a 2004, dividido em intervalos de cinco anos para a apresentação dos dados. Como pode ser observado na Figura 1, nos anos de 1990 a 1994 foram identificados 11 trabalhos (21,1%), de 1995 a 1999 foram identificados 16 trabalhos (30,8%) e de 2000 a 2004 foram produzidos 25 trabalhos, correspondendo a 48,1% de toda a produção científica produzida nos últimos 15 anos. Pode-se considerar uma tendência de crescimento na produção científica sobre recusa familiar na doação de órgãos e tecidos no período estudado, indicando uma preocupação cada vez maior com a falta de órgãos de doador falecido para serem disponibilizados aos procedimentos de transplante.

No levantamento realizado, observou-se que a distribuição da produção científica sobre o tema recusa familiar na doação de órgãos e tecidos para transplante em função do país da publicação dos trabalhos revelou os Estados Unidos (EUA) como o principal país que publica produção científica sobre o assunto. Em função dos resultados obtidos, os EUA representaram 48,1% de toda produção científica, seguido pela França com 15,4%, Inglaterra 11,5%, Austrália 5,8%, Itália e Irlanda com 3,9% cada.

Os demais países isoladamente, como Espanha, Bélgica, Canadá, Israel, Venezuela e Brasil representaram 1,9% cada de toda publicação indexada na base de dados Medline.

Em relação ao país de origem, pode-se observar na Figura 2 que os EUA foram o país que mais produziu trabalhos com 21,1% de toda produção científica, seguido pela França com 15,4%, Espanha 11,5%, Inglaterra 7,8%, Austrália 5,8%, Itália e Países Baixos 3,9% cada; os demais países, como o Brasil, representaram apenas 1,9% da produção cada um e, país de origem não identificado (NI), 11,5%.

Na categorização dos temas identificados, a Figura 3 mostra que, em 50% dos trabalhos publicados, os autores apontaram a recusa familiar como sendo um dos fatores responsáveis pela escassez de órgãos e tecidos para transplante. Em 19,2% dos trabalhos, os autores trataram dos obstáculos que contribuíram para a não-efetivação da doação; 13,5% da recusa familiar foram associados a fatores culturais, sócio-econômicos e conhecimento da família sobre o tema. Em 9,6% os trabalhos não tratavam especificamente

Figura 3: Distribuição por categorias de produção científica sobre a recusa familiar na doação de órgãos e tecidos para transplante no período de 1990 a 2004

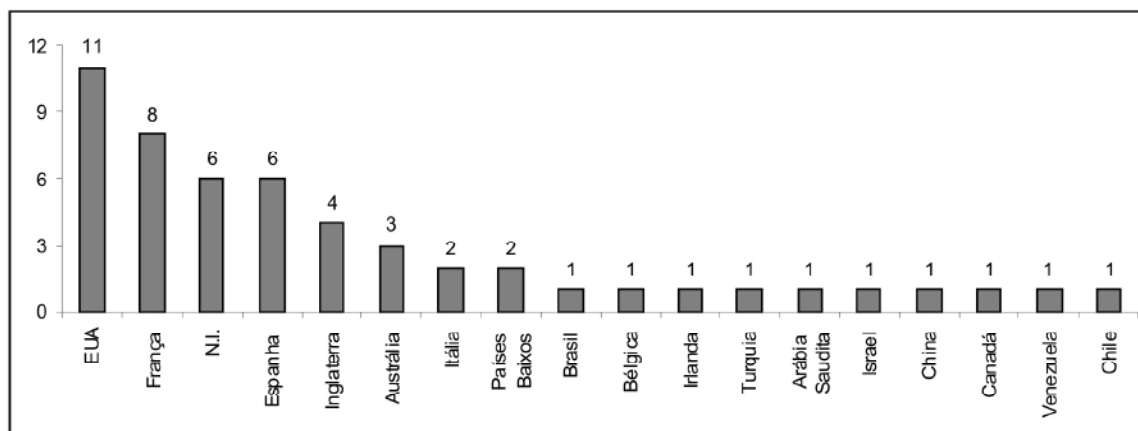
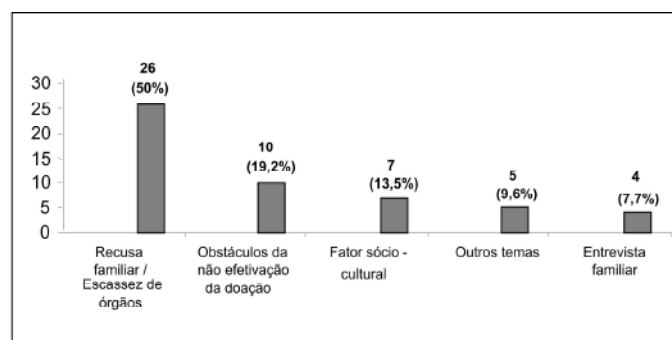


Figura 2: Distribuição segundo a procedência da produção científica sobre a recusa familiar na doação de órgãos e tecidos para transplante no período de 1990 a 2004.

da recusa familiar, mas sim da percepção dos vários profissionais de saúde e da população em relação à doação de órgãos e, em 7,7% a recusa familiar foi associada a fatores da entrevista familiar.

DISCUSSÃO

O número insuficiente de doadores para atender à crescente demanda de pacientes em lista de espera representa um dos obstáculos para a realização de transplantes. A grande limitação do transplante com doador falecido é que apenas uma pequena fração dos indivíduos que morrem converte-se em doadores de órgãos e tecidos. Portanto, a falta de órgãos reflete não apenas a falta de potenciais doadores, mas também a falha em convertê-los em doadores efetivos. Sendo assim, o transplante tornou-se vítima de seu próprio sucesso, com um crescente distanciamento entre a demanda para transplante e a disponibilidade de órgãos e tecidos.¹⁸

É nesse contexto de falta de órgãos e tecidos e na crescente demanda de pacientes em lista de espera que a recusa familiar vem sendo apontada como um dos fatores limitantes na disponibilização de órgãos e tecidos para transplante.

No presente estudo, observou-se um crescimento na produção científica internacional referente à recusa familiar no processo de doação de órgãos e tecidos. Os EUA foi o país que mais publicou (48,1%) e produziu (21,1%) trabalhos referentes ao tema em questão. Por outro lado, países da América Latina, como o Brasil têm apresentado uma participação muito incipiente (1,90%) do total da pesquisa indexada.

Na categorização do material levantado, a recusa familiar foi apontada como um dos fatores responsáveis pela escassez de órgãos e tecidos para transplante, com 50% de toda a produção científica. A demanda de órgãos para transplante continua aumentando, embora os esforços das Organizações de Procura de Órgãos (OPO) contra a possível diminuição do número de potenciais doadores, tenham encontrado na recusa familiar uma das causas da desproporção entre o número de potenciais doadores e o número de doadores efetivos.¹⁶ Os trabalhos apontaram vários motivos para a recusa familiar, sendo que os que mais influenciaram os familiares no momento de decidir sobre a doação foram: desejo do falecido manifestado em vida contrário à doação, desconhecimento do desejo do falecido com relação à doação, falta de compreensão do conceito de morte encefálica, grau de satisfação da família com o atendimento médico prestado ao potencial doador, medo de mutilação do corpo do falecido, negação da morte, falta de consenso familiar e crenças religiosas. Através do levantamento realizado, observa-se uma crescente necessidade por parte dos profissionais envolvidos no processo de doação-transplante de apontar os motivos da recusa familiar. Estudo realizado pela Organização de Procura de Órgãos da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo evidenciou que a recusa familiar foi a principal causa da não efetivação da doação. Os motivos que levaram os familiares a recusar a doação foram: negativa expressa em vida, dificuldade em aceitar ou compreender o diagnóstico de morte encefálica, falha no Sistema de Saúde, desconhecimento da opinião do falecido, crenças religiosas e/ou culturais.¹⁹ Outro trabalho desenvolvido na Grande Recife, PE encontrou motivos de recusa familiar semelhantes aos apresentados nas pesquisas internacionais.²⁰ Fica evidente a necessidade de educação dirigida ao público em geral através de campanhas educativas e

esclarecimentos pelos meios de comunicação em massa, com o intuito de possibilitar uma mudança de atitude da população em relação à doação de órgãos e tecidos para transplante.

Na segunda categoria, os estudos revelaram alguns fatores que contribuíram para a não-efetivação dos potenciais doadores, além da recusa familiar. Os obstáculos apontados foram: dificuldade para executar os exames de morte encefálica, falta de interesse do *staff* da UTI em confirmar o diagnóstico de morte encefálica, a não solicitação da doação, contra-indicação médica, parada cardíaca, e excessiva carga de trabalho na UTI. No Brasil, no ano de 2005 a contra-indicação médica (CIM) representou 47,6% e a não autorização familiar (NAF) 36,7% das causas de não-efetivação da doação.²¹ Outro obstáculo para a não-efetivação da doação está representado pela parada cardíaca. Isso ocorre porque, em muitos casos, os potenciais doadores são notificados muito tardiamente. 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 por ano.²² A alta taxa de perda de potenciais doadores de órgãos e tecidos deve-se, em parte, às próprias equipes médicas, que os mantêm sob tratamento médico inadequado e ineficaz para a situação do doente.²³

Na categorização, fatores sócio-culturais, 13,46% da produção científica enfatizaram que esses fatores podem influenciar na decisão da doação. Os fatores citados estavam relacionados ao nível educacional e econômico da população, religião e a valores culturais como o apego ao corpo. No entanto, o que se observa é que crenças culturais, mais do que as religiosas opõem-se à doação, pois as religiões são favoráveis à doação. O apego ao corpo ou à sua integridade e o medo de sua violação é um determinante sócio-cultural que reflete a falta de informação da população.¹⁹

Em 7,69%⁴, os trabalhos estudaram fatores relacionados à entrevista familiar que poderiam ser modificados, objetivando diminuir a recusa familiar, tais como: participação do coordenador da OPO na solicitação da doação dos órgãos; a solicitação da doação só deveria ser iniciada quando a família tivesse entendido e aceitado a morte encefálica; proporcionar ambiente privado e calmo na solicitação da doação; buscar entender as necessidades da família no momento de aflição. Na vivência dos profissionais que trabalham diariamente com o processo de doação-transplante, a entrevista é um dos momentos mais estressantes, requerendo preparo e habilidade para lidar com a morte e o sofrimento. Pouco se conhece a respeito do processo de solicitação e sobre o que afeta a vontade da família em doar. Um fator decisivo para a doação é o conhecimento da família sobre o desejo da pessoa com relação à doação.¹⁹

Dos 52 artigos pesquisados, 9,62%⁵ trataram de temas referentes à percepção de profissionais de saúde em relação à doação de órgãos; doação em vida e tomada de decisão na doação em vida.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos revelaram que a produção científica internacional sobre a recusa familiar aumentou nos últimos anos, e os Estados Unidos foram o país que mais publicou trabalhos, com 48,1% de toda produção. Por outro lado, países da América

Latina, como o Brasil, têm produzido poucos trabalhos sobre o tema (1,9%), evidenciando a necessidade de aumentar a produção científica nesse campo.

Fica evidente que o Brasil precisa produzir mais trabalhos indexados referentes ao tema em questão, pois a recusa familiar também representa um obstáculo na obtenção de órgãos e tecidos

para transplante, ao lado de outras causas de igual importância, como a baixa taxa de notificação dos potenciais doadores às Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs), o alto índice de parada cardíaca que reflete a condição inadequada na manutenção dos potenciais doadores, bem como a contra-indicação médica à doação.

ABSTRACT

The lack of organs for transplantation have been concerning societies all over the world because the family refusal is a limiting factor to face the increasing demand on the high number of transplantation. **Purposes:** This study had as target to identify the national and international amount of scientific production on the family refusal, even considering the identified scientific production of quantity, year of publishing, country of origin, and categorizing the scientific production on the identified themes. **Methods:** To get the bibliometric study performed; the Medline and Lilacs databases having the organ donation X family refusal as descriptors were used. **Results:** Fifty-two (52) MEDLINE articles, and one (1) LILACS article also indexed in Medline were found. The study has shown that USA is the main publisher country of the intellectual production on this subject (48.1%) and the country which mostly produced works on family refusal of organ donation (21.1%). **Conclusion:** The results attained show that the international scientific production on family refusal has increased, and the United States is the country with the majority of works published. On the other hand, Latin America countries, such as Brazil, have produced few works on the subject (1.9%), evidencing the need to increase the scientific production in this field.

Descriptors: Organ Transplantation, Organ Donation, Family Refusal, Nursing.

REFERÊNCIAS

- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). In: <http://www.optn.org/about/transplantation/transplantprocess.asp>. (10/abril/2006)
- São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Sistema Estadual de Transplantes. In: Central de Transplantes: <http://www.saude.sp.gov.br>; 2006.
- Frutos MA, Blanca MJ, Rando B, Rosel J. Actitudes de las familias de donantes y no-donantes de órganos. *Rev Espanhola Transpl*. 1994;3:163-9.
- Fontana R, Almasia A. On accepting death: languages of access to organ sharing. *Transplant Proc*. 1996;28:392.
- Kerridge JH, Saul P, Lowe, McPhee J, Williams D. Death, dying and donation: organ transplantation and diagnosis of death. *J Med Ethics*. 2002;28 :89-94.
- Siminoff LA, Lawrence RH. Knowing patients' preferences about organ donation: does it make a difference? *J Trauma*. 2002;53:754-60.
- Roza BA. Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: intencionalidade de uma nova doação [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2005.
- Martinez JM, Martín A, López JS. La opinión pública y el trasplante de órganos. *Méd Clin. (Barc)* 1995;105:401-6.
- May T, Aluizio MP, Devita MA. Patients, families, and organ donation: who should decide? *Milbank Q*. 2000;48:232-336.
- Beaulieu D. Organ donation: family's right to make an informed choice. *J Neurosci Nurs*. 1999;31:37-42.
- West R, Burr G. Why families deny consent to organ donation. *Aust Crit Care*. 2002;15:27-32.
- Spital A, Erin CA. Concription of cadaveric organs for transplantation: let's at least talk about it. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:609-10.
- Associação Brasileira de Transplante de órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante (RBT). Ano XII, nº 2, janeiro/dezembro 2006.
- Massarollo MCKB, Kuregant P. Vivencial dos enfermeiros no programa de transplante de fígado de um hospital público. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2000;8:66-72.
- Barber K, Falvey S, Hamilton C, Collett D. Potential for organ donation in the united kingdom: audit of intensive care records. *BMJ*. 2006;332:1124-7.
- Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, at al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Engl J Méd*. 2003;349(7):667-74.
- Oliveira JC. Estudo bibliométrico das publicações de custos em enfermagem no período de 1966 a 2000. [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem da USP, 2001.
- Garcia VD. Por uma política de transplante no Brasil. São Paulo: Office; 2000.
- Padrão MB, Lima AAF, Moraes EL. Fatores que influenciam a recusa familiar que influenciam a recusa familiar no processo doação de órgãos e tecidos para transplante. *J Bras Transpl*. 2004;7(3)137-40.
- Lima, AAF. Sofrimento e contradição: o significado da morte, do morrer e da humanização para enfermeiros que trabalham no processo de doação de órgãos para transplante [dissertação]. São Paulo: Centro Universitário São Camilo, Curso de Bioética; 2006.
- Associação Brasileira de Transplante de órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante (RBT). Ano XI, n 2, janeiro/dezembro 2005.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Boletim Informativo. Janeiro/ Junho. 2005;1:14-15.
- Segre M. A questão ética e a saúde humana. São Paulo: Atheneu, 1ª ed. 2006.

EVEROLIMO E SEU PAPEL POTENCIAL NO TRANSPLANTE RENAL

The potential role of everolimus after kidney transplantation

Helio Tedesco-Silva Jr¹, Glaucia Prismich²

RESUMO

As taxas de sobrevida do enxerto ainda são baixas em longo prazo, pois o uso de alguns dos novos agentes imunossupressores, que muito contribuíram para a significativa diminuição das taxas de rejeição aguda, não impede o aparecimento e a evolução da disfunção crônica do enxerto. Com o objetivo de fazer uma revisão sobre o uso do everolimo na imunossupressão de pacientes receptores de transplante renal e seu potencial uso na prevenção da disfunção progressiva do enxerto, foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados PUBMED E LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) entre 1997 e 2007, e foram considerados artigos elegíveis aqueles que compararam o uso do everolimo com micofenolato de mofetila ou com azatioprina no tratamento imunossupressor de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, assim como artigos que discorriam sobre transplante renal e suas complicações e sobre o uso do everolimo. A disfunção crônica do enxerto, cuja prevalência comprovada por biópsia pode chegar a 94% em um ano, tem alguns fatores de risco como: episódios de rejeição aguda; infecção por citomegalovírus; nefrotoxicidade induzida pelo uso de inibidores da calcineurina; e comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia. O everolimo, um potente imunossupressor, que atua como inibidor do sinal de proliferação celular e tem uso potencial na prevenção da disfunção crônica do enxerto, quando associado à ciclosporina.

Descritores: Falência Renal Crônica; Imunossupressores; Transplante de Rim.

INTRODUÇÃO

Em 1965, foi realizado no Brasil o primeiro transplante renal com sucesso.¹ Hoje, cerca de 3.200 pacientes por ano são submetidos a transplante renal no Brasil.² Essa evolução só foi alcançada devido à melhora das técnicas cirúrgicas e ao advento de novos regimes de terapia imunossupressora. Atualmente, a sobrevida do paciente receptor de transplante renal é de 94% em um ano, 88% após três anos e mais de 79% após cinco anos; esses índices são devidos, em grande parte, ao aprimoramento da terapia imunossupressora.³ Entretanto, as taxas de sobrevida do enxerto ainda são baixas no longo prazo, pois o uso de alguns dos novos agentes imunossupressores, que muito contribuíram para a significativa diminuição da taxa de rejeição aguda, não impede o aparecimento e a evolução de disfunção crônica do enxerto, muitas vezes denominada “rejeição crônica”. Atualmente, a rejeição aguda não constitui uma causa freqüente de perda do enxerto, porém, contribui para a disfunção crônica do enxerto, principal causa de perda do enxerto renal.

Disfunção Crônica do Enxerto

A disfunção crônica do enxerto, cuja prevalência comprovada por biópsia pode chegar a 94% em um ano, tem como fatores de risco: episódios de rejeição aguda, infecção por citomegalovírus (CMV), nefrotoxicidade induzida pelo uso de inibidores da calcineurina e comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia.⁴

Instituições:

¹ Setor de Transplante Renal, Hospital do Rim Hipertensão/ UNIFESP

² Novartis Biociências S.A.

Correspondência:

Helio Tedesco-Silva, MD,
Rua Borges Lagoa, 960 - 11º andar
04038-002 - São Paulo, SP, Brasil
Tel.: 55 11 50878113
Fax: 55 11 50878145
Email: heliotedesco@hrim.com.br

Recebido em: 17.09.2006

Aceito em: 30.11.2006

A relação causal entre infecção pelo CMV e disfunção crônica do enxerto ainda não é bem estabelecida.⁵ A infecção por CMV está mais associada à rejeição aguda, já que aparece nos primeiros seis meses após o transplante.

Além de provocar lesões teciduais e doenças agudas causadas pela toxicidade do vírus,⁶ a infecção pelo CMV também determina um aumento do grau de imunossupressão e aumenta o risco de outras infecções oportunistas, como a infecção fúngica invasiva. Acredita-se que esta seja sua principal contribuição como causa da disfunção do enxerto.⁶

Os inibidores de calcineurina, como a ciclosporina (CsA) e o tacrolimo são medicamentos indispensáveis na terapia imunossupressora de paciente receptor de transplante renal, já que seu uso está associado a um aumento na sobrevida do enxerto e, conseqüentemente, na sobrevida do paciente.⁷ Porém, a nefrotoxicidade associada a esses medicamentos ainda é uma causa importante de perda do enxerto.⁷ A redução da dose a ser administrada a pacientes transplantados renais com evidência histológica de nefrotoxicidade tem sido adotada como alternativa eficaz na melhora da função renal.⁸ Outra forma de evitar a nefrotoxicidade dos inibidores de calcineurina é adicionar novas drogas aos tradicionais regimes imunossupressores, com o intuito de diminuir a dose dos inibidores de calcineurina, sem que ocorra, assim, um aumento do risco de rejeição aguda.

O everolimo, um potente imunossupressor que atua como inibidor do sinal de proliferação celular, tem potencial uso na prevenção da disfunção crônica progressiva do enxerto, quando associado à CsA, pois permite que as doses do inibidor de calcineurina sejam reduzidas com segurança, já que em associação, o everolimo e a CsA atuam de forma sinérgica.⁹⁻¹¹ O presente artigo faz uma revisão sobre o uso do everolimo na imunossupressão de pacientes receptores de transplante renal e seu potencial uso na prevenção da disfunção crônica progressiva do enxerto.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca inicial por artigos nas bases de dados PUBMED E LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) entre 1997 e 2007. Outros artigos relevantes foram identificados a partir da revisão das listas de referência dos artigos selecionados na busca inicial. Foram considerados artigos elegíveis aqueles que compararam o uso do everolimo com micofenolato de mofetila ou com azatioprina no tratamento imunossupressor de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, assim como artigos que discorriam sobre transplante renal e suas complicações, e sobre o uso do everolimo. Não foi feita restrição em relação ao idioma do artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Everolimo: Farmacocinética

O everolimo é uma droga semi-sintética, derivada da rapamicina (um macrolídeo produzido pelo *Streptomyces hygroscopicus*), que atua como inibidor do sinal de proliferação celular.¹² Administrado por via oral, o everolimo é rapidamente absorvido, atingindo uma concentração sérica máxima em uma a duas horas após sua administração e alcançando o estado de equilíbrio dentro de quatro dias.¹³⁻¹⁴ O everolimo, que é metabolizado por isoenzimas do citocromo P450,¹⁵ apresenta farmacocinética proporcional à dose, e a monitorização terapêutica de seu nível sanguíneo pode

otimizar sua eficácia e segurança. Estudos da fase III identificaram o nível sanguíneo mínimo eficaz do everolimo como sendo de três ng/ml.¹⁶ Além disso, dois estudos prospectivos que avaliaram a ação do everolimo nas doses de 1,5 e 3,0 mg/dia, associado a CsA e corticóide, e ao basiliximabe como terapia imunossupressora em pacientes receptores de transplante renal, num dos estudos, chegaram à conclusão de que quando o everolimo é mantido abaixo da concentração mínima de 3 ng/ml, a taxa de rejeição aguda comprovada por biópsia é significativamente maior, como demonstra a Figura 1.¹⁷

Figura 1: Incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia em 6 meses, de acordo com a concentração sérica de everolimo.¹⁷

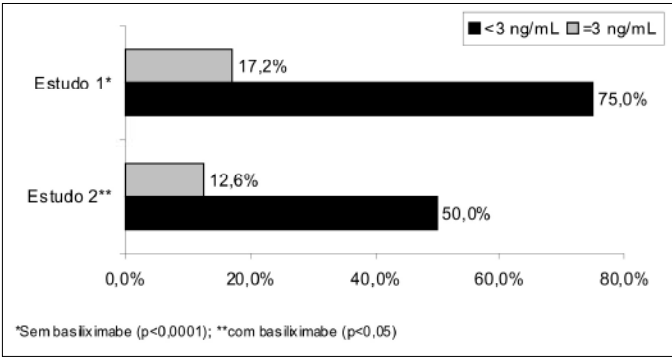


Tabela 1: Resultados de eficácia com 12 meses dos principais estudos com everolimo.²⁶⁻²⁸

12 meses	RACB	Perda do enxerto	Óbito
B201²⁷			
Everolimo 1,5mg/d	23,2%	4,6%	5,2%
Everolimo 3,0 mg/d	19,7%	10,6%	4,0%
B251²⁶			
Everolimo 1,5mg/d	19,2%	8,8%	3,1%
Everolimo 3,0 mg/d	22,2%	4,1%	3,6%
MMF	24,0%	5,1%	2,0%
RAD2306³¹			
Everolimo 1,5mg/d	25,9%	5,4%	0,9%
Everolimo 3,0 mg/d	19,2%	3,2%	4,8%
RAD2307³¹			
Everolimo 1,5mg/d	13,7%	1,7%	0
Everolimo 3,0 mg/d	15,8%	5,0%	1,4%

Efeito Imunossupressor do Everolimo

O everolimo inibe a ação da enzima fosfatidilinositol-3-quinase e, conseqüentemente, a proliferação celular das seguintes células: linfócitos B, linfócitos T, fibroblastos e músculo liso vascular. Essa inibição é devida ao efeito bloqueador do everolimo sobre

Tabela 2: Resultados da função renal com 12 meses dos principais estudos com everolimo.²⁶⁻²⁸

12 meses	Creatinina sérica média (µmol/L)	Clearance de creatinina média (ml/min)
B201²⁷		
Everolimo 1,5mg/d	175	52
Everolimo 3,0 mg/d	216	47
B251²⁶		
Everolimo 1,5mg/d	150	58
Everolimo 3,0 mg/d	159	52
MMF	133	69
RAD2306³¹		
Everolimo 1,5mg/d	131	65
Everolimo 3,0 mg/d	130	63
RAD2307³¹		
Everolimo 1,5mg/d	129	64
Everolimo 3,0 mg/d	128	64

a transdução dos sinais gerados pelas interleucinas (IL) 2 e IL-15 em células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas.¹⁸ O everolimo possui, portanto, um mecanismo imunossupressor totalmente diferente dos inibidores de calcineurina, já que estes últimos promovem diretamente a inativação dos linfócitos T. Acredita-se que a associação de diferentes mecanismos de ação resulte na ação sinérgica dos dois medicamentos, como demonstraram estudos pré-clínicos realizados em modelos animais.^{10,18} Baseados nestes achados, alguns autores afirmam que o everolimo permite a diminuição da exposição à CsA sem aumentar o risco de rejeição, o que reduz potencialmente os eventos adversos, como a nefrotoxicidade induzida pelos inibidores da calcineurina, fator determinante na disfunção crônica do enxerto.^{5,11,19}

Efeitos Antiproliferativos

A disfunção crônica do enxerto é frequentemente caracterizada pela proliferação das células do músculo liso da camada íntima dos vasos do enxerto e por aterosclerose. Estudos experimentais indicam que ao inibir a ação de imunomediadores inflamatórios e a proliferação de fibroblastos e de células musculares lisas vasculares, o everolimo previne o remodelamento vascular, evitando assim o espessamento da camada íntima dos vasos do enxerto.^{11,20}

Eventos Adversos

Os inibidores do sinal de proliferação celular têm como um dos principais eventos adversos a hiperlipidemia, caracterizada pelo aumento do nível sérico de colesterol e triglicérides, que afeta entre 30% e 50% dos pacientes tratados.²¹ Um estudo experimental conduzido em camundongos, com o intuito de investigar a hiperlipidemia induzida pelo everolimo, demonstrou

que o medicamento pode alterar a homeostase lipídica celular nos macrófagos peritoneais de camundongos, quando administrado em uma concentração próxima à dose terapêutica (0,01 µM), o que resulta no aumento da esterificação e do efluxo do colesterol, assim como na redução da biossíntese dos triglicérides.² Em geral, recomenda-se o tratamento da dislipidemia com uma combinação de estatinas para reduzir o colesterol sérico, e fibratos para reduzir os triglicérides séricos, bem como a adoção de um estilo de vida saudável.²¹ Estudos experimentais recentes têm demonstrado que a associação das estatinas ao tratamento com o everolimo pode trazer ainda mais benefícios.

Demonstrou-se que o uso combinado de everolimo e fluvastatina resultou numa ação anti-proliferativa 8,4 vezes maior nas células musculares lisas da camada íntima da aorta de camundongos, quando comparado com o uso isolado do everolimo.²²

Dois estudos prospectivos randomizados foram conduzidos em aproximadamente 490 pacientes submetidos a transplante renal com o objetivo de avaliar a terapia com everolimo nas doses de 1,5 ou 3,0 mg/dia, CsA em dose reduzida e corticosteróides. Em um desses estudos, o tratamento também incluiu basiliximabe. Os estudos mostraram que a maioria dos pacientes apresentou algum evento adverso relacionado a esses regimes terapêuticos. O evento adverso de maior incidência foi infecção em cerca de 50% a 60% dos pacientes, sendo a infecção do trato urinário a mais comum em 20% a 30% dos casos.¹⁷ Com relação à toxicidade hematológica, a anemia microcítica foi encontrada em cerca de 20% dos pacientes que receberam everolimo; porém, a incidência de anemia é praticamente igual, quando comparados os inibidores de proliferação celular com o micofenolato de mofetila.^{17,23} Nesses estudos randomizados, a anemia foi tratada conforme sua gravidade. Na maioria dos casos em que foi necessário tratamento, a dose do everolimo foi reduzida. Em casos mais graves, além de reduzir a dose de everolimo, os investigadores optaram pela introdução de eritropoietina. Em um único caso isolado, o everolimo foi descontinuado devido a importante trombocitopenia.¹⁷

Linfocite também foi um evento adverso comumente relatado nos estudos realizados com everolimo. Nos estudos randomizados, a incidência de linfocite foi de 6,4% a 15,2%, sendo que as incidências mais altas foram encontradas nos grupos de pacientes que receberam everolimo em doses menores (1,5 mg/dia).¹⁷

A linfocite é uma complicação não raramente encontrada em pacientes submetidos a transplantes renais, principalmente nas primeiras semanas após o transplante; entretanto, nos estudos que envolvem o uso de inibidores de proliferação celular, como o everolimo e o sirolimo, essa incidência tem sido um pouco maior que o esperado.^{21,24,25} Na grande maioria dos casos relatados, a linfocite se resolveu espontaneamente ou foi facilmente abordada através da drenagem e instilação de solução iodada. Houve relato de um único caso no qual foi necessária abordagem cirúrgica laparoscópica.²⁵ Em nenhum dos estudos foi necessária diminuição da dose ou a descontinuação do medicamento devido à linfocite.^{21,24,25} O único evento adverso relatado por mais de dois pacientes e que levou à descontinuação do everolimo foi a artralgia.¹⁷

Eficácia Clínica do Everolimo

Os estudos prospectivos randomizados que avaliaram a combinação de everolimo nas doses de 1,5 ou 3 mg/dia, corticóide e CsA em

dose reduzida, associada ou não a basiliximabe demonstraram que é possível obter uma imunossupressão adequada, desde que a dose sérica de everolimo seja adequadamente monitorada (Figura 1).¹⁷ O everolimo, quando mantido em nível sanguíneo maior que 3 ng/ml, permitiu que o paciente fosse exposto a uma menor dose de CsA, havendo assim diminuição da potencial nefrotoxicidade causada pela droga, sem que houvesse aumento da taxa de rejeição aguda do enxerto ou prejuízo da função renal. Mais de 50% dos pacientes mantiveram o nível de creatinina sérica menor ou igual a 1,5 mg/dL nos primeiros seis meses pós-transplante, o que determina um bom prognóstico em relação à sobrevida do enxerto em longo prazo.

Menos de 15% dos pacientes apresentaram nível sérico de creatinina superior a 2,1 mg/dL, que está associado a uma baixa taxa de sobrevida do enxerto.¹⁷ Estudos demonstraram que o everolimo é tão eficaz quanto o micofenolato de mofetila na prevenção da rejeição aguda, sem haver piora da função renal.^{17,26,27}

Os principais resultados de eficácia com 12 meses estão resumidos na tabela 1.²⁶⁻²⁸

Os resultados da função renal com 12 meses encontram-se na tabela 2.²⁶⁻²⁸

A incidência de falha de eficácia (rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, óbito ou perda de seguimento) com 36 meses em dois estudos multicêntricos randomizados comparando duas doses diferentes de everolimo (1,5mg/d e 3,0mg/d) e doses reduzidas de ciclosporina com ou sem indução com basiliximabe foi: 31% e 32% no estudo sem indução, e 25% e 26%, no estudo com indução, para as doses de 1,5 mg/d e 3,0 mg/d, respectivamente (p=NS).^{29,30}

Em relação à incidência de infecção por CMV, um estudo randomizado da fase III envolvendo 600 pacientes submetidos a transplante cardíaco e que receberam everolimo ou azatioprina como terapia imunossupressora associados à CsA em dose plena constatou que houve menor taxa de infecção por CMV no grupo que recebeu everolimo (7,7% versus 21,5%; p<0,001).³¹ Além disso, nesse mesmo estudo foi constatado que pacientes que receberam everolimo apresentaram espessamento da camada íntima dos

vasos do enxerto significativamente menor que pacientes que receberam azatioprina, e, conseqüentemente, a incidência de vasculopatia do enxerto foi menor no grupo que recebeu everolimo (37,5% versus 52,8%; p=0,045).³¹ Outro estudo prospectivo e randomizado conduzido em 588 pacientes submetidos a transplante renal comparando o everolimo nas doses de 1,5 e 3 mg/dia, com micofenolato de mofetila na dose de 2 g/dia constatou que houve menor incidência de infecções virais particularmente por CMV nos grupos que receberam everolimo.²⁷

Do ponto de vista fármaco-econômico, os estudos que compararam o uso do everolimo nas doses de 1,5 e 3 mg/dia ao uso de azatioprina em pacientes que receberam transplante cardíaco e ao uso de micofenolato de mofetila em pacientes que receberam transplante renal demonstraram que não houve incremento dos custos totais do tratamento imunossupressor.^{32,33}

CONCLUSÃO

Com base nos dados acima mencionados, pode-se concluir que o everolimo é um medicamento eficaz na prevenção da rejeição aguda em pacientes transplantados renais, quando comparado aos medicamentos atualmente usados, entre eles o micofenolato de mofetila e a azatioprina. O everolimo permite que os pacientes sejam expostos a menor dose de CsA, sem que haja redução da eficácia da imunossupressão, diminuindo assim a chance de uma potencial nefrotoxicidade. Além disso, tem sido relatada menor incidência de infecção por CMV em pacientes que receberam everolimo, bem como uma importante ação do everolimo na prevenção da vasculopatia do enxerto, já que sob seu efeito, ocorre menor espessamento da camada íntima dos vasos. Desta maneira, acredita-se que o everolimo poderia determinar uma menor incidência da disfunção progressiva do enxerto, principal causa de perda do enxerto, já que ele diminui a incidência dos principais fatores envolvidos em sua gênese (vasculopatia, rejeição aguda e infecção por CMV).³⁴

Porém, como o everolimo ainda é uma droga nova, são necessários mais estudos de longo prazo para que se possa avaliar de forma adequada seus benefícios na prevenção da disfunção progressiva do enxerto.

ABSTRACT

The long-term graft survival rates are still relatively low. The use of some novel immunosuppressant, which played a significant role in reducing the risk of acute rejection, does not prevent the development and progression of chronic allograft dysfunction. The aim of this article is to provide a review on the use of everolimus as immunosuppressive therapy for kidney transplant recipients, and on its potential role in preventing chronic allograft nephropathy.

Articles published on Pubmed and Lilacs between 1997 and 2007, were considered for this review and were eligible those comparing the use of everolimus versus mycophenolate mofetil or azathioprine in transplant recipients and also articles that focused renal transplant complications.

Chronic allograft nephropathy, whose biopsy proven prevalence may be as high as 94% in the first post-transplantation year has some risk factors such as: episodes of acute rejection; cytomegalovirus infection; nephrotoxicity induced by calcineurin inhibitors and comorbidities, such as diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. Everolimus, a potent immunosuppressant that works as an inhibitor of cellular proliferation has a potential efficacy in preventing chronic allograft dysfunction, when combined with cyclosporine.

Keywords: Kidney Failure, Chronic; Immunosuppressive Agents; Kidney Transplantation

REFERÊNCIAS

- Salomão A. Atualização em Transplante Renal. *J Bras Nephrol.* 2000;22:244-8
- ABTO (Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos), 2006. Disponível em <http://www.abto.org.br>. (Acesso em 20/10/2006)
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342:605-12
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349:2326-33
- Johnson RW. The clinical impact of nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplantation.* 2000;69(12 Suppl):S14-7
- Tong CY, Bakran A, Peiris JS, Muir P, Herrington CS. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation.* 2002;74:576-8
- Ponticelli C. Clinical experience with everolimus (Certican): a summary. *Transplantation.* 2005;79(9 Suppl):S93-4
- Pilmor HL, Dittmer ID. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reduction in dose results in marked improvement in renal function in patients with coexisting chronic allograft nephropathy. *Clin Transplant.* 2002;16:191-5
- Johnson S, Qi S, Xu D, Jolicœur M, Liu D, Barama A, et al. Synergistic effects of RAD and Neoral in inhibition of host-vs.-graft and graft-vs.-host immune responses in rat small-bowel transplantation. *Microsurgery.* 2003;23:476-82
- Schuurman HJ, Ringers J, Schuler W, Slingerland W, Jonker M. Oral efficacy of the macrolide immunosuppressant SDZ RAD and of cyclosporine microemulsion in cynomolgus monkey kidney allotransplantation. *Transplantation.* 2000;69:737-42
- Neumayer HH. Introducing everolimus (Certican) in organ transplantation: an overview of preclinical and early clinical developments. *Transplantation.* 2005;79(9 Suppl):S72-5
- Formica RN Jr, Lorber KM, Friedman AL, Bia MJ, Lakkis F, Smith JD, et al. The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2 Suppl):495S-9S
- Kovarik JM, Kahan BD, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Rouilly M, et al. Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence on cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:48-56
- Kovarik JM, Noe A, Berthier S, McMahon L, Langholff WK, Marion AS, et al. Pharmacokinetics of an everolimus-cyclosporine immunosuppressive regimen over the first 6 months after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:606-13
- Kirchner GI, Winkler M, Mueller L, Vidal C, Jacobsen W, Franzke A, et al. Pharmacokinetics of SDZ RAD and cyclosporin including their metabolites in seven kidney graft patients after the first dose of SDZ RAD. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:449-54
- Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J, Mayer HW, Kovarik J, Li Y, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. *Clin Transplant.* 2005;19:145-52
- Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant.* 2004;4:626-35
- Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation.* 1997;64:36-42
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Transplantation.* 2000;70:1098-100
- Cole OJ, Shehata M, Rigg KM. Effect of SDZ RAD on transplant arteriosclerosis in the rat aortic model. *Transplant Proc.* 1998;30:2200-3
- Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation. In: *Nephrol Dial Transplant.* 2006;iii18-23
- Ferri N, Granata A, Pirola C, Pfister PJ, Dorent R, Corsini A. In vitro enhanced antiproliferative activity of everolimus by fluvastatin on arterial smooth muscle cells. *International Symposium on Atherosclerosis, Rome, Italy, June 18-22, 2006.*
- Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet.* 2000;356:194-202
- Pascual J, Marcen R, Ortuno J. Clinical experience with everolimus (Certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation* 2005;79(9 Suppl):S80-4
- Eris J. Clinical experience with everolimus (Certican) in young renal transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79(9 Suppl):S89-92
- Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhannas E, Mendez R, Rajagopalan PR, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation.* 2005;80:244-52
- Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2005;5:2521-30
- Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2007;20:27-36
- Tedesco-Silva H, Pascual J, Magee J, Civati G, Alves Filho G, Garcia V, et al. 36 months analysis on efficacy and safety of 2 doses of everolimus combined with reduced dose neoral® in de novo kidney transplant recipients. *World Transplant Congress 2006 Poster Abstracts.* *Am J Transplant.* 2006; 6 (s2), 473-1061 Abstract# 1281
- Whelchel J, Vitko S, Leone J, Eris J, Campbell S, Boubigott B, et al. 36 month result showing excellent graft function in de novo kidney transplant recipients treated with certican®, simulect® and reduced neoral® exposure. *World Transplant Congress 2006 Oral Abstracts* *Am J Transplant.* 2006; 6 (s2), 65-472 Abstract# 695
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaepler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003;349:847-58
- Radeva JI, Reed SD, Kaló Z, Kauf TL, Cantu E 3rd, Cretin N, et al. Economic evaluation of everolimus vs. azathioprine at one year after de novo heart transplantation. *Clin Transplant.* 2005;19:122-9
- Holmes M, Chilcott J, Walters S, Whitby S, Akehurst R. Economic evaluation of everolimus versus mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine and prednisolone in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2004;17:182-7
- Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3015-26.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMAGEM PARA O TRANSPLANTE RENAL: RELATO DE CASO

Nursing diagnosis for kidney transplantation: case report

Maria Conceição da Costa Proença¹, Miriam de Abreu Almeida², Fernanda Schnath³, Débora Hexsel Gonçalves^{1,2}

RESUMO

Objetivo: A doença renal crônica é multicausal, progressiva e com elevada morbidade e letalidade, controlável, porém, incurável. Todavia, pode ser tratável de várias maneiras, como: tratamento conservador, diálise e transplante renal, que é o tratamento mais efetivo. A sistematização da assistência de enfermagem no Hospital de Clínicas de Porto Alegre segue o referencial das Necessidades Humanas Básicas e consiste nas etapas: coleta de dados (anamnese e exame físico), diagnóstico de enfermagem, prescrição e evolução de enfermagem. Diagnóstico de enfermagem é o julgamento clínico das respostas do indivíduo aos processos vitais ou aos problemas de saúde atuais ou potenciais, que fornece a base para a seleção das intervenções de enfermagem. O presente relato de caso busca relatar as etapas da sistematização da assistência de enfermagem, com ênfase nos diagnósticos de enfermagem obtidos nas fases pré e pós-operatória da cirurgia de transplante renal. Trata-se de um relato de caso sobre um paciente com doença renal crônica submetido a transplante renal com doador vivo. Os dados foram coletados a partir da anamnese, exame físico, evolução de enfermagem e exames laboratoriais, resultando na elaboração dos seguintes diagnósticos de enfermagem, segundo a metodologia da NANDA: Risco para Controle Ineficaz do Regime Terapêutico, Risco para Infecção, Integridade Tissular Prejudicada, Volume de Líquidos Excessivo, Proteção Ineficaz e Dor Aguda; e cuidados de enfermagem.

Descritores: Enfermagem, Diagnóstico de Enfermagem, Transplante Renal, Processos de Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é multicausal (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, glomerulonefrites, doença renal cística, nefrite intersticial, neuropatia obstrutiva, doenças vasculares do colágeno, doenças hereditárias e congênitas, desconhecida e outras), progressiva e com elevada morbidade e letalidade, controlável, mas incurável.^{1,2}

Contudo, pode ser tratável de várias maneiras, como: tratamento conservador, que se dá através do uso de medicamentos, dieta, controle da pressão arterial, controle da glicemia e outros; diálise, que é um processo através do qual a composição de solutos de uma solução (sangue) é alterada pela exposição dessa solução a uma segunda (dialisato ou banho de diálise) através de uma membrana semipermeável.^{1,2}

Porém, o tratamento mais efetivo para o paciente portador de insuficiência renal crônica é o transplante renal, que consiste em um procedimento cirúrgico no qual um rim normal de um doador é colocado no paciente (receptor) com doença renal crônica terminal. Atualmente, é possível a realização de transplante renal com doador falecido ou doador vivo relacionado. Conforme os aspectos legais, no transplante renal com doador vivo é permitida a doação de parente de até 4º grau que seja maior de idade, que se manifeste espontaneamente, tendo compatibilidade sanguínea e imunológica com o receptor.³

A cirurgia do transplante renal é considerada de médio porte, sendo realizada mediante anestesia geral, em que o rim doado é colocado na fossa ilíaca direita ou esquerda.³

Autores:

¹ Transplante Renal e Pancreático do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

² Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Serviço de Enfermagem Médico Cirúrgica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Instituições:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, RS, Brasil

Correspondência:

Maria Conceição da Costa Proença

Rua Dona Laura 60 apto. 302

90430-090 - Bairro Rio Branco - Porto Alegre - RS

Tels: 55 51 32229741 / 99711462 / 21018885

Email: mproenca@hcupa.ufrgs.br

Recebido em: 03.09.2006

Aceito em: 19.12.2006

A Sistematização da Assistência de Enfermagem no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) segue o referencial das Necessidades Humanas Básicas (NHB) e consiste nas seguintes etapas: coleta de dados, realizada através da anamnese e exame físico; diagnóstico de enfermagem (DE); prescrição e evolução de enfermagem. Tais etapas constam na descrição deste relato de caso.⁴⁻⁶

Na operacionalização do processo de enfermagem, pode-se realizar a adaptação da Taxonomia I Revisada dos Diagnósticos de Enfermagem, proposto pela NANDA⁵, visto que o diagnóstico proposto por Horta consiste na identificação das Necessidades Humanas Básicas afetadas, e determinação pelo enfermeiro do grau de dependência do paciente para o atendimento dessas necessidades.⁷

Diagnóstico de enfermagem conceitua-se como o julgamento clínico das respostas do indivíduo, da família ou da comunidade aos processos vitais ou aos problemas de saúde atuais ou potenciais, que fornece a base para a seleção das intervenções de enfermagem, para atingir resultados pelos quais o enfermeiro é responsável.⁸

A estrutura do diagnóstico de enfermagem compreende três componentes: o problema de saúde, os fatores etiológicos ou relacionados e as características definidoras (ou os grupos de sinais e sintomas). O problema é o estado de saúde relacionado, manifestado pelo indivíduo, família ou comunidade, que engloba variáveis bio-psico-sócio-espirituais. Os fatores etiológicos ou relacionados podem ser comportamentos do paciente e/ou elementos do ambiente, que são a base para intervenções para resolver o problema.

As características definidoras são dados objetivos e subjetivos, sinais e sintomas que indicam a presença do diagnóstico de enfermagem.⁸

Os estudos de caso, as análises e os comentários associados são recursos utilizados para aprender sobre as complexidades do diagnóstico das respostas humanas, assim como as estratégias de pensamento para lidar com essas complexidades.⁹ Uma vez identificada a área do problema e o caso ou casos a serem estudados, o pesquisador deve desenvolver a coleta de dados através de questionários, entrevistas, planos de observações, planos de avaliação, medidas psicológicas, ou até associar várias dessas técnicas. Realizada a coleta de dados, torna-se necessário analisar ou interpretar os mesmos. Alguns estudos de caso exigem intervenções e acompanhamento das consequências das intervenções no indivíduo.¹⁰

Os DE podem ser reais ou de risco. O diagnóstico real descreve um estado de saúde que foi validado pela(o) enfermeira(o), devido à presença de determinadas características definidoras e possui três partes: definição, características definidoras e fator relacionado. Os diagnósticos de risco descrevem a vulnerabilidade de um determinado indivíduo ou grupo desenvolver determinados problemas de saúde e consiste de duas partes: definição e fatores de risco.⁴

O presente artigo tem por objetivo apresentar um estudo de caso de um paciente portador de Doença Renal Crônica (DRC) submetido a transplante renal, com ênfase na avaliação dos diagnósticos de enfermagem, colaborando para uma assistência de enfermagem eficiente e atualização do sistema informatizado.

MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso sobre um paciente com DRC submetido a transplante renal de doador vivo. Os dados foram coletados a partir dos registros no prontuário no intervalo de tempo entre os períodos pré e o pós-operatório (de 15 de setembro

de 2006 a 17 de novembro de 2006). As informações relevantes constavam na anamnese, exame físico, evolução de enfermagem e exames laboratoriais.

A análise dos dados permitiu a elaboração dos DE reais e de risco, aplicáveis para paciente submetido a transplante renal. O direito à privacidade fica assegurado, uma vez que os dados coletados foram trabalhados sem a identificação do sujeito, preservando-se o anonimato e assegurando-se o caráter confidencial das informações e a utilização das mesmas somente para fins deste estudo.¹¹ Os autores apresentaram o termo de consentimento, que foi assinado pelo paciente.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 26 anos, cor morena, casado, natural e procedente de Porto Alegre, grupo sanguíneo B positivo, nega transfusões de sangue e alergias. Relata história de drogadição e etilismo no passado, apresentando como patologias prévias: Hipertensão Arterial Sistêmica, Doença Renal Crônica terminal por infecção do trato urinário de repetição e encontra-se em programa de hemodiálise há dez meses no HCPA. Exames laboratoriais pré-cirurgia: creatinina: 10,5 mg/dl, uréia: 147 mg/dl, potássio: 4,7 mEq/L, glicose: 82 mg/dl, colesterol total: 129 mg/dl, triglicerídeos: 185 mg/dl, hematócrito 35,02%, hemoglobina 12,5%, HCV: negativo, HbsAg: negativo, HIV: negativo, toxoplasmose: negativo, VDRL: negativo e imunofluorescência para chagas: positivo.

No segundo dia pós-operatório, referiu dor no local da cirurgia ao movimentar-se e dúvidas sobre o procedimento cirúrgico que foi realizado e acompanhamento após alta hospitalar. Apresentava-se lúcido, orientado e com mucosas descoradas. Pouco comunicativo, com faces de dor, hidratado, alimentando-se bem. Pressão arterial: 160/100 mmHg e demais sinais vitais estáveis. Foi mantido acesso venoso periférico em membro superior esquerdo com soro fisiológico 0,9%, fistula arterio-venosa em membro superior direito com pulso e frêmito adequados. Peso ideal: 73,5 kg e peso atual: 78,2 kg. Ferida operatória em fossa ilíaca direita com curativo limpo. Sonda vesical de demora, drenando urina clara com volume 2950 ml em 24hs. Membros inferiores perfundidos e com discreto edema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os Diagnósticos de Enfermagem são julgamentos clínicos sobre as respostas do indivíduo, da família ou da comunidade aos problemas de saúde / processos de vida vigentes ou potenciais. Os DE proporcionam a base para a escolha de intervenções de enfermagem que visam a obtenção de resultados pelos quais a enfermeira é responsável.⁵ Foram levantados neste estudo dois diagnósticos de risco e quatro reais, classificados conforme a teoria das Necessidades Humanas Básicas de Horta⁶ e Taxonomia de NANDA⁵. As intervenções de enfermagem são descritas com base no sistema informatizado do HCPA, Manual de Orientações⁴ e NIC12.

Diagnóstico de Enfermagem de Risco:

Risco para Controle Ineficaz do Regime Terapêutico relacionado a déficit de conhecimento, história de drogadição e alcoolismo. O DE Risco para Controle Ineficaz do Regime Terapêutico, com base no referencial teórico das Necessidades Humanas Básicas (NHB) pertence ao Grupo de Necessidades Psicobiológicas, sendo que a necessidade alterada é a Educação para Saúde/Terapêutica

e tem como definição: estado em que o indivíduo está em risco de apresentar dificuldades para integrar o programa de tratamento à vida diária.^{5,13}

As intervenções de enfermagem prescritas foram: orientar para autocuidado, fornecer manual de orientações; explicar com clareza os aspectos do tratamento pós-transplante; monitorar aderência ao tratamento; orientar o paciente sobre os riscos do uso do álcool e drogas; obter um vínculo de confiança para que o paciente relate sua história de uso de álcool e drogas; atentar para comportamentos do paciente que possam indicar uso de álcool e drogas; incentivar o apoio da família para com o paciente; orientações de saúde: evitar prática de esportes agressivos que possam lesionar o enxerto, evitar tomar sol entre 10h e 15h e usar protetor solar com fator de proteção igual ou maior a 30, proibição do fumo (seus efeitos são potencializados pelos medicamentos), procurar manter atividade física regular, evitar alimentos ricos em sal, açúcares e gorduras e bebidas alcoólicas e orientar sobre a frequência de consultas ambulatoriais para controle.^{4,12}

Destacamos outras intervenções de enfermagem, que orientamos para o DE Risco para Controle Ineficaz do Regime Terapêutico relacionado à complexidade do tratamento medicamentoso: orientar o paciente sobre a indicação, ação, dosagem, via de administração, horários, cuidados, armazenamento, interações e efeitos adversos de cada medicamento; avaliar a capacidade do paciente para auto-administrar os medicamentos; informar ao paciente o nome genérico de cada medicamento; informar ao paciente sobre as consequências de não tomar as medicações; orientar o paciente sobre sinais e sintomas de dosagem excessiva/reduzida da medicação; auxiliar o paciente a elaborar uma programação escrita sobre os medicamentos.^{4,12}

Risco para infecção relacionado a procedimento invasivo, sorologia para Chagas positivo e trauma mecânico. O DE Risco para infecção, com base no referencial teórico das NHB, pertence ao Grupo de Necessidades Psicobiológicas, sendo que a necessidade alterada é a Segurança Física/Meio Ambiente e tem como definição: estado em que o indivíduo apresenta risco de ser invadido por organismos.^{4,5}

As intervenções de enfermagem prescritas foram: observar sinais de infecção em ferida operatória; monitorar sinais vitais; orientar o paciente e a família sobre a técnica adequada de lavagem das mãos; orientar sobre higiene do ambiente; assegurar técnica adequada de cuidado com a ferida operatória; monitorar sinais sugestivos de infecção decorrente da doença de Chagas; manter curativos limpos; realizar troca de acessos venosos periféricos e curativos conforme orientação do controle de infecção; orientar paciente para que evite lugares fechados e aglomerados; ensinar o paciente sobre sinais e sintomas de infecção; ensinar o paciente e a família maneiras de evitar infecções e sobre o controle de imunizações/vacinas (orientar o paciente a não receber vacinas com vírus vivo atenuado e realizar ensino sobre sexualidade (uso de preservativos)).^{4,12}

Diagnósticos de Enfermagem Reais:

Volume excessivo de líquidos relacionado a mecanismos reguladores comprometidos, evidenciado por ganho de peso em curto período, alterações de pressão arterial e discreto edema de membros inferiores. O DE volume excessivo de líquidos, com base no referencial teórico das NHB pertence ao Grupo de Necessidades Psicobiológicas, sendo que a necessidade alterada é a hidratação e

tem como definição: estado em que o indivíduo apresenta retenção aumentada de líquidos isotônicos.^{4,5}

As intervenções de enfermagem prescritas foram: reforçar a importância da restrição de líquidos e sal; pesar o paciente diariamente; monitorar indicadores de sobrecarga (por exemplo: edema, ascite, distensão da veia do pescoço); realizar e registrar balanço hídrico (monitorar a ingesta e a eliminação); monitorar os sinais vitais; monitorar os níveis séricos e de osmolaridade urinária; avaliar a localização e a extensão do edema (se presente); administrar agentes farmacológicos para aumentar o débito urinário (quando adequado).^{4,12}

Integridade tissular prejudicada relacionado à alteração vascular, evidenciado pela presença de fistula arterio-venosa e circulação alterada. O Diagnóstico de Enfermagem Integridade Tissular Prejudicada, com base no referencial teórico das NHB pertence ao Grupo de Necessidades Psicobiológicas, sendo que a necessidade alterada é a Integridade Física e tem como definição: estado em que o indivíduo apresenta dano em mucosas, córnea, pele ou tecidos subcutâneos.^{4,5}

As intervenções de enfermagem prescritas foram: monitorar diariamente o funcionamento da fistula AV através da palpação do frêmito, preservar membro com FAV (não realizar punções venosas periféricas, evitar deitar sobre o membro, dobrá-lo ou carregar peso e evitar medir a pressão arterial), ensinar o paciente a automonitorar sinais e sintomas indicativos da necessidade de tratamento médico (por exemplo: febre, sangramento, fistula coagulada, tromboflebite e pulsação irregular).^{4,12}

Proteção ineficaz relacionada à terapia imunossupressora evidenciada por anemia e deficiência na imunidade. O Diagnóstico de Enfermagem Proteção Ineficaz, com base no referencial teórico das NHB, pertence ao Grupo de Necessidades Psicobiológicas, sendo que a necessidade alterada é a segurança física/meio ambiente e tem como definição: estado em que o indivíduo apresenta diminuição na capacidade de defender-se de causas externas ou internas, por doença ou lesão.^{4,5}

As intervenções de enfermagem prescritas foram: verificar os sinais vitais diariamente; observar sinais de infecção; ensinar ao paciente e à família maneiras de evitar infecções: evitar contato com pessoas com doenças transmissíveis, evitar contato direto com animais domésticos, lavar bem frutas e verduras, usar água filtrada ou fervida, adequada higiene da pele e ambiente e ensinar sobre sinais e sintomas de infecção.^{4,12}

Dor aguda relacionada a procedimento cirúrgico, evidenciada por relato verbal de dor em ferida operatória, expressão facial. Fator relacionado a procedimento cirúrgico. O Diagnóstico de Enfermagem Dor Aguda, com base no referencial teórico das NHB pertence ao Grupo de Necessidades Psicobiológicas, sendo que a necessidade alterada é a percepção dos órgãos dos sentidos e tem como definição: estado em que o indivíduo apresenta e relata sensação desconfortável, durante seis meses ou menos.^{4,13}

As intervenções de enfermagem prescritas foram: solicitar para que o paciente comunique presença de dor; avaliar a eficácia da analgesia; observar indicadores não-verbais de desconforto (especialmente em pacientes incapazes de se comunicar com eficiência); determinar o impacto da experiência de dor sobre a qualidade de vida (por exemplo: sono, apetite, atividade); ensinar ao paciente o uso de técnicas não-farmacológicas para alívio/controle da dor.¹²

Neste estudo de caso, os diagnósticos: Risco para Infecção e Risco

para Controle Ineficaz para o Regime Terapêutico, são descritos na literatura como DE prioritários.¹³

Os demais DE, embora não estejam descritos na literatura como específicos para este tipo de tratamento foram estabelecidos, pois contemplam as características definidoras e fatores relacionados apresentados pelo paciente do estudo, sendo possível com estes DE estabelecer as intervenções de enfermagem necessárias ao paciente submetido a transplante renal.

CONCLUSÕES

A elaboração deste estudo possibilitou-nos exercitar o pensamento crítico, analisar e discutir as impressões diagnósticas com a equipe de enfermeiras(os), aprofundando o conhecimento sobre a temática. Destacamos como limitação do estudo, o registro insuficiente

de dados, o que possibilitaria a elaboração de outros DE ou de diagnósticos mais acurados.

Elaboramos dois Diagnósticos de Enfermagem de Risco: Risco para Controle Ineficaz do Regime Terapêutico e Risco para Infecção, e quatro Diagnósticos Reais de Enfermagem: Proteção Ineficaz, Volume de Líquidos Excessivo, Integridade Tissular Prejudicada e Dor Aguda, e selecionamos as intervenções de enfermagem.

As intervenções de enfermagem relacionadas aos DE selecionados foram baseadas nas atividades de classificação de NIC, no sistema de informação eletrônico da prescrição de enfermagem do HCPA e no Manual de Orientações.

Trabalhar com a Sistematização da Assistência de Enfermagem possibilita a individualização do cuidado, além de valorizar a prática profissional do enfermeiro.

ABSTRACT

Purposes: The chronic kidney disease is multicausal, progressive and presenting high morbidity and lethality. It is controllable, although incurable. It may be, however, treatable in several ways, such as: conservative treatment, dialysis and kidney transplant, which is the most effective treatment. Systematization of the nursing assistance at Clinical Hospital of Porto Alegre is the benchmark of the Basic Human Needs, and consisted of the following steps: data collection (medical history and physical examination), nursing diagnosis, prescription and nursing evolution. The nursing diagnosis is a clinical trial on individual responses to vital processes or to current or potential health problems, providing the basis for the selection of the nursing interventions. The present case report describes the steps of the nursing assistance systematization, emphasizing the nursing diagnosis attained in the pre and postoperative phases of the kidney transplant surgery. This is a case report of a patient with chronic kidney disease who undergone kidney transplant from living donor. Data were collected from the anamnesis, physical examination, laboratory results, nursing evolution, resulting in the elaboration of the following nursing diagnostics, according to the NANDA methodology: Risk for Inefficacious Control of the Therapeutically Regimen, Risk for Infection, Harmed Tissue Integrity, Liquids Overload, Inefficacious Protection, and Acute Pain; and nursing cares.

Keywords: Nursing, Nursing Diagnosis, Kidney Transplantation, Nursing Process.

REFERÊNCIAS

1. Riella MC, Pecoits-Filho R. Insuficiência renal crônica: fisiopatologia da uremia. In: Riella MC, Rouch AJ, Carvalho ABD, Barbieri A, Seguro AC, Magaldi AJB et al. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003. p. 661-90.
2. Thomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, Barros E. Doença renal crônica. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS, Ribeiro AR, Vicari A et al. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda; 2006. p. 381-404.
3. Proença MC, Ribeiro A, Tessari A, Vicari A, Morsch C, Veronese FJ et al. O transplante renal. In: MC, Ribeiro A, Tessari A, Vicari A, Morsch C, Veronese FJ et al. *Transplante renal: orientações para pacientes e familiares*. Porto Alegre: Gráfica HCPA; 2005. p. 6-7.
4. Benedet SA, Bub MBC. O diagnóstico e o processo de enfermagem. Necessidades humanas básicas e diagnósticos de enfermagem. In: Benedet SA, Bub MBC. *Manual de diagnóstico de enfermagem: uma abordagem baseada na teoria das necessidades humanas e na classificação diagnóstica da NANDA*. Florianópolis: Bernúncia Editora; 2001. p. 34-196.
5. North American Nursing Diagnosis Association. Diagnósticos de enfermagem da NANDA com definições, características definidoras ou fatores de risco e fatores relacionados. In: *Diagnósticos de enfermagem da NANDA: definições e classificação* 2005-2006. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 17-247.
6. Horta WDA. Necessidades humanas básicas. In: Horta WDA. *Processo de enfermagem*. São Paulo: EPU; 1979. p. 38-41.
7. Bocchi SCM, Meneguim S, Santi RCD. Sistematização da assistência de enfermagem a paciente com luxação de coluna cervical: estudo de caso. *Rev.latino-am.enfermagem*. 1996;4(2):113-29.
8. Lopes MVDO, Araújo TLD, Rodrigues DP. A relação entre os modos adaptativos de Roy e a taxonomia de diagnósticos de enfermagem da NANDA. *Rev.latino-am.enfermagem*. 1999;7(4):97-104.
9. Lunney M. A precisão no diagnóstico das respostas humanas: a necessidade do pensamento crítico. In: Lunney M. *Pensamento crítico e diagnóstico de enfermagem: estudos de caso e análises*. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 39-51.
10. Bocchi SCM, Pessuto J, Dell'Aqua MCQD. Modelo operacional do estudo de caso como estratégia de ensino na disciplina de enfermagem médico-cirúrgica: avaliação dos alunos. *Rev.latino-am.enfermagem*. 1996;4(3):99-116.
11. Magalhães AMMD, Matzenbacher BCM, Pacheco CRM. Diagnósticos de enfermagem de paciente submetido a transplante de medula óssea alogênico: estudo de caso. *Rev Gaúcha Enferm*. 2005;26(1):67-75.
12. McCloskey JC, Bulechek GM. A classificação. In: McCloskey JC, Bulechek GM. *Classificação das intervenções de enfermagem (NIC)*. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 163-874.
13. Carpenito LJ. Diagnósticos de enfermagem. In: Carpenito LJ. *Manual de diagnósticos de enfermagem*. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 43-404.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

ARTIGOS ORIGINAIS

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

ARTIGOS DE REVISÃO

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

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

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

CARTAS AO EDITOR

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

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

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

OPINIÃO TÉCNICA

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

PRÓS E CONTRAS

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

IMAGEM EM TRANSPLANTE

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

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

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

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

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

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

Requisitos técnicos

- 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 sequência: 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)
- Permissão à ABTO para reprodução do material;
- Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico, contendo assinatura de todos os autores.
- 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:

- Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- Nome completo de cada autor, com o seu grau acadêmico e afiliação institucional;
- Nome do departamento e instituição aos quais o trabalho deve ser atribuído;
- Nome, endereço completo, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência;
- 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.113-20.

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 1st World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

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

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

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

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

TABELAS, FIGURAS, LEGENDAS E ABREVIATURAS

Tabelas

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

Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações)

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

Legendas

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

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

ENVIO DO MANUSCRITO

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

ou

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