

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 10, Número 2, Abr - Jun 2007



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.10, n.2, p. 697-740, abr/jun 2007

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. Soullillou (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 Ianhez

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

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.10, n.2, p.697-740, abr/jun 2007

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

Lotto 1480-1556, Lorenzo, Venedig, Italy Mystic marriage of Saint Catherine, with the donor Niccolo Bonghi, detail.

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/Fax: (11) 3283 1753 / 3262 3353 / 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 2800 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	703
------------------------	------------

ARTIGOS ORIGINAIS

O transplante sob a óptica de um jornal diário.....	703
--	------------

Priscila Pavani, Wilma Aparecida Nunes, Cristiane Aparecida Melicardi

TH1/TH2 pattern of renal tissues in acute and chronic animal models treated with mesenchymal stem cells	708
--	------------

Patricia Semedo, Carolina Gardini Palasio, Cassiano Donizetti Oliveira, Carla Quarim Feitoza, Giselle Martins Gonçalves, Pamella Mei Wang, Marcos Antonio Cenedeze, Vicente de Paula Teixeira, Marlene Antônia dos Reis, Alvaro Pacheco-Silva, Niels Olsen Saraiva Câmara

Incidência de sorologia positiva para citomegalovírus em doadores de tecido cutâneo do banco de tecidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	717
---	------------

Jader Joel Machado Junqueira, Aline Estefanes Eras, Eugênio F. Pólo, Marisa Roma Herson, Vera Aparecida dos Santos

Resultados da comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplante (CIHDOOT) do Hospital Cristo Redentor de Porto Alegre	721
---	------------

Sue Helen Barreto Marques, Paula de Cézaro, Danieli Cerri Soares, Nára Selaimen Gaertner de Azeredo

ARTIGO DE REVISÃO

O impacto do transplante pediátrico na família: revisão da literatura	725
--	------------

Ana Márcia Chiaradia Mendes, Maria Clara Cassuli Matheus, Regina Szyllit Bousso

PONTO DE VISTA

Mais educação, mais doações de órgãos	730
--	------------

Taise Ribeiro Moraes, Maricelma Ribeiro Moraes, Wulfo Magalhães Diógenes

RELATO DE CASO

Doença linfoproliferativa pós-transplante tratada com Rituximab e Sirolimus: Relato de Caso	732
--	------------

Marcus Vinícius de Pádua Netto, Henrique Vieira de Lima, Ana Paula de Souza Borges, Eduardo Moreira dos Santos, Emerson Nunes Costa, Luiz Cláudio Pádua Netto

NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	736
----------------------------------	------------

EDITORIAL

O Brasil em sintonia com a Terapia Regenerativa

Ninguém duvida que a imprensa seja um fator determinante para influenciar o sucesso ou fracasso dos programas de transplantes em um país. O Brasil viveu períodos onde as doações oscilaram entre a euforia do aumento do número e a deprimente queda observada com notícias, reais ou sensacionalistas, de comércio e tráfico de órgãos. Como quantificar essa frequência do tema “transplantes” nas notícias de um jornal importante do país? Essa é a resposta que Pavani e cols buscam no artigo “O transplante sob a óptica de um jornal diário”. Os autores analisaram notícias sobre transplantes veiculadas por importante jornal brasileiro durante um período de 10 anos. Como era de se esperar, felizmente o maior número de reportagens foi observado no período cujo programa de transplantes ganhou novo fôlego e demonstra que o sucesso do programa está ligado ao maior número de notícias. Faltou apenas classificar as notícias como positivas ou negativas para o transplante. Mendes e cols revisam o impacto causado nas famílias de crianças receptoras de transplantes. Baseada na revisão, destacam a nova visão obtida com a Enfermagem da Família e recomendam o desenvolvimento de estudos qualitativos que enfoquem a natureza e a dinâmica dessas interações familiares.

Outro aspecto organizacional dos transplantes é abordado por Marques e cols quando estudaram o impacto das captações de órgãos causado pela criação da Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT). Novamente a estruturação racional de métodos efetivos de busca

beneficia os transplantes: os autores relatam aumento de três vezes no número de captações no período de 2005 a 2007. Nessa mesma linha de “Mais educação, mais doações de órgãos”, Moraes e cols defendem a necessidade de educar indivíduos, buscando aumentar o número de captação de órgãos.

Junqueira e cols avaliaram a importância da sorologia para citomegalovírus (CMV) em Bancos de Tecidos. Em um período de 5 anos os autores detectaram 91% de positividade para IgG. Os autores não pesquisaram IgM em 42% dos casos positivos e esse fato chama atenção para que o SUS contemple esses exames e outros mais refinados, como a antígenemia para CMV, na rotina dos transplantes. Pádua Netto e cols nos mostram uma complicação frequente, e crescente após o transplante, o aparecimento de neoplasias pós-transplante, mais especificamente um caso de Doença Linfoproliferativa. Embora a medicação dada, o Rituximab, não esteja incluída nas drogas autorizadas pelo governo para uso em transplantes, os autores demonstraram a viabilidade e necessidade de utilizá-la e conseguiram excelente resultado após 2 anos de seguimento. O paciente agradece.

Finalmente a Terapia Regenerativa sai dos laboratórios brasileiros e começa aparecer sob a forma de publicações, como no excelente trabalho de Smedo e cols. Ênfase tem sido dada para o potencial terapêutico das células tronco como a tentativa de reposição das células doentes ou não funcionais. Essa estratégia está sendo aplicada para o tratamento de

várias doenças humanas, incluindo câncer, doenças neurológicas, lesões da medula espinhal, diabetes e doenças cardíacas. A terapia celular com células tronco (CT), pelo seu potencial de tratamento das doenças crônicas, pode ser uma estratégia promissora para reparação do tecido renal lesado ou retardar a progressão da IRC. Entretanto, existem dúvidas sobre a quantidade e tipos celulares, o método e local ideais para implantação das CT e o papel por elas desempenhado no tecido renal. Semedo e cols tentam responder algumas questões cruciais desse tema utilizando a terapia com células mesenquimais, administradas em modelos de isquemia e reperfusão, para insuficiência renal aguda e de redução de massa renal, para insuficiência renal crônica.

No modelo de insuficiência renal aguda, os autores constataram melhora na função renal associada à redução na expressão do mRNA das interleucinas IL10, IL-6 e TNF e aumento dos níveis de IL-4 no tecido renal. No modelo de insuficiência renal crônica, apesar de não haver melhora da função renal, os autores detectaram aumento de IL-4 na presença de expressão aumentada de mRNA de IL-1beta. É possível que o balanço equilibrado entre citocinas tipo Th1 e Th2 tenha sido insuficiente (ou suficiente) para impedir a formação de fibrose e melhora da função renal. Recentemente, estudo semelhante realizado em

nosso laboratório, embora sem explorar os intrincados mecanismos estudados por Semedo e cols, conseguiu demonstrar que células mononucleares derivadas da medula óssea foram mais eficientes em retardar a progressão da doença renal crônica do que células mesenquimais.

Os mecanismos envolvidos na reparação tecidual são extremamente complexos e os modelos com tipos diversos de células-tronco são bastante diversificados, dificultando a comparação de resultados e adicionando mais questões intrigantes no processo de investigação desses mecanismos. As pesquisas com células tronco abrem novas perspectivas e estimulam a continuidade desses estudos. Através delas poderemos chegar ao entendimento correto de como essas células agem, reparando ou alterando tecidos cronicamente lesados, e abrir perspectivas para que, no futuro, doenças hoje incuráveis possam ser tratadas com a terapia regenerativa. Sem dúvida, o trabalho de Semedo e cols é pioneiro em desvendar os mistérios da medicina regenerativa e serve de estímulo para outros pesquisadores investirem esforços nesse assunto.

Heloisa Caldas e Mario Abbud Filho

Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental
FAMERP – S. José do Rio Preto



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.10, n.2, p. 697-740, abr/jun 2007

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. Soullou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins
T. B. Strom (Boston-USA)

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

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

Diretorias Anteriores

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

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



ISSN 1678-3387

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.10, n.2, p.697-740, abr/jun 2007

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

Gainsborough 1727-1788, Thomas, Sudbury Suffolk, England The Linley Sisters, Mrs. Sheridan and Mrs.

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/Fax: (11) 3283 1753 / 3262 3353 / 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 2800 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	702
------------------------	------------

ARTIGOS ORIGINAIS

O transplante sob a óptica de um jornal diário.....	704
--	------------

Priscila Pavani, Wilma Aparecida Nunes, Cristiane Aparecida Melicardi

TH1/TH2 pattern of renal tissues in acute and chronic animal models treated with mesenchymal stem cells	709
--	------------

Patricia Semedo, Carolina Gardini Palasio, Cassiano Donizetti Oliveira, Carla Quarim Feitoza, Giselle Martins Gonçalves, Pamella Mei Wang, Marcos Antonio Cenedeze, Vicente de Paula Teixeira, Marlene Antônia dos Reis, Alvaro Pacheco-Silva, Niels Olsen Saraiva Câmara

Incidência de sorologia positiva para citomegalovírus em doadores de tecido cutâneo do banco de tecidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	717
---	------------

Jader Joel Machado Junqueira, Aline Estefanes Eras, Eugênio F. Pólo, Marisa Roma Herson, Vera Aparecida dos Santos

Resultados da comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplante (CIHDOTT) do Hospital Cristo Redentor de Porto Alegre	722
---	------------

Sue Helen Barreto Marques, Paula de Cézar, Danieli Cerri Soares, Nára Selaimen Gaertner de Azeredo

ARTIGO DE REVISÃO

O impacto do transplante pediátrico na família: revisão da literatura	726
--	------------

Ana Márcia Chiaradia Mendes, Maria Clara Cassuli Matheus, Regina Szyllit Bousso

PONTO DE VISTA

Mais educação, mais doações de órgãos.....	731
---	------------

Taise Ribeiro Moraes, Maricelma Ribeiro Moraes, Wulfo Magalhães Diógenes

RELATO DE CASO

Doença linfoproliferativa pós-transplante tratada com Rituximab e Sirolimus: Relato de Caso	733
--	------------

Marcus Vinicius de Pádua Netto, Henrique Vieira de Lima, Ana Paula de Souza Borges, Eduardo Moreira dos Santos, Êmerson Nunes Costa, Luiz Cláudio Pádua Netto

NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	737
----------------------------------	------------

**EDITORIAL**

O Brasil em sintonia com a Terapia Regenerativa

Ninguém duvida que a imprensa seja um fator determinante para influenciar o sucesso ou fracasso dos programas de transplantes em um país. O Brasil viveu períodos onde as doações oscilaram entre a euforia do aumento do número e a deprimente queda observada com notícias, reais ou sensacionalistas, de comércio e tráfico de órgãos. Como quantificar essa frequência do tema “transplantes” nas notícias de um jornal importante do país? Essa é a resposta que Pavani e cols buscam no artigo “O transplante sob a óptica de um jornal diário”. Os autores analisaram notícias sobre transplantes veiculadas por importante jornal brasileiro durante um período de 10 anos. Como era de se esperar, felizmente o maior número de reportagens foi observado no período cujo programa de transplantes ganhou novo fôlego e demonstra que o sucesso do programa está ligado ao maior número de notícias. Faltou apenas classificar as notícias como positivas ou negativas para o transplante. Mendes e cols revisam o impacto causado nas famílias de crianças receptoras de transplantes. Baseada na revisão, destacam a nova visão obtida com a Enfermagem da Família e recomendam o desenvolvimento de estudos qualitativos que enfoquem a natureza e a dinâmica dessas interações familiares.

Outro aspecto organizacional dos transplantes é abordado por Marques e cols quando estudaram o impacto das captações de órgãos causado pela criação da Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT). Novamente a estruturação racional de métodos efetivos de busca

beneficia os transplantes: os autores relatam aumento de três vezes no número de captações no período de 2005 a 2007. Nessa mesma linha de “Mais educação, mais doações de órgãos”, Morais e cols defendem a necessidade de educar indivíduos, buscando aumentar o número de captação de órgãos.

Junqueira e cols avaliaram a importância da sorologia para citomegalovirus (CMV) em Bancos de Tecidos. Em um período de 5 anos os autores detectaram 91% de positividade para IgG. Os autores não pesquisaram IgM em 42% dos casos positivos e esse fato chama atenção para que o SUS contemple esses exames e outros mais refinados, como a antigenemia para CMV, na rotina dos transplantes. Pádua Netto e cols nos mostram uma complicação frequente, e crescente após o transplante, o aparecimento de neoplasias pós-transplante, mais especificamente um caso de Doença Linfoproliferativa. Embora a medicação dada, o Rituximab, não esteja incluída nas drogas autorizadas pelo governo para uso em transplantes, os autores demonstraram a viabilidade e necessidade de utilizá-la e conseguiram excelente resultado após 2 anos de seguimento. O paciente agradece.

Finalmente a Terapia Regenerativa sai dos laboratórios brasileiros e começa aparecer sob a forma de publicações, como no excelente trabalho de Smedo e cols. Ênfase tem sido dada para o potencial terapêutico das células tronco como a tentativa de reposição das células doentes ou não funcionais. Essa estratégia está sendo aplicada para o tratamento de





várias doenças humanas, incluindo câncer, doenças neurológicas, lesões da medula espinhal, diabetes e doenças cardíacas. A terapia celular com células tronco (CT), pelo seu potencial de tratamento das doenças crônicas, pode ser uma estratégia promissora para reparação do tecido renal lesado ou retardar a progressão da IRC. Entretanto, existem dúvidas sobre a quantidade e tipos celulares, o método e local ideais para implantação das CT e o papel por elas desempenhado no tecido renal. Semedo e cols tentam responder algumas questões cruciais desse tema utilizando a terapia com células mesenquimais, administradas em modelos de isquemia e reperfusão, para insuficiência renal aguda e de redução de massa renal, para insuficiência renal crônica.

No modelo de insuficiência renal aguda, os autores constataram melhora na função renal associada à redução na expressão do mRNA das interleucinas IL10, IL-6 e TNF e aumento dos níveis de IL-4 no tecido renal. No modelo de insuficiência renal crônica, apesar de não haver melhora da função renal, os autores detectaram aumento de IL-4 na presença de expressão aumentada de mRNA de IL-1beta. É possível que o balanço equilibrado entre citocinas tipo Th1 e Th2 tenha sido insuficiente (ou suficiente) para impedir a formação de fibrose e melhora da função renal. Recentemente, estudo semelhante realizado em

nosso laboratório, embora sem explorar os intrincados mecanismos estudados por Semedo e cols, conseguiu demonstrar que células mononucleares derivadas da medula óssea foram mais eficientes em retardar a progressão da doença renal crônica do que células mesenquimais.

Os mecanismos envolvidos na reparação tecidual são extremamente complexos e os modelos com tipos diversos de células-tronco são bastante diversificados, dificultando a comparação de resultados e adicionando mais questões intrigantes no processo de investigação desses mecanismos. As pesquisas com células tronco abrem novas perspectivas e estimulam a continuidade desses estudos. Através delas poderemos chegar ao entendimento correto de como essas células agem, reparando ou alterando tecidos cronicamente lesados, e abrir perspectivas para que, no futuro, doenças hoje incuráveis possam ser tratadas com a terapia regenerativa. Sem dúvida, o trabalho de Semedo e cols é pioneiro em desvendar os mistérios da medicina regenerativa e serve de estímulo para outros pesquisadores investirem esforços nesse assunto.

Heloisa Caldas e Mario Abbud Filho

Laboratório de Imunologia e Transplante Experimental
FAMERP – S. José do Rio Preto



O TRANSPLANTE SOB A ÓPTICA DE UM JORNAL DIÁRIO

Transplantation reported by a newspaper

Priscila Pavani, Wilma Aparecida Nunes, Cristiane Aparecida Melicardi

RESUMO:

O transplante de órgãos como terapêutica tem se beneficiado de avanços científicos e proporcionado melhor qualidade de vida para o receptor, reduzindo as complicações do doador e atingindo um grau de eficiência com taxa de mortalidade nula ou quase nula. É uma modalidade de tratamento inovadora e bastante divulgada, que envolve aspectos éticos, morais, religiosos, culturais e legais, que constituem algumas barreiras para sua prática efetiva. **Objetivo:** verificar o conteúdo das informações que são veiculadas pelo jornal “Folha de São Paulo” abordando o tema “transplante”. **Método:** Pesquisa documental, retrospectiva, através da publicação, utilizando como termo de busca a palavra “transplante”. O período analisado foi de 1994 a 2005. **Resultados:** Foram selecionadas 2134 reportagens do jornal. O editorial com maior número de reportagens foi “Cotidiano” e os aspectos mais divulgados foram aqueles referentes às descobertas, fila única e legislação, evidenciando a clara preocupação com o texto da lei, aperfeiçoada ao longo dos anos. **Conclusões:** Nas reportagens, são revelados os dilemas de um sistema de saúde sobrecarregado pela demanda, com grandes dificuldades para organizar-se internamente para atender as necessidades da população de um país com dimensões continentais, onde emergem ilhas de excelência, mas fica à margem grande parte dos potenciais beneficiados pela terapêutica. Visível também é o impacto dos meios de comunicação sobre os valores de um povo ainda carente de formação e informação necessários para assumir sua cidadania e reivindicar seus direitos, atingido por uma avalanche de contradições que emergem com essa nova tecnologia de tratamento.

Descritores: Transplante, Artigo de Jornal, Doação de órgão, Sistemas de Saúde, Terapêutica

INTRODUÇÃO:

John Hunter em 1778 utilizou pela primeira vez o termo “transplante”, quando descreveu suas experiências com enxertos de ovários e testículos em animais desconhecidos. A grande contribuição técnica para os transplantes surgiu no Século XIV, quando Carrel e Guthrie desenvolveram a técnica de sutura de vasos sanguíneos. Nesse mesmo século, Ullmann removeu o rim de um cachorro e o manteve funcionando por vários dias no corpo de outro cachorro. Em 1909, Unger transplantou um rim de macaco para uma criança que sofria de insuficiência renal aguda. Mas foi Guthrie quem fez uma descoberta crucial: através de suas experiências com transplantes renais, observou que os órgãos morriam após um tempo; sugeriu que a causa de tal fenômeno poderia estar relacionada à resposta imunológica.¹ As primeiras tentativas de transplante remontam ao Século XVIII, quando ele se limitava à transfusão de sangue mal sucedida, inicialmente, devido à falta de conhecimento da compatibilidade sanguínea; outro aspecto relevante é o fato desse tipo de procedimento ser menos afetado por questões legais e filosóficas, como acontece com o transplante de órgãos sólidos como rim, pulmão, fígado e outros.²

Os avanços da tecnologia, a instituição de cuidados adequados e o conceito de morte definido por critérios neurológicos (conhecimento da morte do cérebro) passaram a ser fatores necessários para determinar a morte, que deixou de ser conceituada como a cessação da circulação e da respiração. Os dispositivos, como a ventilação mecânica e o suporte hemodinâmico permitem

Instituição:

Faculdade de Enfermagem - Centro de Ciências da Vida - Pontifícia Universidade Católica de Campinas - São Paulo - SP.

Correspondência:

Priscila Pavani
Rua Holanda, 174 - Jardim Celani
CEP: 133326-150 - Salto - SP
Tel: 11 9921-0399
E-mail: priscila.pavani@gmail.com

Recebido em: 27.06.2007

Aceito em: 27.07.2007

JBT J Bras Transpl. 2007; 10:704-708





manter o funcionamento do sistema cardiorrespiratório, e tal fato torna necessário determinar critérios para diagnosticar a morte cerebral, de maneira que essa constatação não seja realizada de maneira empírica e acriteriosa.³

A definição de morte encefálica está amparada em uma série de avaliações que colocam em evidência um aspecto fundamental da clínica, qual seja o fato do procedimento ser útil para o diagnóstico ou prognóstico do paciente; independentemente desta definição, trata-se de uma metodologia segura, e os conhecimentos disponíveis são suficientes para caracterizar um doador de órgãos.⁴

Ajustar os conceitos, a legislação, procedimentos enriquecidos com novas descobertas e condutas no âmbito dos profissionais de saúde tem sido um desafio, mas tal desafio toma proporções incalculáveis quando o foco da questão é a divulgação da informação para a população em geral. Estudo recente constata o significativo desconhecimento do tema entre universitários e infere que, se nos espaços onde os processos de divulgação da informação são amplamente utilizados a situação é precária, para a população a desinformação é muito maior. Para sanar o problema, os autores sugerem campanhas utilizando os meios de comunicação.⁵

Existem diversas formas de comunicação, entre elas a escrita, e uma das expressões mais populares de comunicação escrita é o jornal. Esse tipo de veículo de informação foi introduzido no país por Hipólito José da Costa Pereira, considerado também fundador do jornalismo brasileiro, por sua atuação como editor do mensário *Correio Braziliense* (1808-1822). Tratava-se de publicação de cunho político, que abriu espaço para a informação de natureza científica, com o primeiro número datado de 1 de junho de 1808.⁶

O Jornal pode ser definido como processo de transmissão de informações, através de veículos de difusão coletiva, com características específicas de atualidade; afinal, o jornal vive do cotidiano, do presente, da periodicidade; é o enunciado da notícia contemporânea, instrumento do público, ao alcance de todos, que poderá ser usado por qualquer pessoa para a recepção de informações. Existem funções básicas para o jornal, que compreendem as vertentes política, educativa, econômica e social, além do entretenimento.⁷

O interesse jornalístico pelo informe científico é recente. A primeira edição do primeiro jornal americano chamado *Public Occurrences*, editado por Benjamin Harris, datada de 25 de setembro de 1960, compilou os itens para informar os colonos de *Massachusetts* sobre o que estava acontecendo e para abafar vários informes falsos, maliciosamente espalhados entre eles. A publicação divulgava temas de saúde pública e medicina. Considerando-se o especial interesse das pessoas, principalmente em relação à sua própria saúde, foi fácil para os repórteres científicos reconhecerem que o noticiário sobre problemas de saúde e medicina garantia uma atração especial para a maioria dos leitores.⁸

Com o aumento crescente do interesse da população por assuntos relacionados às descobertas científicas e avanços tecnológicos, os jornais, revistas e televisão vislumbraram nesses temas um importante foco para atingir o público e passaram a elaborar e divulgar mais reportagens nessa área, com uma linguagem adaptada e veiculada para pessoas leigas. Se antes as notícias, reportagens e entrevistas relacionadas à ciência e tecnologia, eram discutidas em salas fechadas ou em conferências, com a democratização da informação e o interesse manifesto na sociedade, os cientistas dispuseram-se a divulgar suas descobertas, permitindo assim que

ouvintes pudessem formular suas próprias opiniões sobre assuntos muitas vezes polêmicos.⁹

O transplante de órgão é uma modalidade terapêutica inovadora, que vem despertando cada vez mais o interesse público. Trata-se de procedimentos que estão sendo aperfeiçoados com novas pesquisas e descobertas, que redimensionam as condutas e demandam atualização na legislação, pois atingem valores alicerçados no âmago da sociedade. Essa forma de tratamento evidencia uma grande conquista da ciência a serviço do homem, porque tem sido um recurso utilizado para a manutenção imediata da vida; é uma técnica que se revela, cada vez mais, como um instrumento precioso da prática médica e da preservação da vida humana. Entretanto, o transplante pode provocar reações contraditórias, como o fascínio pela cura, mas também inquietação. O seu êxtase decorre da perspectiva de vida que ele proporciona às pessoas ameaçadas pela falência de um órgão ou tecido. A inquietação ocorre porque a transferência com maior frequência de elementos (órgão ou tecido) obtidos a partir de indivíduo morto proporciona o confronto com a imagem do que seja a própria morte ou vida. Outro sentimento que aflora com frequência é a angústia daqueles que esperam por um órgão, conscientes de que sua vida pode se perder durante a espera.¹⁰

Trata-se de um procedimento que poderá ampliar seus benefícios se a população contribuir. Mas, qual é a informação que chega ao povo? Em face dessa realidade, o objetivo desse estudo foi verificar o conteúdo das informações veiculadas pelo jornal “Folha de S. Paulo” abordando o tema “transplante”.

OBJETIVOS

Verificar o conteúdo das informações veiculadas pelo jornal “Folha de S. Paulo” abordando o tema “transplante”. Identificar quais os assuntos de maior incidência nas matérias publicadas e os editoriais escolhidos para publicação.

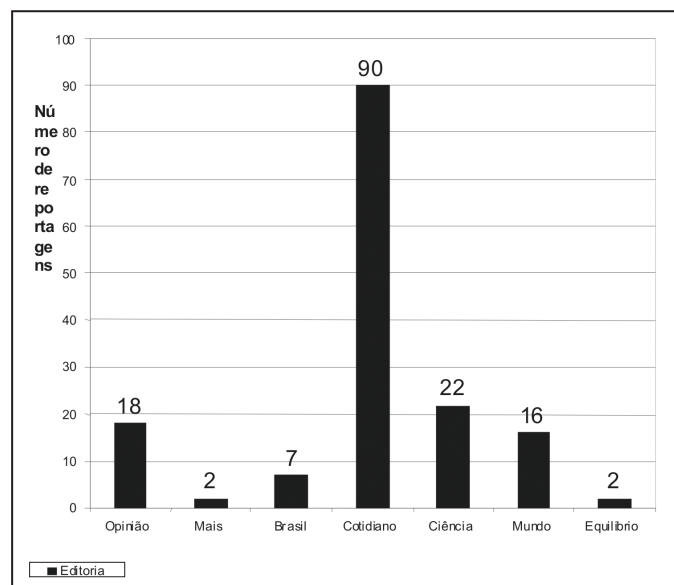
MÉTODOS

Este é um estudo documental, descritivo, retrospectivo e com coleta de dados de fonte primária (jornal Folha de S. Paulo). O acesso às informações foi via *on-line*, no site: www.uol.folhadesaopaulo.com.br utilizando o termo de busca “transplante”. Foram identificadas 2134 reportagens contendo o termo “transplante”, publicadas entre 1994 a 2005. Destas, foram selecionados 157 artigos versando sobre temas diretamente vinculados ao transplante em humanos. Os artigos foram impressos e arquivados de acordo com o conteúdo das reportagens, para posterior análise.

RESULTADOS

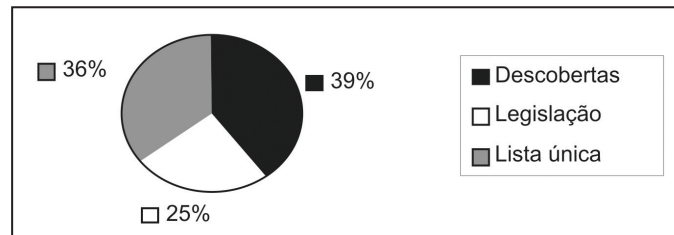
As reportagens selecionadas foram distribuídas de acordo com os editoriais. Observa-se, no gráfico 1 como se destaca o editorial *Cotidiano* (antes chamado de *Cidades*), que teve início em 17 de fevereiro de 1991, no qual as reportagens são elaboradas para prover informação para o público leigo. Houve significativo aumento do número de reportagens na década de noventa, e o tema legislação teve destaque substancial nos meios de comunicação. Tal fato justifica a conformação do gráfico 2, mostrando que o número de reportagens sobre transplantes está bastante elevado nos anos de 1997 e 1998.

Gráfico 1: Distribuição de reportagens selecionadas no Jornal Folha de S. Paulo contendo o termo “transplante” de acordo com o editorial, Campinas – SP, 2006.



Fonte: Jornal Folha de S. Paulo

Gráfico 2: Distribuição das reportagens selecionadas no jornal Folha de S. Paulo contendo o termo “transplante” de acordo com o tema, Campinas – SP, 2006.



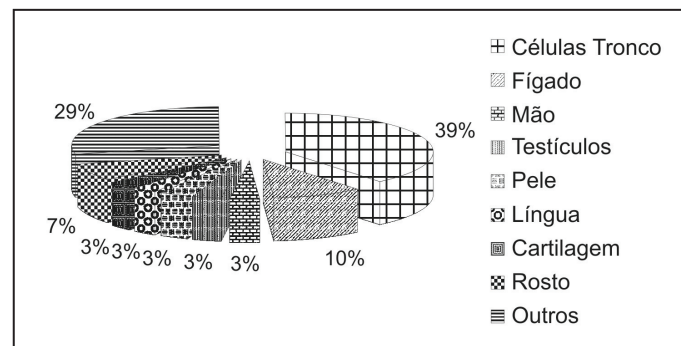
Fonte: Jornal Folha de S. Paulo

Notícias que apresentam novas tecnologias, inovações e aperfeiçoamento da técnica foram catalogadas no grupo das descobertas, juntamente com a lista única – sistema montado no país para organizar os serviços de captação e distribuição de órgãos, visando atender prioritariamente pacientes mais suscetíveis – são os temas predominantes nas reportagens publicadas no editorial *Cotidiano*, conforme demonstra o gráfico 3. Dos textos agrupados no item “Descobertas”, foram selecionados 29 artigos, cujo foco tem sido o transplante de célula-tronco (graf. 4).

As leis que regulamentam a política de doação de órgãos e tecidos no país têm sofrido, nos últimos 30 anos, uma série de alterações que culminaram não apenas em uma mudança conceitual, mas, sobretudo, definiram as responsabilidades do Estado e dos envolvidos no processo de doação/transplante.

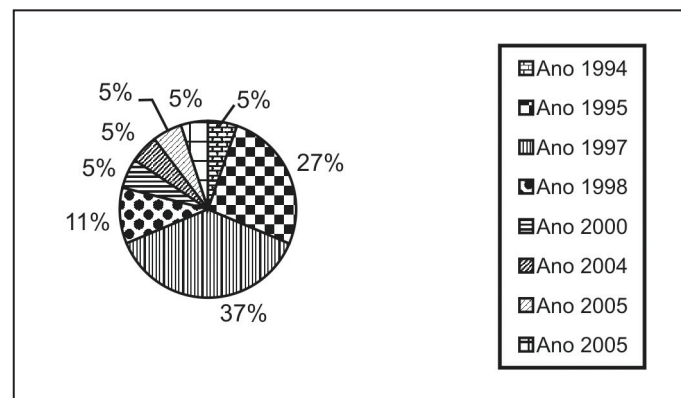
Outro tema veiculado pelo jornal foi denominado “Lista única de espera” para transplantes. Neste item, foram catalogadas 26 reportagens referentes ao assunto “Lista única, captação e distribuição de órgãos”.

Gráfico 3: Distribuição das reportagens do Jornal Folha de S. Paulo inseridas no assunto “descobertas”, Campinas – SP, 2006.



Fonte: Jornal Folha de S. Paulo

Gráfico 4: Distribuição das reportagens selecionadas no Jornal Folha de S. Paulo sobre “legislação” de acordo com o ano de publicação, Campinas – SP, 2006.



Fonte: Jornal Folha de S. Paulo

DISCUSSÃO

No editorial *Cotidiano* as notícias têm como objetivo a popularização das informações, com narrativas claras, utilizando palavras usuais, com um texto composto para fácil entendimento, ou seja, recorrendo a uma linguagem corriqueira e mais assimilável para retratar os fatos, neste caso, que tratam de transplantes, e passam a ser do interesse da população em geral. O jornal é um produto construído a cada dia, sua agilidade e eficiência ao informar são fundamentais para assegurar a atualidade e credibilidade do próprio jornal; com isso, os leitores, que são os clientes potenciais, buscam essas informações escritas de maneira informal, concisa e de mais fácil compreensão.¹¹ O editorial *Ciência* reforça o fascínio e a credibilidade do leitor pelas descobertas no campo da saúde, do funcionamento do corpo, da cura das doenças e do prolongamento da vida.¹²

A votação, no Congresso Nacional, de quatro de fevereiro em 1997, do texto de lei 434/1997, que tratava de doação de órgãos, foi motivo de extenso questionamento na mídia. De acordo com aquela lei, passou a ser considerado doador todo aquele que, em vida, não houvesse manifestado vontade em contrário.¹³

A predominância do tema transplante de células-tronco é consequência de uma onda de pesquisas que colocaram esse material biológico (células indiferenciadas que possuem capacidade de se diferenciar e



de se tornar altamente especializadas) como um dos mais fascinantes avanços da medicina na virada do Século XX. O uso de células-tronco é uma modalidade terapêutica muito promissora e estudos demonstram resultados encorajadores, principalmente para doenças que acometem a medula óssea, como a leucemia. Através da melhor compreensão no uso de células-tronco, tem sido possível intervir em estados patológicos que antes eram considerados irreversíveis.¹⁴

A segunda modalidade de transplante mais citada nos textos é o transplante de fígado intervivos. O transplante hepático intervivos é uma técnica adotada em crianças. A escassez de doadores cadavéricos estimulou a realização de transplante hepático intervivos inicialmente em crianças e posteriormente em adultos; no entanto a espera por um fígado entre adultos também é bastante longa, motivo pelo qual a indicação de transplante intervivos está aumentando. No Brasil, o número de transplantes hepáticos intervivos aumentou de seis em 1997 para 177 em 2003.¹⁵

A primeira lei brasileira sobre doação e transplante de órgãos data de 1968, quando da definição dos critérios clínicos do diagnóstico de morte encefálica. Durante quase 30 anos, de 1968 a 1997, a atividade de transplante era pouco regulamentada (normalmente havia regulamentações locais ou regionais) e desenvolvida com bastante informalidade, no que diz respeito à inscrição de receptores, ordem de transplante, retirada de órgãos e também aos critérios de distribuição dos órgãos captados.¹⁶

No início da década de 90 foi sancionada a lei nº 8.489, de 19/11/92, regulamentando os transplantes no Brasil. Essa lei ainda não contemplava os critérios para diagnóstico de morte encefálica, cadastro técnico de equipes, hospitais transplantadores e pacientes receptores, fazendo com que inúmeras discussões e pesquisas envolvendo o tema fossem realizadas. Em 1997, foi publicada a Lei 9.434, regulamentada pelo Decreto Federal nº 2.268/97, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, revogando a lei 8.489/92.¹⁷

Embora prevista em lei, na prática, os procedimentos afastam-se do conceito de igualdade e justiça, ou seja, os critérios para inclusão na lista única geram polêmica e se mostram ineficazes para colocar pessoas em situações desiguais em condições de igualdade na espera.¹⁸

A morte é um evento após o qual podemos esperar que ocorra agonia, angústia e desgosto. Essa mistura de sentimentos deve ser considerada durante o processo de doação. Após a confirmação do

diagnóstico de morte cerebral é que se inicia o processo de doação. Os coordenadores de transplante, na maioria enfermeiros, fazem entrevista familiar para autorização da doação. Para manifestação do consentimento, é necessário que os familiares tenham todas as dúvidas sanadas sobre o processo de doação, principalmente, e até mais importante, sobre morte encefálica.¹⁹

A família, apontada como elemento-chave para a sobrevivência dos indivíduos em espera, que é responsável pela proteção e socialização de seus componentes, transmissão de capital cultural e econômico do grupo, bem como das relações de gênero e de solidariedade entre gerações, pode ser lançada de repente em uma situação complexa de tomada de decisão, porque tem obrigação de pronunciar-se sobre um assunto jamais abordado no círculo familiar, onde opiniões podem ser divergentes.²⁰

Características demográficas, socioeconômicas e culturais têm sido relacionadas com diferentes prevalências de intenção para doar órgão dentre a população. Maiores taxas de recusa à doação têm sido relacionadas a indivíduos com maior religiosidade, apesar de nenhuma religião ser contrária à doação de órgãos.²¹ As religiões católica romana, budista, hindu, muçulmana e protestante são favoráveis à doação, classificando-a como um ato de generosidade. Na religião judaica há perspectivas sobre a doação, porém não tão claras.²²

CONCLUSÕES

O Jornal é instrumento destinado a popularizar a informação e expor os dilemas bioéticos que emergem da aplicabilidade dos avanços científicos. É imprescindível que sejam divulgados os recursos terapêuticos disponíveis, seus riscos, custos, benefícios e implicações decorrentes de sua aplicabilidade em linguagem acessível e adaptada ao leigo. O transplante de órgãos coloca em evidência uma série de questões, porque revela as inúmeras faces de um procedimento cuja trajetória está permeada de indefinições que atingem valores sociais. Nesse sentido, é urgente a necessidade de aperfeiçoar a legislação vigente, a fim de reduzir a limites mínimos as práticas ilícitas, e promover a justa oportunidade de estender os benefícios dessa nova terapêutica a todos aqueles que dela necessitam, sem ferir os valores morais e éticos do transplantado e do doador, respeitando os princípios fundamentais que regem o exercício profissional dos trabalhadores da saúde.

ABSTRACT

Organ transplant as therapy has been benefited from scientific advancements, providing a better quality of life to the receptor, reducing donor complications, and even reaching an efficiency degree that attains a null or almost null mortality rate. This is an innovatory and well spread treatment modality that involves ethical, moral, religious, cultural, and legal aspects which establishes some barriers for its practice in an effective way. **Purpose:** The purpose of this study was to verify the content of information published by the newspaper "Folha de São Paulo" approaching the subject "transplants". **Methods:** The methodology used was the documental retrospective research of online publications using the word "transplant" as searched term; the period evaluated was from 1994 to 2005. **Results:** As result, 2,134 newspaper's articles were selected — the "daily" editorial that presented a higher amount of articles and the most spread subjects were those related to the findings, the single queue and the legislation, evidencing a clear concern on the text of the law, which was improved along the years. **Conclusion:** The dilemmas posed by an overcharged health system to cope with the demand and which deals with great difficulties to attain an internal organization to meet the population's needs of a country of continental dimensions are disclosed, where islands of excellence emerge; however, a major part of potential persons who could benefit themselves from such therapy is left aside. Added to this, it is clear the impact of the media on the values of a people still in need of more education and information to assume its citizenship and claim their rights.

Keywords: Transplantation, Health System, Therapeutics.





REFERÊNCIAS:

1. Pereira W.A. Manual de transplantes de órgãos e tecidos. São Paulo: Loyola, 2004.
2. Lamb D. Transplante de órgãos e ética. São Paulo: Hucitec; 2004.
3. Sullivan J, Seem D, e Chabalewski F. "Determining Brain Death". Critical Care Nurse. 1999;19(2):37-45.
4. Levyman C. "Morte Encefálica – Revisão e Propostas". Jornal Brasileiro de Transplantes. 2005;8(1):333-40.
5. Santos ZMSA, Capistrano AP, Oliveira VLM, Neto JDS. Doação de Órgãos sob a Óptica do Estudante Universitário. Jornal Brasileiro de Transplantes. 2005;8(1):320-4.
6. Guimarães E. Produção e circulação do conhecimento. São Paulo: Pontes; 2001
7. Amaral L. Jornalismo: matéria de primeira página. Rio de Janeiro: Tempo Brasileiro, 1986.
8. Krieghawn, H. Ciência e os meios de comunicação de massa. Rio de Janeiro: Correio da Manhã, 1970.
9. Manente MEP. O texto de ciência e tecnologia nos magazines semanais: uma análise semiótico-discursiva. Mestrado em comunicação e semiótica da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2003.
10. Campos, HH. "Aumento do Número de Transplantes e da Doação de Órgãos e Tecidos: Processo de Construção Coletiva". Jornal Brasileiro de Transplantes. 2005;8(2):230-3.
11. Rozados, HBF. "O Jornal e o seu Banco de Dados: uma Simbiose Obrigatória". Ciência e Informática. 1997;26(1):12-4.
12. Lage EA, Freitas MIF, Acúrcio FA. "Informação sobre Medicamentos na Imprensa: um Uso de forma Racional?". Ciência Saúde Coletiva. 2005;10:133-139.
13. Brasil. Lei Nº 9434 de 4 fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e parte do corpo Humano para fins de transplante e tratamento e dá outra providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, 4 de fev. 1997. Seção I, p.191.
14. Mota ACA, Soares MBP, Santos RR. "Uso de Terapia Regenerativa com Células-tronco da Medula Óssea em Doenças Cardiovasculares – Perspectivas do Hematologista". Revista Brasileira de Hematologia, 2005;27(2):126-132.
15. Coelho JCU, Parolin MB. "Qualidade de Vida do Doador após Transplante Hepático Intervivos". 2005;42(2):83
16. Roza BA. Efeitos do Processo de Doação de Órgãos e Tecidos em Familiares: Intencionalidade de uma nova doação. São Paulo, 2005. Tese doutorado. Universidade Federal de São Paulo, 146p
17. Guerra CICO, Bittar OJN. "O Custo que Envolve a Retirada de Múltiplos Órgãos". Revista da Associação Médica Brasileira. 2002;48(2):156-162.
18. Messias E., Skotozko C E. "Psychiatric Assessment in Transplantation". Revista de Saúde Pública. 2000;34(4):415- 440.
19. Santos MJ, Massarollo, MCKB. "Processo de Doação de Órgãos: Percepção de Familiares de Doadores Cadáveres". Revista Latino-americana de Enfermagem, 2005;13(3):382-387.
20. Steiner P. "A Doação de Órgãos: a Lei, o Mercado e as Famílias". Tempo Social. 2004;12(2):25.
21. Barcellos F.C. "Intenção de Doar Órgãos em uma População Adulta". Pelotas, 2003. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pelotas.
22. Padrão M.B, Lima A.A.F, Moraes E.L. "Fatores que Influenciam a Recusa Familiar no Processo de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes". Jornal Brasileiro de Transplantes. 2004,7(3):32.



TH1/TH2 PATTERN OF RENAL TISSUES IN ACUTE AND CHRONIC ANIMAL MODELS TREATED WITH MESENCHYMAL STEM CELLS

Padrão TH1/TH2 em tecidos renais de modelos agudo e crônico tratados com células-tronco mesenquimais

Patricia Semedo¹, Carolina Gardini Palasio¹, Cassiano Donizetti Oliveira¹, Carla Quarim Feitoza¹, Giselle Martins Gonçalves¹, Pamella Mei Wang¹, Marcos Antonio Cenedeze¹, Vicente de Paula Teixeira², Marlene Antônia dos Reis², Alvaro Pacheco-Silva¹, Niels Olsen Saraiva Câmara^{1,3}

ABSTRACT

Mesenchymal stem cell (MSC) therapy is a promising new therapy for kidney diseases. Many authors have been demonstrated that the MSC treatment leads to N improvement of the renal function in acute damaged models. However, the way it works still remains elusive. **Purpose:** To evaluate whether the renal protection provided by MSC administration seen in acute and chronic renal remnant damaged models involves modulation of the inflammation. **Methods:** MSC were attained from bone marrow of male Wistar rats. Female Wistar were subjected to ischemia-reperfusion damage by clamping renal pedicles for 1 hour. After a 6h reperfusion, 2.10^5 MSC were administrated i.v. in the chronic model. The nephrectomy models 5/6 were treated with 1.10^6 MSC administered i.v. after two weeks. **Results:** After a 24h reperfusion, MSC-treated animals presented a significant improvement of the renal function associated to decreased levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α gene expression. Interestingly, the IL-4 mRNA expression increased in parallel. Furthermore, a higher expression of PCNA and an increase in the Bcl2/Bad ratio were seen in kidney tissues of MSC-treated animals. In the remnant model, this modulation in the cytokine pattern was sustained, despite a lack of amelioration of the renal dysfunction. Moreover, the expressions of TGF- β , MMP-9, TIMP-1 and Smad7 were not altered, although PAI-1 was significantly decreased. **Conclusion:** MSC therapy can indeed modulate the inflammatory response following acute and chronic renal injuries, accelerating the tubular repair; however, long-term outcomes seem not to be halted by this therapy.

Keywords: Mesenchymal Stem Cell Transplantation; Renal Insufficiency, Acute; Renal Insufficiency, Chronic.

Instituição:

¹ Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental. Division of Nephrology. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brazil.

² General Pathology Division, Triângulo Mineiro Medical School, Uberaba, Minas Gerais, Brazil.

³ Laboratory of Transplantation Immunology. Department of Immunology, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Mail Address?

Niels Olsen Saraiva Câmara, M.D.

Department of Immunology - Institute of Biomedical Science IV - Universidade de São Paulo, Rua Prof Lineu Prestes, 1730

CEP 05508-900 - São Paulo - SP - Brazil

Tel.: 55 11 3091-7388 / Fax: 55 11 3091-7224

E-mail: niels@icb.usp.br

Support: This work was supported by the Brazilian Foundation – FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo), Grants Numbers: 2006/00620-5, 04/13826-5, 04/08226-9), CNPq (04113826-5) and Ministério da Saúde.

Recebido em: 10.03.2007

Aceito em: 05.06.2007

INTRODUCTION

Despite all development in patient's care and new therapies to treat acute renal failure (ARF), this condition is still associated to a high mortality. ARF is mainly due to ischemic or toxic renal injuries. Pathogenesis of such disorder goes further than the interplay between vascular and tubular factors. Also, there is an important role of the endothelium and the immune response, since ARF is considered an inflammatory event.¹⁻³ During ischemia and reperfusion injury (IRI), renal endothelium and parenchymal cells secrete pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6), chemokines and also activating the complementary pathway leading to an amplification of the inflammatory processes.^{4,5} These end-products associated to the generated reactive oxygen species (ROS) up-regulate the expression of adhesion molecules, such as ICAM, VCAM and P-selectin, promoting the recruitment of leukocytes into the tissue.⁶ These cells can further secrete cytokines and sustain this inflammatory loop.

Injured tubular cells that do not die or detach from the basement membrane are thought to contribute to the tubular epithelium regeneration and to the overall renal function restoration.



Up-regulation of genes, protein synthesis, and the entry into the cell cycle are necessary to the cell repairing, migration, and proliferation involved in the renal regeneration process.⁷⁻¹⁰

Regeneration process is not a synonymous of tubular repair. The parenchyma has also an important role in this process. Initially, after an injury, myofibroblasts produce matrix metalloproteinases (MMP) that disrupt the basement membrane, allowing the efficient recruitment of inflammatory cells into the site of injury. By the action of pro-fibrotic cytokines such as TGF- β , myofibroblasts produce extracellular matrix components and they migrate to the injured site. The origin of those cells is still controversy; they can be derived from local mesenchymal cells recruited from the bone marrow (also named fibrocytes), or derived by epithelial-mesenchymal transition (EMT).¹¹

The mesenchymal stem cell (MSC), other population of the bone marrow stem cell resident, seems to play a role by protecting these events along the renal IRI. First described by Friedenstein¹², the International Society for Cellular Therapy has defined MSC by three criteria¹³:

1. MSC must be plastic-adherent when maintained in standard culture conditions.
2. MSC must express CD105, CD73 and CD90, and lack expression of CD45, CD34, CD14 or CD11b, CD79alpha or CD19 and HLA-DR surface molecules.
3. MSC must differentiate from in vitro osteoblasts, adipocytes and chondroblasts.

Many studies have shown that the MSC therapy leads to an early recovery from acute kidney injury.¹⁴⁻²¹ However, there is not a consensus on how these MSC work on this disorder. Some studies indicate that MSC can differentiate into small numbers of tubular epithelial cells, peritubular vascular endothelial cells, or both. Female mouse kidney recipients of male bone marrow grafts showed co-localization of Y-chromosomes and tubular epithelial markers.²⁰ In addition, injection of MSC of male bone marrow origin remarkably protected cisplatin-treated syngeneic female mice from renal function impairment and severe tubular injury. During such repair, MSC engrafted the damaged kidney and differentiated into tubular epithelial cells.¹⁷

However, the demonstration that MSC can actually take the place of the injured tubular cells has not been confirmed by different investigators using different experimental models.^{15,16,19,21,23} One interesting possibility is that the BMSC secrete factors that can augment the capacity of resident renal stem cells to proliferate and entering the tubule during the repair process, or can prevent the tubular cell death and/or enhance proliferation by an endocrine effect on the tubular cell itself, or, finally, it can promote the suppression of the inflammatory responses. In such sense, MSC are able to suppress the activity of a broad range of immune cells, including T cells, antigen-presenting cells, natural killer (NK) cells and B cells. Added to this, MSC secrete several growth factors, mainly the TGF- β and Wnt proteins, which are important for their development and maintenance, and for nephrogenesis.²⁴⁻²⁷ MSC may use different mechanism to repair a tissue, and this could be crucial when considering the complex pathophysiology of almost all diseases.²⁸

The long-term consequences of an ischemia can irreversibly damage kidneys. Cellular infiltration, extracellular matrix changes,

cell turnover and immune response are worsened after a long regeneration period in ischemic kidneys.²⁹ Indeed, one single episode of severe warm ischemic injury to the kidney is associated to significant long-term kidney inflammation, and particularly CD4⁺ T cells infiltration.³⁰ Thus, IRI should be considered a continuous inflammatory condition that can ultimately promote tissue fibrosis.

So far, these works of MSC on renal IRI had focused on acute events, with few of them showing long-term outcomes after the initial acute injury. Herein, we aimed to exploit the modulator role of MSC in early stages of an acute phase of renal injury combined with the role in the long-term phase of a chronic model.

MATERIALS AND METHODS

Isolation and characterization of mesenchymal stem cells

Whole bone marrow was collected from limb bones of male Wistar-EPM rats, with weights ranging from 180g to 250g. Animals were sacrificed with lethally anesthetic doses in accordance to a protocol approved by the Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP (CEP: 0210-2006 and 0179-2007). A density gradient was used to isolate blood mononuclear fraction of whole bone marrow. These isolated cells were cultured at DMEM-low glucose (Invitrogen, Carlsbad, USA), 10% FBS (Cultilab, Campinas, Brazil) and antibiotics (Invitrogen, Carlsbad, USA). Flow cytometry analysis (FACS Canto, Becton Dickinson, San Jose, USA) were done for CD73, CD45, CD31, CD29, CD44 and CD90 molecules (all purchased from BD Biosciences Pharmingen, USA). The differentiation potential was examined by culturing these cells under favorable conditions for adipogenic and osteogenic differentiation, as previously described.³¹

Ischemia-Reperfusion model

IRI was induced in anesthetized (ketamine/xylazine) adult females Wistar-EPM rats, with weights ranging from 250 to 300g, by bilateral clamping of the renal pedicles with nontraumatic microaneurysm clamps for 60 minutes (Rocca, São Paulo, Brazil). After the clamps were removed, reperfusion of the kidneys was visually confirmed. 6 hours after the injury, MSC were administered by i.v. injections of 2×10^5 cells per animal. There were 3 groups in each time point: (1) IRI 24 and 48h: animals were subjected to injury and sacrificed after a 24 and 48 hours reperfusion, (2) IRI 24 and 48h MSC animals were subjected to injury, and after 6 hours, the MSC was i.v. administered. (3) IRI sham: each animal was subjected to surgery without clamping the pedicles. Blood was collected to determine the plasma creatinine and urea before surgery and after reperfusion. Kidneys were collected for immunohistochemistry and qRT-PCR.

Remnant kidney model

Under anesthesia, adult female Wistar-EPM rats (200–250g) underwent 5/6 nephrectomy (5/6 Nx) by selective infarction of approximately two-thirds of the left kidney by ligation of two or three branches of the renal artery. After two weeks, the right kidney was the removed. Every two weeks animals were submitted to metabolic cage and 24h urine was collected for the proteinuria measurement. Two weeks after the last surgery, about 1×10^6 MSC were intravenously administered per animal. After 8 and 12

weeks after administering MSC, animals were sacrificed. Blood was collected from rats to determine the before surgery plasma creatinine and urea, as well as on weeks two and eight after the first surgery and at the day of the sacrifice (12 wks). Kidneys were collected to immunohistochemistry and qRT-PCR.

Functional analyses

Serum and urine creatinine were determined by a colorimetric method based on the Jaffe' reaction. A Labtest Kit measured the serum urea and protein level of the urine, according to the manufacturer's recommendations. (Labtest, Lagoa Santa, MG, Brazil).

qRT-PCR

Total RNA was isolated from whole kidneys with TRIzol Reagent (Life Technologies, Carlsbad, USA). Contaminated genomic DNA was removed using RNase-free deoxyribonuclease, DNase I (Amersham, Upsala, Sweden). Reverse transcriptase reaction was performed using M-MLV (Promega, Madison, USA). qRT-PCR was carried out using ABI PRISM 7300 Sequence Detector (Applied Biosystems, Foster City, USA), using TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, USA) for HPRT, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 and TNF following the manufacturer's recommendations. Also, some primers for rat were synthesized for MCP-1, TGF β , PAI-1 and Smad7 amplification. Primers were designed to amplify an 80–120-bp fragment with 50°–65°C annealing temperature. The total volume of each reaction was 10 μ l, containing 10 μ M forward and 10 μ M reverse primer, and 2 μ g of cDNA. Appropriate negative controls were run for each reaction. All reactions were triplicate. Sequences of rat primers were as follows: MCP-1: forward 5'AAGAGAATCACCAGCAGCAGGT3' and reverse 5' TTCTGGACCCATTCCTTATTGG 3', TGF β : forward 5' TCAGTCCCAAACGTCGAGGT 3' and reverse 5' TCAGTCCCAAACGTCGAGGT 3', PAI-1: forward 5'GACTGACATCTTCAGCTCAACCC3' and reverse 5' TCACCTCGATCTTGACCTTTTGT3', and Smad7: forward 5' GTGCAACCCCATCACCTTA 3' and reverse 5' GGACAGTCTGCAGTTGGTTTGA 3'.

PCNA Immunohistochemistry

Kidneys were formalin-fixed and embedded in paraffin. Sections were de-paraffinized, submitted to antigen retrieval (10mmol/L citrate buffer, pH 6.0) and quenched for endogenous peroxidase (with 3% H₂O₂). Antibody against PCNA (Dako EPOS) was used, following the manufacturer's instruction as to the staining procedure.

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ SD, and were analyzed by ANOVA for multiple comparison or Student t test using Prism software (Graph Pad, San Diego, USA). P values < 0.05 were considered significant.

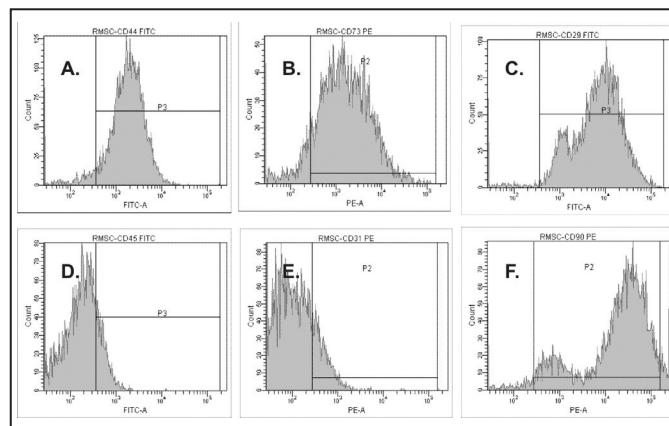
RESULTS

MSC isolation, differentiation and immune phenotype

MSC from tibia and femur of male Wistar-EPM rats were isolated by gradient density and then maintained in culture for just 5 passages. They are fibroblast-like in appearance (data not shown). Cell surface immune phenotype showed they were positive for CD44, CD73,

CD29 and CD90 and negative for CD31 and CD45 (Figure 1), similar to the results attained by other authors.^{31,32} Also, to further characterize as MSC, they were cultured on specific medium that allowed adipogenic or osteogenic differentiation.

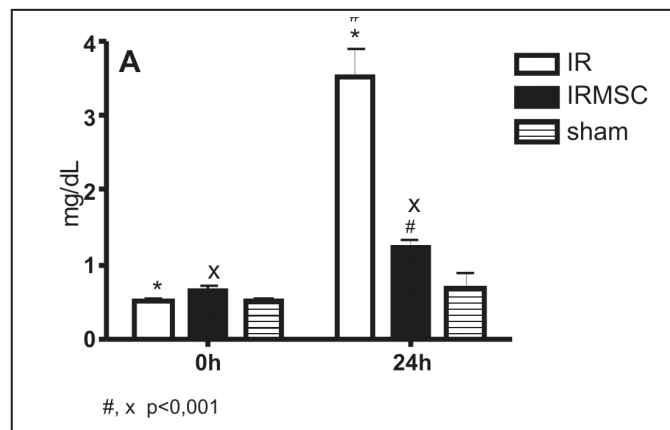
Figure 1: Rat mesenchymal stem cell (RMSC) submitted to citometry analyses. RMSC were treated with trypsin and incubated with cell surface markers labeled with FITC or PE. After 30minutes, cells were analyzed using a FACS-Calibur (BD). A RMSC positive labeled for CD44- B RMSC positive labeled for CD73. C RMSC positive labeled for CD29 D RMSC negative labeled for CD45 E RMSC negative labeled for CD31 and F: RMSC positive labeled for CD90.

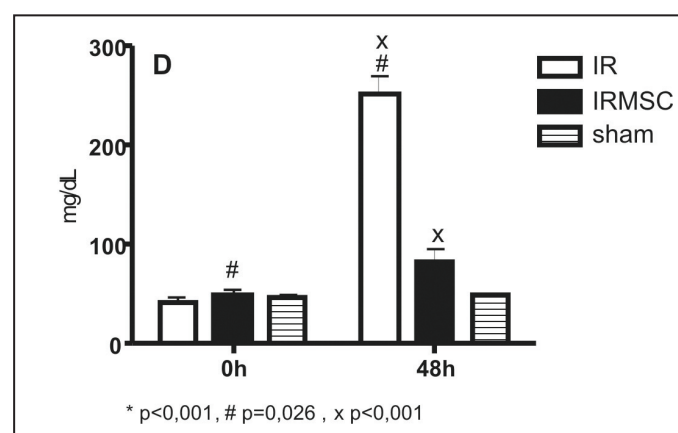
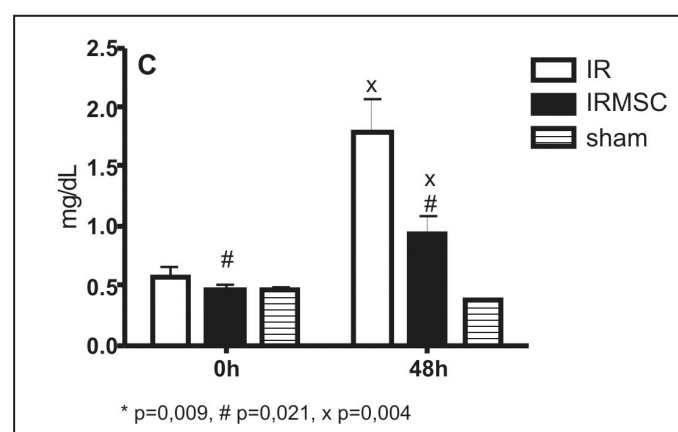
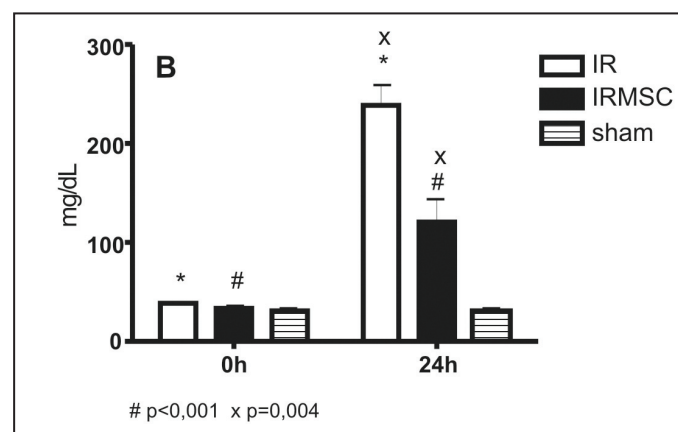


SHORT-TERM OUTCOMES OF THERAPY WITH MSC

Administration of MSC was performed after 6h reperfusion, since MSC must migrate to the injury site driven by an unknown stimulus. 6h hour after reperfusion, the serum creatinine and serum urea levels were higher compared to basal levels (Figure 2 C and D), but they were similar between groups treated with saline and with MSC. As previous works have already shown, renal function of animals subjected to IRI and treated with MSC presented the lowest serum creatinine and urea levels compared to non-treated animals (Figure 2). More importantly, the effects of MSC administration were sustained even 48 hours after reperfusion (Figure 2D).

Figure 2: Serum creatinine and urea level after 24 and 48h of reperfusion. A. Serum creatinine after 24h of reperfusion and. (B) Serum urea level. C. Serum creatinine after 48h of reperfusion and serum urea level (D). Data expressed as mean $\pm$ SD and P, statistical difference.

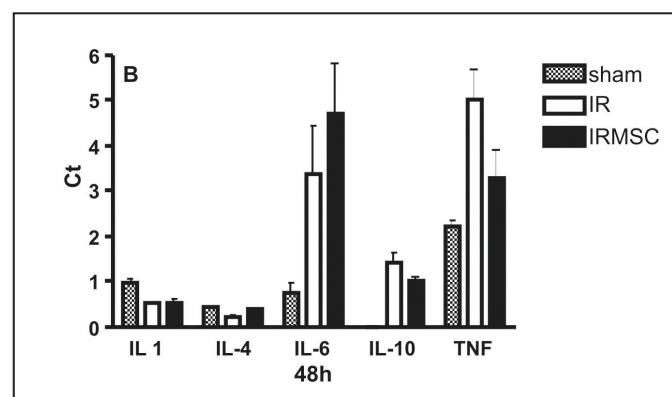
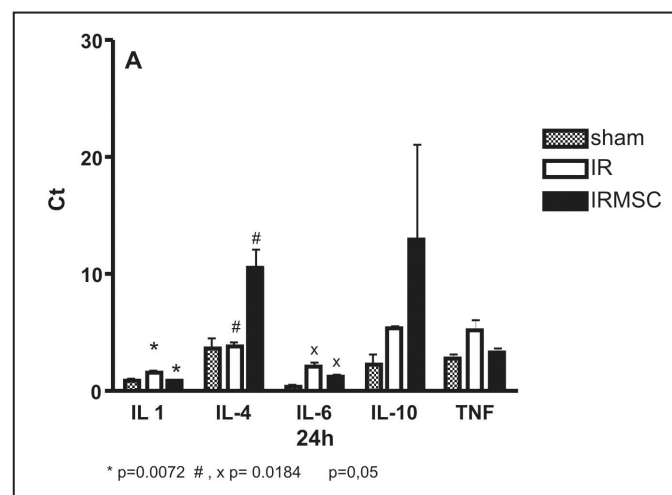




Next, the expression of some cytokines in the whole kidney was assessed. It is well established that IRI is an inflammatory syndrome where Th1-related cytokines play a detrimental role, while Th2-prone cytokines have a relative protective function. Analyzing all cytokines at 24 hours, we saw that IL-4 and IL-10 two anti-inflammatory cytokines, were highly expressed in MSC-treated animals compared to control animals. At 48 hours, such panel has changed, and the levels of both molecules were down regulated.

Instead, IL-6 and TNF- α mRNA were over expressed in MSC treated animals and those not treated at all (Figure 3A and B). However, the TNF- α expression in MSC-treated animals was lower compared to non-treated ones, with no statistical significance.

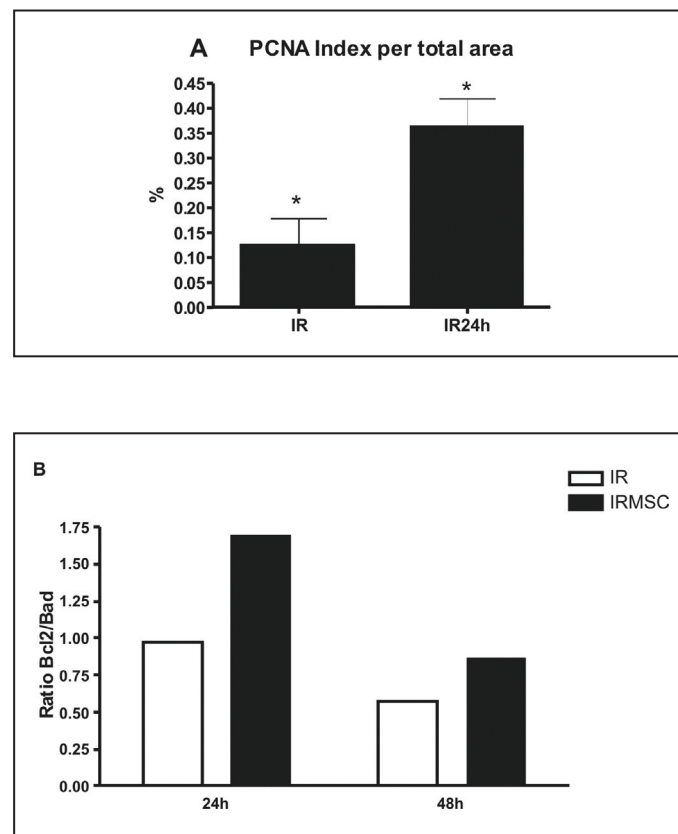
Figure 3: Gene expression in IR kidney of MSC treated and non-treated animals, generated by referencing each gene to HPRT as an internal control. MSC administration 24h (IRMSC) after reperfusion significantly reduces IL-1b, IL-6 and TNF at kidney compared to non-treated animals. On the other hand, there is an increasing expression of IL-4 and TNF, but they are not significantly statistic, comparing to non-treated animals (A). Cytokines expression at kidney after 48h of reperfusion at sham, non-treated animals (IR) and 6h after reperfusion MSC-treated animal (IRMSC) (B). Data expressed as mean of $\Delta\Delta Ct$ normalized with a control animal $\pm$ SD and P, statistical difference.



Despite the treatment, tubular cells regenerate after an ischemic injury. Such tubular regeneration can be demonstrated by the quantification of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) by immunohistochemistry. Our data demonstrated that MSC-treated animals presented an enhanced PCNA-positive cells compared to controls mainly 24 hours after reperfusion (IRI MSC-treated: 0.33% of stained nuclei per total area vs. IRI saline-treated: 0.12% of stained nuclei) (Figure 4A). Furthermore, we choose to quantify the apoptosis rate in ischemic kidneys in animals treated or not with MSC. This additional study will complement data attained with PCNA. Next, we amplified the mRNA of an anti-apoptotic,

Bcl-2, and a pro-apoptotic bad molecule, and hope to demonstrate a susceptibility or a resistance to programmed cell death in our study. After a 24 hours reperfusion, MSC-treated animals had higher ratio of Bcl2/Bad compared to non-treated ones, demonstrating the anti-apoptotic action of this therapy (Figure 4B)

Figure 4: PCNA immunohistochemistry of kidney after 24h of reperfusion. (A) Percentage of stained nuclei at total area of tissue. We observed more nuclei stained at MSC treated animal than in non-treated animal. (B) Comparison of Bcl2 and Bad ratio. Bcl2/Bad is more preeminent at 24h MSC-treated than in non-treated animals. Data expressed as mean $\pm$ SD.



Long-term outcomes of a therapy with MSC

Renal fibrosis is a final pathway of end-stage renal diseases (ESRD), affecting the interstitial vessels and glomeruli. Unfortunately, no single animal model can reproduce all features seen in humans. We studied a remnant model that provides glomerulosclerosis and interstitial fibrosis in a comparable extension.³²

Therefore, we studied the effects of MSC in the remnant model animal. We observed higher serum creatinine levels in non-treated animals and in MSC-treated animals after 12 weeks of MSC administration, compared to sham-operated animals (Figure 5A). Total protein excretion at 24h-urine normalized to urinary creatinine showed that more proteins were excreted in non-treated animals than in MSC-treated animal (Figure 5B).

Once again, we quantified pro-inflammatory cytokines hoping to visualize mechanisms behind the effect of the MSC therapy. The cytokines profile in the remnant model showed that IL-4 expression levels increased, while IL-1 β levels decreased in the

MSC-treated animals compared to non-treated animals (Figure 6A). MCP-1, TGF β , Smad7 and PAI-1 mRNA tended to decrease in the MSC-treated animal (Figure 6B). Only PAI-1 RNAm expression decreases at MSC-treated animal in a significant way. The expression of metalloproteinase 9 and its inhibitor (TIMP-1) were presented at a reduced level in the MSC-treated animals.

Figure 5: A: Serum creatinine level of 5/6 nephrectomized rats at day 0, after 2 weeks and 12 weeks. Nx is the animal subjected to 5/6 nephrectomy surgery. Nx MSC is the animal subjected to surgery with MSC intravenously administrated after two weeks of established model. Data expressed as mean $\pm$ SD and P, statistical difference. Protein level at 24h urine at B, analyzed each 2 week. Protein levels are presented normalized with urinary creatinine. We can observe that the remnant model leads to increase of proteinuria, and MSC treatment decreases this ratio at 12 weeks. Data expressed as ratio of urinary 24h protein/ urinary creatinine.

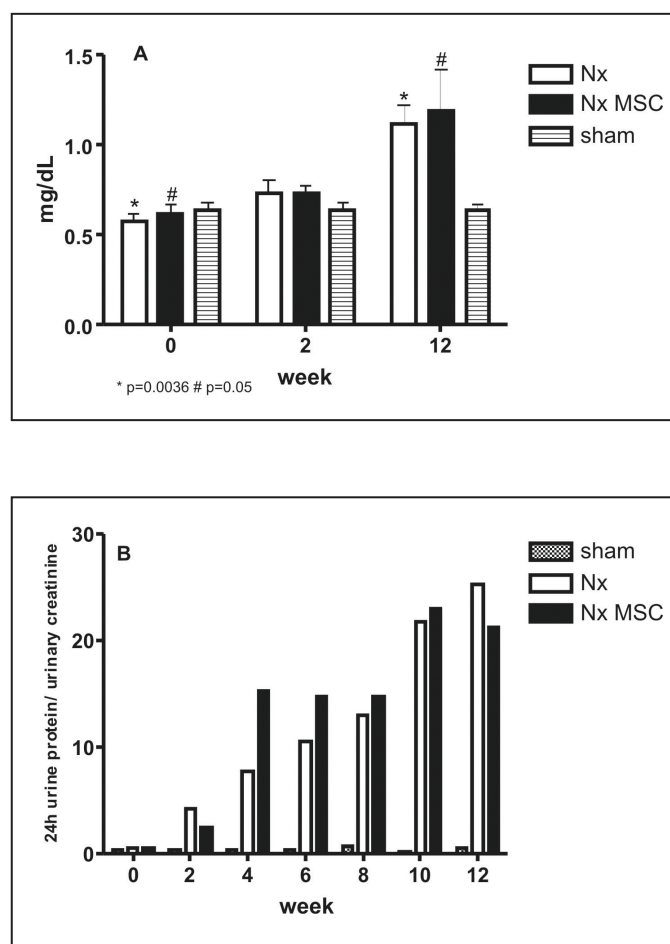
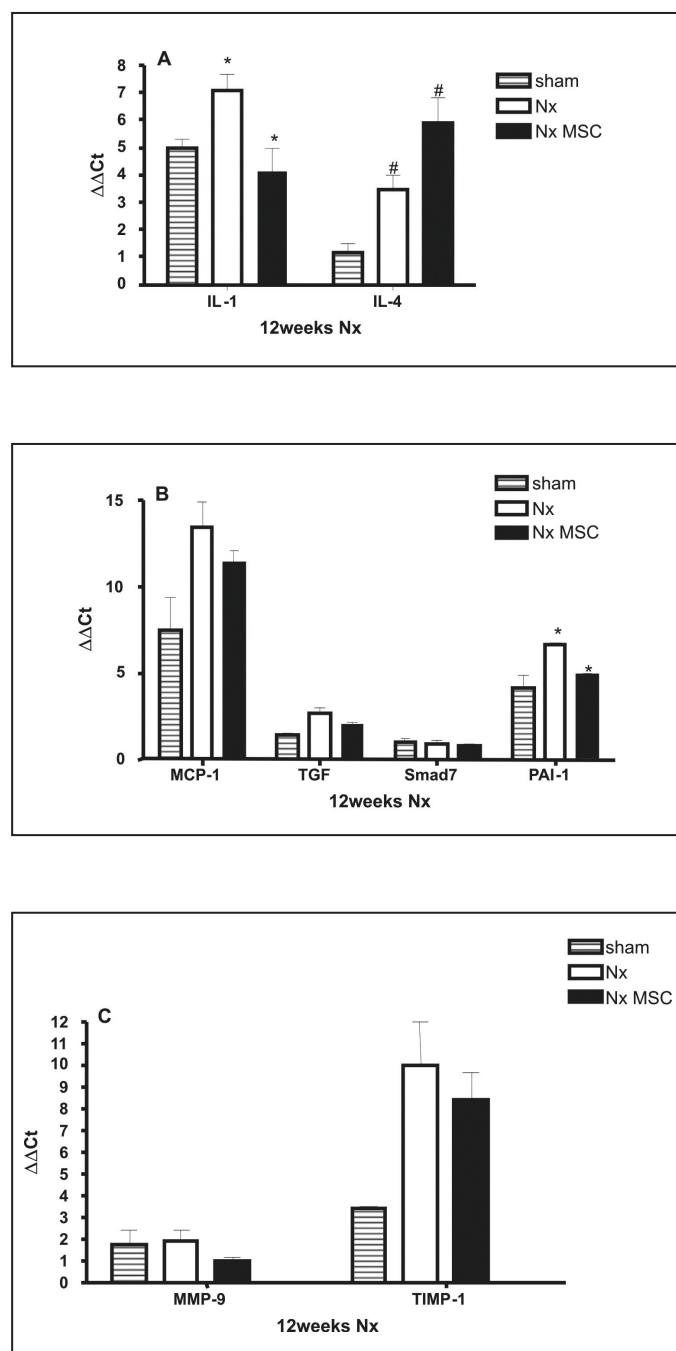


Figure 6: A: IL-1 β and IL-4 expression at 5/6 nephrectomized kidney. There is a higher IL-4 expression and lower IL-1 β expression at MSC-treated animals (Nx MSC) comparing to non-treated animals (Nx). Cytokine profile was generated by referencing each gene to HPRT as an internal control. Data expressed as mean of $\Delta\Delta$ Ct normalized with a control animal $\pm$ SD and P, statistical difference. B: Expression profile of MCP-1, TGF β , Smad7 and PAI-1 at whole kidney of remnant model animals. There is a tendency to decrease MCP-1, TGF β and Smad7 but the only one with statistically difference between MSC-treated and non-treated was PAI-1 expression. Cytokine profile was generated by referencing each gene to HPRT as an internal control. Data expressed as mean of $\Delta\Delta$ Ct normalized with a control animal $\pm$ SD and P, statistical difference. C: Matrix remodeling molecules expression MMP-9 and its inhibitor, TIMP-1. No significant differences were

observed. It seems that MMP-9 and TIMP-1 are less expressed at kidney from MSC treated animal (Nx MSC). Cytokine profile was generated by referencing each gene to HPRT as an internal control. Data expressed as mean of $\Delta\Delta Ct \pm SD$, normalized with a control animal.



DISCUSSION

Acute renal failure is a common disease that unfortunately is still related to high mortality (~50%). Critical care patients and transplanted recipients are the most affected with this disorder. Once an ischemic event occurs, it seems that whenever inflammatory stimuli persist, they may lead to fibrosis.

Initially, we performed some studies to demonstrate that our population of adherent cells was indeed MSC. The immune phenotype of some surface cell markers and the differentiation for adipocyte and osteocyte are the gold-standard experiments to characterize MSC. MSC must be negative for CD45 and CD31, excluding contamination with leukocytes and epithelial population, as we observed. Moreover, MSC must differentiate from other cell line, indicating the most important MSC property that is the ability to generate other kind of cell. Pictures showed here prove that the cells used in the therapy were MSC.

The MSC administration in ischemic animals reduced the renal function impairment. These data were in agreement with what it was described in the literature.¹⁶⁻¹⁹ Nevertheless, the mechanism involved in such protection is still uncertain. In our study, we exploited the immunomodulatory capacity of MSC in reversing the immune response triggered by IRI. Our initial results showed that MSC induced a higher anti-inflammatory cytokines expression (IL-4 and IL-10) after acute and down-regulation of pro-inflammatory cytokines expression such as IL-1 β and TNF- α .

Interleukin 6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine released after an organ injury. Moreover, increased expression of IL-6 was also observed in the kidney following whole body IRI.³³ IL-6 stimulates the tubular regeneration after glycerol-induced ARF and increases the expression of c-met in the renal cortex. MSC seems to produce IL-6 themselves (data not show). So the increased IL-6 expression should be due to the MSC presence, together with the expression induced by the injury. At early points, such expression does not seem to be deleterious, but IL-6 can counteract a possible anti-fibrotic effect of the MSC.

IL-1 receptor-null mice, although equally susceptible to IRI, exhibited a fast return of renal function following ischemia. These results suggest that IL-1 plays a negative role in repairing the renal function.³⁴ By down regulating the IL1 β , the MSC treatment should act to accelerate the after injury regeneration phase. This is corroborated by the higher expression of PCNA, analyzed by immunohistochemistry, and the higher ratio of BC12/Bad at MSC treated animals.

In the remnant model, IL-1 β RNAm expression was reduced in the MSC-treated animals after 12 weeks in only one MSC shot, while IL-4 was increased. This modulator cytokines expression in a renal model of glomerulosclerosis and tubule-interstitial – the remnant model – may have two sides: it should modulate the inflammation, leading to an anti-inflammatory picture; also, the TH1/TH2 balance can be related to the matrix remodeling. So, the TH2 (IL-4) responses could activate collagen deposition, and TH1 (IL-1) could inhibits this process.^{34,35} In our data, we showed an augmentation of the Th2 cytokines and a decrease in the Th1-related one. When putting all results together, these effects did not lead to an amelioration of the renal function parameters. Despite the MSC administration, fibrosis was not reduced. We assume that although beneficial at early stages of acute injury, the persistence of higher levels of Th2 cytokines might promote fibrosis in a microenvironment prone to it.

So, we analyze some molecules present at fibrosis cascade. It seems that MSC in this model do not interfere in the fibrosis cascade (Figure 7B and C), although there was a trend to decrease with no statistical significance. We analyzed the MCP-1, Smad7, TGF- β and PAI-1, which corresponded to a broad range of molecules involved in fibrogenesis. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a potent macrophage recruitment stimulator.³⁶ MCP-1 is present



during the crescent formation and development of interstitial fibrosis, indicating that added to the recruiting inflammatory cells, this chemokine is critically involved in irreversible tissue damages. Transforming growth factor-beta (TGF- β), a prototype of multifunctional cytokine, is a key-regulator of the extracellular matrix (ECM) assembly and remodeling. Smad7 has been identified as a negative regulator of TGF- β /Smad signaling that is responsive to TGF- β itself, presumably as part of a self-inhibitory feedback loop, and to factors known to antagonize TGF- β 's activities including TNF- α and IFN- γ . Our results demonstrated that TGF- β was only marginally reduced with no modification of the Smad-7 levels.

The MSC treatment in the remnant model did not halt or reverse the fibrosis. Only the PAI-1 RNAm expression was significantly reduced. PAI-1 modulates scarring in a complex manner, including effects on cell migration, matrix turnover, and macrophage infiltration.³⁷ It appears that the PAI-1 expression may be induced at several steps along this pathway by the renin, angiotensin II, angiotensin IV, and aldosterone. Since the remnant model leads to an increase in the blood pressure, PAI-1 is expressed in non-treated kidney animals as well. The MSC administration leads to a decreased expression in the PAI-1, despite there were no differences in the blood pressure of these animals (data not shown). Somehow, MSC should modulate PAI-1 RNAm expression.

The T helper 1 (T_H1)-cell cytokine interferon- γ (IFN- γ) directly suppresses the collagen synthesis by fibroblasts. This is accomplished by regulating the balance of the matrix metalloproteinase (MMP) and the tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase (TIMP) expression, thereby controlling the collagen degradation and synthesis rates, respectively.³⁵ Our results showed an increased TIMP-1 RNAm expression in non-treated and MSC-treated animal's expression compared to saline-treated animals. An unbalanced picture was formed: more inhibitor TIMP-1 RNAm was expressed than MMP-9.

MSC has a great potential in several experimental disease models, although the mechanism of action is still being discussed. Our data support a paracrine effect where the immunomodulatory ability of MSC favored a Th2 immune response. This is important, since the early inflammation is important to the tissue fibrosis development. It is worth to mention that MSC are cells prone to differentiate in mesenchymal tissue, namely, fibroblasts, for instance. If the inflammation persists, it can be expected an increase in fibrosis if the MSC are influenced by the microenvironment. Although the overall level of some pro-inflammatory cytokines decreased, the functional parameters and gene transcripts do not demonstrate a benefit of this treatment in chronic related models.

RESUMO

A utilização das células-tronco surge como uma nova terapia para doenças renais. Em modelos animais agudos, o tratamento com células-tronco melhora a função renal. Porém, o mecanismo envolvido nesse processo ainda é desconhecido. **Objetivo:** Avaliar se a proteção renal após a administração de células-tronco decorre da modulação de padrões inflamatórios. **Métodos:** Células-tronco mesenquimais foram isoladas das medula óssea de ratos Wistar-EPM. O modelo de isquemia e reperfusão foi realizado através do clampeamento bilateral dos pedículos renais por 1h. Após 6h de reperfusão, foram administradas aos animais 2.10^5 de células-tronco endovenosamente. Nos modelos de nefrectomia 5/6, os animais foram tratados após 2 semanas com 1.10^6 de células-tronco iv. **Resultados:** Após 24 e 48h de reperfusão, os animais tratados apresentaram melhora na função renal no modelo agudo, que se associou a uma redução na expressão do RNAm de IL1 β , IL-6 e TNF no tecido renal e aumento dos níveis de IL-4. A expressão de PCNA e a relação Bcl2/Bad estavam maiores nos animais tratados. No modelo crônico, a modulação das citocinas IL1 β e IL4 se mantiveram, apesar de não haver melhora funcional. A expressão de RNAm de TGF β e Smad7, assim como de MMP-9 e TIMP-1 não se mostraram diferentes dos animais tratados, entretanto PAI-1 mostrou-se significante reduzido. **Conclusão:** A terapia com Células-tronco mesenquimais realmente modula a resposta inflamatória tanto em modelos renais agudos como em crônicos, possivelmente acelerando o reparo tubular. Porém, a longo prazo, outros parâmetros como fibrose, não se mostram alterados pela terapia.

Palavras-Chave: Transplante de Células-Tronco Mesenquimais; Insuficiência Renal Crônica.

REFERENCES

1. Ikeda M, Prachasilchai W, Burne-Taney MJ, Rabb H, Yokota-Ikeda N. Ischemic acute tubular necrosis models and drug discovery: a focus on cellular inflammation. *Drug Discov Today*. 2006;11(7-8):364-70.
2. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2004;66(2):486-91.
3. Pinheiro HS, Camara NO, Noronha IL, Maugeri IL, Franco MF, et al. Contribution of CD4+ T cells to the early mechanisms of ischemia-reperfusion injury in a mouse model of acute renal failure. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(4):557-68.
4. Kher A, Meldrum KK, Wang M, Tsai BM, Pitcher JM, Meldrum DR. Cellular and molecular mechanisms of sex differences in renal ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2005;67(4):594-603.
5. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503-20.
6. Rabb H, O'Meara YM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 1997;51(5):1463-8.
7. Mene P, Polci R, Festuccia F. Mechanisms of repair after kidney injury. *J Nephrol*. 2003;16(2):186-95.
8. Nony PA, Schnellmann RG. Mechanisms of renal cell repair and regeneration after acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):905-12.
9. Nigam S, Lieberthal W. Acute renal failure. III. The role of growth factors in the process of renal regeneration and repair. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;279(1):F3-F11.
10. Harris RC. Growth factors and cytokines in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther*. 1997;4(2 Suppl 1):43-53.

11. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest*. 2007;117(3):524-9.
12. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*. 1970;3(4):393-403.
13. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
14. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, Fonsato V, Romanazzi GM, Camussi G. Mesenchymal stem cells contribute to the renal repair of acute tubular epithelial injury. *Int J Mol Med*. 2004;14(6):1035-41.
15. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, Kelley VR, Scadden DT, Ichimura T, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1743-55.
16. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1756-64.
17. Morigi M, Imberti B, Zoja C, Corna D, Tomasoni S, Abbate M, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1794-804.
18. Lange C, Togel F, Itrich H, Clayton F, Nolte-Ernsting C, Zander AR, et al. Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int*. 2005;68(4):1613-7.
19. Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F31-42.
20. Smedo P, Wang PM, Andreucci TH, Cenedeze MA, Teixeira VP, Reis MA, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate tissue damages triggered by renal ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2007;39(2):421-3.
21. Kale S, Karihaloo A, Clark PR, Kashgarian M, Krause DS, Cantley LG. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest*. 2003;112(1):42-9.
22. Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Ryan E, Wyles S, Navaratnasah S, et al. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol*. 2001;195(2): 229-35.
23. Duffield JS, Bonventre JV. Kidney tubular epithelium is restored without replacement with bone marrow-derived cells during repair after ischemic injury. *Kidney Int*. 2005;68(5):1956-61.
24. Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: two sides to the coin. *Tissue Antigens*. 2007;69(1):1-9.
25. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(5):321-34.
26. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815-22.
27. Rasmuson I. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res*. 2006;312(12):2169-79.
28. Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells: Tissue repair and immune modulation. *Cytotherapy*. 2006;8(6):559-61.
29. Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14 Suppl 1:S55-61.
30. Burne-Taney MJ, Yokota N, Rabb H. Persistent renal and extrarenal immune changes after severe ischemic injury. *Kidney Int*. 2005;67(3):1002-9.
31. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-7.
32. Burne-Taney MJ, Kofler J, Yokota N, Weisfeldt M, Traystman RJ, Rabb H. Acute renal failure after whole body ischemia is characterized by inflammation and T cell-mediated injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(1):F87-94.
33. Homs E, Ribeiro-Alves MA, Lopes de Faria JB, Dias EP. Interleukin-6 stimulates tubular regeneration in rats with glycerol-induced acute renal failure. *Nephron*. 2002;92(1):192-9.
34. Haq M, Norman J, Saba SR, Ramirez G, Rabb H. Role of IL-1 in renal ischemic reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9(4): 614-9.
35. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(8):583-94.
36. Lloyd CM, Dorf ME, Proudfoot A, Salant DJ, Gutierrez-Ramos JC. Role of MCP-1 and RANTES in inflammation and progression to fibrosis during murine crescentic nephritis. *J Leukoc Biol*. 1997;62(5):676-80.
37. Fogo A. Renal fibrosis: not just PAI-1 in the sky. *J Clin. Invest* 2003;112:326-328.



INCIDÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA CITOMEGALOVÍRUS EM DOADORES DE TECIDO CUTÂNEO DO BANCO DE TECIDOS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.

Incidence of Seropositivity for Cytomegalovirus in Skin Graft Donors at the Skin Bank of the University of the São Paulo Medical School

Jader Joel Machado Junqueira¹, Aline Estefanes Eras¹, Eugênio Ferramundo Polo², Marisa Roma Herson² e Vera Aparecida dos Santos¹.

RESUMO

Introdução: Considerando a provável relação entre a utilização de enxertos de pele infectados por citomegalovírus (CMV) e o desenvolvimento de doença grave por parte de receptor imunocomprometido, procurou-se analisar a incidência de anticorpos anti-CMV das classes IgG e IgM em doadores de tecido cutâneo do Banco de Tecidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Objetivo:** Analisar a incidência de sorologia positiva para anticorpos anti-CMV das classes IgG e IgM em doadores de tecido cutâneo do Banco de Tecidos do HC FMUSP. **Método:** Realizamos um estudo retrospectivo com 112 resultados sorológicos obtidos no período de maio de 2001 a maio de 2006. **Resultados:** Nenhuma das amostras de sangue pesquisadas apresentou resultado positivo para pesquisa de anticorpos anti-CMV da classe IgM, enquanto a positividade para IgG foi de 91,07% nas amostras pesquisadas. Assim, no grupo positivo para IgG (Grupo 1 n=102) o IgM foi negativo em 59 casos e não foi pesquisado em 43. Já no grupo negativo para IgG, (Grupo 2 n=10) o IgM foi negativo em 5 casos e não foi pesquisado em 5. **Conclusão:** Diante da alta prevalência de anticorpos anti-CMV da classe IgG em nossa casuística e da morbidade da doença citomegálica quando ativa em indivíduos imunocomprometidos, este trabalho sugere que os bancos de tecidos em geral e especificamente bancos de pele estabeleçam protocolos de triagem de tecidos que contemplem pesquisa sorológica para CMV.

Descritores: Transplante de Pele; Infecção por Citomegalovírus; Imunologia.

Instituição:

¹ Departamento de Laboratório Central – Serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

² Banco de Tecidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência:

Dra. Vera Aparecida dos Santos.

Serviço de Imunologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 2º Andar / Bloco 5 - Cerqueira César

CEP: 05403-010 - São Paulo - SP

Tel.: 11 3069-6131

E-mail: vera@usp.com.br

Recebido em: 05.03.2007

Aceito em: 05.06.2007

INTRODUÇÃO:

Atualmente, tem-se verificado um aumento substancial das taxas de sobrevivência dos pacientes com queimaduras amplas (> 50% da superfície corpórea), apesar das altas taxas de morbidade e mortalidade estarem ainda presentes.¹ Nesses pacientes, a rápida cobertura da área cruenta resultante do trauma se faz necessária, restaurando as importantes funções da pele de regulação térmica, controle de perda de fluidos, além de ser uma barreira contra infecções.² Nesse contexto, desde a década de 50 bancos de pele têm possibilitado o transplante de enxertos alógenos, consolidando seu papel como substitutos cutâneos temporários. Sua aplicação leva à diminuição da dor e da contaminação bacteriana comparado a curativos oclusivos.^{3,4}

Os aloenxertos podem ser utilizados tanto “a fresco” (refrigerados), após criopreservação, ou ainda após processamento em altas concentrações de glicerol.

Inúmeros estudos epidemiológicos têm sugerido uma relação entre a utilização de aloenxertos com sorologia positiva para citomegalovírus (CMV) e o risco de desenvolver a infecção pelo vírus em pacientes queimados; tendo sido constatado que essa infecção contribui para o aumento da morbidade e mortalidade daqueles pacientes.⁵⁻⁷ Nesse fato reside a importância da avaliação da presença de sinais imunológicos da doença ativa ou contato dos doadores potenciais de tecidos cutâneos.

MÉTODO:

Foram compilados em um estudo retrospectivo os resultados sorológicos obtidos com a pesquisa de anticorpos anti-CMV das classes IgM e IgG de doadores de pele do Banco de Tecidos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de maio de 2001 a maio de 2006.

Durante os cinco anos de análise, foi recebido um total de 148 sorologias de doadores de tecidos cutâneos (61 femininos, 87 masculinos), provenientes de cinco instituições da cidade de São Paulo: Instituto Dante Pazzanese - IDP (32), Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE (3), Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (32), Hospital Central Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - ISCMSP (13) e HC FMUSP (68).

A pesquisa sorológica foi feita no Serviço de Imunologia da Divisão de Laboratório Central através de método ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). Nos três primeiros anos do estudo, o procedimento era realizado de forma automatizada com a utilização do aparelho AXSYM, marca ABBOTT®. Há dois anos o procedimento tem sido realizado, ainda de forma automatizada, no aparelho Cobas Core, da marca Roche®.

A pesquisa de anticorpos anti-CMV, principalmente os da classe IgM, nem sempre é procedimento de rotina em todos os hospitais na triagem de doadores de múltiplos órgãos. Assim, para efeito deste estudo, 36 doadores de tecidos cutâneos sem sorologia para CMV foram excluídos, devido à ausência da triagem sorológica completa (IgM e IgG). Foram incluídas amostras de apenas 112 doadores, sendo 68 do sexo masculino e 44 do sexo feminino com a idade média de 41,2 ± 12,8 anos, variando de 11 a 65 anos. As amostras foram agrupadas de acordo com o resultado sorológico obtido na pesquisa de anticorpos anti-CMV das classes IgM e IgG em:

- Grupo 1. IgG positivo e IgM negativo ou não pesquisado;
- Grupo 2. IgG negativo e IgM negativo ou não pesquisado.

RESULTADOS

Com relação aos grupos, obtivemos os seguintes resultados (Tabela 1):

Tabela 1. Resultados das Sorologias para Anticorpos Anti-CMV

IgG positivo (91,07%)		IgG negativo (8,93%)	
IgM negativo	IgM não pesquisado	IgM negativo	IgM não pesquisado
59	43	5	5
Grupo 1 (n = 102)		Grupo 2 (n = 10)	

Grupo 1 (IgG positivo e IgM negativo ou não pesquisado) – 102 doadores, 59 com IgG positivo e IgM negativo; 43 com IgG positivo e IgM não pesquisado.

Grupo 2 (IgG negativo e IgM negativo ou não pesquisado) – 10 doadores, 5 com IgG negativo e IgM negativo; 5 com IgG negativo e IgM não pesquisado.

Nenhuma das amostras de sangue pesquisadas apresentou resultado positivo para pesquisa de anticorpos anti-CMV da classe IgM. Obtivemos positividade de IgG em 91,07% das amostras e nenhum caso de IgM positivo.

DISCUSSÃO

As infecções por CMV são muito frequentes, porém observa-se que a doença clínica é rara em crianças e adultos imunocompetentes. Entre adultos imunocompetentes, de 30% a 90% apresentam anticorpos IgG-CMV presentes no organismo, sendo descritos como soropositivos para CMV.⁸⁻¹⁰ Estudos de soroprevalência de anticorpos anti-CMV na população mundial demonstraram que o CMV ocorre em todas as regiões do mundo, sendo inversamente proporcional ao status socioeconômico do local.^{11,12}

Em indivíduos imunocompetentes, a infecção pelo CMV não é capaz de expressar qualquer efeito patogênico, já que as células infectadas pelos vírus são destruídas por células T citotóxicas específicas e a infecção procede de forma assintomática. A presença dessa infecção assintomática é baseada na detecção de anticorpos anti-CMV nos fluidos corporais. O período de incubação é de quatro a 12 semanas, quando o antígeno pode ser detectado. Nesse período há o aparecimento de anticorpos anti-CMV da classe IgM e, mais tardiamente, aumento de cerca de 400% no nível de IgG-CMV.¹³

O vírus pode permanecer latente no interior de vários órgãos e ser reativado em decorrência de depressão da imunidade celular, como por exemplo, em situações como gravidez, AIDS, uso de drogas imunossupressoras ou grandes queimados.^{8,14-16} Alguns estudos sugerem que a imunossupressão pós-queimadura¹⁷, transfusão de sangue¹⁸ e o transplante de pele de doadores sorologicamente positivos para CMV¹⁹ podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de infecção por CMV.²⁰

Nestes indivíduos imunocomprometidos a infecção latente do CMV transmitida através do transplante de tecidos pode tornar-se sintomática, resultando em sérias complicações, devido à disseminação do vírus pelo organismo e possível envolvimento de órgãos. São descritas diversas manifestações clínicas, entre as quais a mais comum é a retinite, responsável por 85% dos casos de sintomas clínicos do CMV. Doenças gastrintestinais são a segunda manifestação mais comum, e incluem esofagite, colite, gastrite e hepatite. O acometimento do sistema nervoso central ocorre em menos de 1% dos casos^{12,14}.

Estudos na Literatura mostram uma taxa de soroconversão (aparecimento de anticorpos anti-CMV) em pacientes anteriormente soronegativos que receberam aloenxertos de pele de cadáver soropositivos variando entre 17 e 22,7%.⁵⁻⁷ Essa incidência é similar à de soroconversão em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, em que a importância da análise sorológica dos doadores já é bem aceita atualmente.²¹⁻²³

Infecções recorrentes por CMV podem ser causadas por reativação do vírus causador da infecção primária ou por reinfeção. A reinfeção tem sido observada em casos de exposição a cepas diferentes de CMV.^{9,12-16}

Apesar do mecanismo de transmissão do CMV ainda não ter sido determinado⁷, assim como o real potencial de transmissão viral pelos aloenxertos de pele, a análise sorológica de doadores de pele em bancos de tecido tem se mostrado cada vez mais importante, tendo em vista as possíveis repercussões clínicas envolvidas no caso da infecção por CMV em indivíduos imunocomprometidos. Além disso, pacientes com sorologia positiva para a infecção apresentam maior tempo de estadia hospitalar, comparados àqueles sem evidência sorológica⁵, o que acaba por aumentar os custos com o tratamento, e, principalmente, gerar maior risco de submeter esses pacientes a outras infecções.



No Banco de Tecidos do Hospital das Clínicas de São Paulo - FMUSP, a triagem sorológica complementar para CMV pré-liberação dos tecidos é feita rotineiramente em amostras adicionais de sangue pela pesquisa de anticorpos das classes IgG e IgM. Entretanto, essa ainda não é a rotina entre todos os bancos de tecidos ou grupos de transplante de órgãos que participam da rede. Significativamente, em nosso estudo foram excluídos 36 doadores (quatro captados na ISCMSP, dois no HIAE e 30 na UNIFESP) devido à ausência da triagem sorológica completa (IgM e IgG) considerada “irrelevante” para doadores de órgãos. Há ainda uma não uniformidade dos métodos de análise sorológica entre os hospitais, que variaram de acordo com a procedência do material, uma vez que cada instituição fornecedora utiliza

o “kit comercial” que adquiriu através de seu próprio setor de compras, já que não existe uma central de compras organizada pelo Serviço Público.

CONCLUSÃO:

Diante da alta prevalência de anticorpos anti-CMV da classe IgG em nossa casuística e da morbidade da doença citomegálica quando ativa em indivíduos imunocomprometidos^{8,13-16}, este trabalho sugere que os Bancos de Tecidos em geral e especificamente Bancos de Pele diante de sua clientela imunologicamente comprometida, estabeleçam protocolos de triagem de tecidos que contemplem necessariamente a pesquisa sorológica para CMV.

ABSTRACT:

Introduction: Considering the likely link between the use of cytomegalovirus (CMV) infected skin grafts and the development of severe disease in immunocompromised recipients, we analysed the incidence of IgM and IgG anti-CMV antibodies of skin graft donors of University of São Paulo Medical School Skin Bank. **Purpose:** To analyze the incidence of soropositive skin graft donors for IgM and IgG anti-CMV antibodies at the University of São Paulo Medical School Skin Bank. **Method:** We performed a retrospective study in 112 screening results from skin graft donors at the Skin Bank of the University of São Paulo Medical School from 2001 to 2006. **Results:** None of the serum samples presented IgM anti-CMV, while IgG anti-CMV was found in 91.07% in this screening. 102 positive donors for IgG anti-CMV, IgM anti-CMV were negative in 59 cases (58%); in 43 cases (42%) the IgG screening was not performed. 10 negative donors for IgG anti-CMV, IgM anti-CMV were negative in 5 cases (50%), and in 5 (50%) cases, the IgG screening was not performed as well. **Conclusion:** Considering the high IgG anti-CMV antibody rates in skin graft donors and the morbidity as acute disease in immunocompromised hosts, this study outlines the importance of a careful screening including CMV screening in donors as routine in tissue and especially in skin banks.

Keywords: Skin Transplantation; Cytomegalovirus Infection; Immunology.

REFERÊNCIAS

1. Wolf SE, Rose JK, Desai MH, e cols. Mortality determinants in massive pediatric burns: An analysis of 103 children with > or = 80% TBSA burns (> or = 70% full-thickness). *Ann Surg.* 1997;225(5):554-65.
2. Garrison JL, Thomas F, Cunningham P. Improved large burn therapy with reduced mortality following an associated septic challenge by early excision and skin allografting using donor-specific tolerance. *Transplant Proc.* 1995;27(1):1416-8.
3. Kobayashi H, Kobayashi M, McCauley R, e cols. Cadaveric skin allograft cytomegalovirus transmission in a mouse model of thermal injury. *Clin Immunol.* 1999;92(2):181-7.
4. Shelby J, Saffle JR, Kern ER. Transmission of cytomegalovirus infection in mice by skin graft. *J Trauma* 1988;28(2):203-6.
5. Bale JF Jr, Kealey GP, Massanari RM, e cols. The epidemiology of cytomegalovirus infection among patients with burns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1990;11(1):17-22.
6. Kagan RJ, Naraqi S, Matsuda T, e cols. Herpes simplex virus and cytomegalovirus infections in burned patients. *J Trauma.* 1985;25(1):40-5.
7. Kealey GP, Aguiar J, Lewis RW 2nd, e cols. Cadaver skin allografts and transmission of human cytomegalovirus to burn patients. *J Am Coll Surg.* 1996;182(3):201-5.
8. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. [Congenital and perinatal infections] *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(Suppl 1):S15-30. Portuguese.
9. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes.* 2004;11(Suppl 2):95A-104A. Review.
10. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician.* 2003;67(3):519-24. Review.
11. Gold E, Nankervis GA. Cytomegalovirus. *Viral infections of human: epidemiology and control.* Plenum Press, New York, 3ª Ed. Capítulo 8. 169. 1991.
12. Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infectologia – Livro 1. Editora Ateneu, 2ª Edição. 190-196;150-5.
13. Anaizy N. Citomegalovírus in solid organ transplantation. Disponível em: <http://www.thedrugmonitor.com/cmv-1.html>. Acessado em 31/10/2006.
14. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. Editora Churchill Livingstone, 3ª Edição. 1159-1169.
15. Alford CA, Stagno S, Pass RF e cols. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.* 1990;12(Suppl 7):S745-S753. Review
16. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 1998;22(4):260-6.
17. Polk HC Jr, George CD, Wellhausen SR, e cols. A systematic study of host defense processes in badly injured patients. *Ann Surg.* 1986;204(3):282-99.
18. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M. The risk of cytomegalovirus infection in seronegative transfusion recipients not receiving exogenous immunosuppression. *J Infect Dis.* 1988;157(3):523-9.
19. Shelby J, Shanley J. Transfer of murine cytomegalovirus by syngeneic skin grafts. *Transplantation.* 1987;44(2):318-20.
20. Bale JF Jr, Kealey GP, Ebelhack CL, e cols. Cytomegalovirus infection in a cyclosporine-treated burn patient: case report. *J Trauma.* 1992;32(2):263-7.
21. Breinig MK, Zitelli B, Starzl TE, e cols. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and other viral infections in children after liver transplantation. *J Infect Dis.* 1987;156(2):273-9.
22. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, e cols. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1182-6.
23. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, e cols. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1991; 325(23):1601-7.

RESULTADOS DA COMISSÃO INTRA-HOSPITALAR DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE (CIHDOTT) DO HOSPITAL CRISTO REDENTOR DE PORTO ALEGRE

Results from the Intra-Hospital Commission for Organ and Tissue Donation for Transplantation (CIHDOTT) at Hospital Cristo Redentor in Porto Alegre

Sue Helen Barreto Marques¹, Paula De Cézar¹, Danieli Cerri Soares², Nára Selaimen Gaertner de Azeredo³

RESUMO

A doação de órgãos sempre foi um tema polêmico. Tão logo os transplantes se firmaram, seu maior fator limitante passou a ser a escassez de órgãos. A remoção de órgãos e tecidos só pode acontecer após o diagnóstico de morte encefálica, definido como a parada completa e irreversível das funções encefálicas. A fim de agilizar o processo de captação e doação de órgãos, foram instauradas as Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT) através da portaria nº 1.262, de 16 de junho de 2006. O Hospital Cristo Redentor (HCR) é referência em trauma e neurologia, sendo um dos grandes captadores de órgãos do Rio Grande do Sul. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é apresentar os dados relativos à captação no HCR. **Métodos:** Os dados foram recuperados desde o ano 2005. Não há registros confirmados de captação nos anos anteriores. **Resultados:** No primeiro semestre de 2005, apenas 9,2% dos pacientes que foram a óbito tiveram suas famílias abordadas quanto à doação. No segundo semestre foram 10,3% das famílias abordadas, seguidos por 19,6% e 39,1% respectivamente no primeiro e segundo semestres de 2006. Em 2007, no primeiro período, 26,6% das famílias foram abordadas pela CIHDOTT e 33,8% no segundo semestre do mesmo ano. **Conclusões:** Nota-se com a implantação da CIHDOTT um aumento no número de famílias abordadas tanto na captação de córneas como na captação de múltiplos órgãos. Esse achado revela que apesar de estar ativa há pouco tempo, a CIHDOTT do HCR consegue atuar de forma significativa.

Descritores: Transplantes; Política de Saúde; Morte Encefálica

Instituições:

¹ Unidade de Terapia Intensiva, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

² Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Cristo Redentor e Comissão Intra-Hospitalar de Captação de Órgãos e Tecidos do Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

³ Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Correspondência:

Sue Helen Barreto Marques

Rua Jornalista Roberto Eduardo Xavier, 47 - Bairro Hípica

CEP 91755-120 - Porto Alegre - RS

Tel.: 51 3312-2486/9202-9060

E-mail: sueh_barreto@yahoo.com.br

Recebido em: 03.07.2007

Aceito em: 16.07.2007

INTRODUÇÃO

A doação de órgãos sempre foi um tema polêmico, que tem despertado interesse e discussões em várias comunidades, provocando debates entre opiniões divergentes.^{1,2} Há algumas décadas, a transferência de um órgão de uma pessoa para outra parecia ficção científica. Atualmente, o transplante é o tratamento de escolha para muitos pacientes.³ Porém, infelizmente, estamos nos confrontando com a realidade da falta de doação de órgãos e tecidos, o que aumenta cada vez mais a fila de espera, composta por pessoas que sofrem e vêm no transplante de órgãos sua única alternativa para continuar vivendo.

Tão logo os transplantes se firmaram como tratamento viável, seu maior limitante passou a ser a escassez de órgãos, que gera um grande desequilíbrio entre a oferta e a demanda. Aparentemente, o caminho mais promissor para aumentar a oferta de órgãos seria a otimização do uso de sua principal fonte: o doador falecido, que pode oferecer, simultaneamente, oito órgãos para transplantes, além das córneas, ossos e pele.⁴

Essa escassez pode ser atribuída tanto à desinformação da população quanto aos problemas estruturais do sistema de saúde. No panorama internacional aparecem questões que podem ser



consideradas universais em relação à doação de órgãos, sendo a negativa familiar em consentir a doação citada como o principal entrave na efetivação do transplante.⁵

O dilema é intenso e cabe aos profissionais inseridos nesse processo absterem-se de qualquer julgamento, conduzindo a situação com sensibilidade e ética. Dois valores devem ser prioritariamente preservados: a vida e a dignidade do cadáver, pois esse não é um objeto e deve ser cercado de respeito.¹

A remoção de órgãos e tecidos só poderá acontecer após o diagnóstico de morte encefálica, conforme resolução do Conselho Federal de Medicina, e a doação dependerá da autorização do cônjuge ou parente maior de idade, obedecida a linha sucessória reta ou colateral, até o segundo grau inclusive.⁶

Em estudo realizado com 18 famílias de doadores de órgãos, o conhecimento limitado das famílias acerca do conceito de morte encefálica mostra-se um elemento que dificulta a tomada de decisão.⁵ O desconhecimento e a não aceitação da morte encefálica é compreensível, uma vez que, classicamente, a morte era definida como a cessação das funções cardíaca e respiratória. Para a manifestação do consentimento, é importante que os familiares tenham os esclarecimentos necessários sobre o processo de doação, incluindo o diagnóstico de morte encefálica.⁷

Nos Estados Unidos, assim como no Brasil, a escassez de órgãos para transplante mostra-se uma frustrante realidade. Dois fatores-chave são responsáveis: primeiro, a dificuldade na detecção da morte encefálica, o que acaba inviabilizando a doação; segundo, a necessidade do consentimento da família do potencial doador, o que limita o número de transplantes. Em média, não mais que 50% das famílias abordadas concordam com a doação.⁸

A morte encefálica (ME) é definida como parada completa e irreversível das funções encefálicas, impossibilitando a manutenção da vida sem o auxílio de meios artificiais.⁹ Apesar desse conceito já estar bem definido na comunidade científica mundial há pelo menos 30 anos, ele ainda não é bem aceito pela população em geral.¹⁰

No Brasil, o diagnóstico de morte encefálica é definido pela Resolução CFM nº 1480/97. Inicialmente, é necessário certificar-se que o paciente tenha identificação e registro hospitalar. A causa do coma irresponsivo deve ser conhecida e estabelecida. O paciente não pode estar hipotérmico (temperatura axilar < 35°C), não pode estar recebendo drogas supressoras do Sistema Nervoso Central e nem estar em hipotensão arterial (a pressão arterial sistólica deve estar maior ou igual a 90 milímetros de mercúrio). Preenchidos esses itens, o paciente deve ser submetido a dois exames neurológicos, que devem ser realizados por dois médicos diferentes, não integrantes da equipe de remoção e transplante, para avaliar a integridade do tronco cerebral. O intervalo de tempo mínimo entre um exame e outro é de seis horas. Além dos dois testes clínicos, ressalta-se ainda a obrigatoriedade de um exame complementar para mostrar ausência de atividade elétrica cerebral ou de atividade metabólica cerebral ou de perfusão sanguínea cerebral. Esse exame será definido pelo médico e pode ser: Angiografia Cerebral, Cintilografia Radioisotópica, Doppler Transcraniano, Monitorização da pressão intracraniana, Tomografia computadorizada com xenônio, Tomografia por emissão de fóton único, EEG, Tomografia por emissão de positrons, Extração Cerebral de oxigênio, dentre outros.¹¹

Essa normatização visa permitir a doação de órgãos, e, quando não for possível, o médico deve suspender o suporte vital desses

pacientes considerados mortos, após a comunicação à família. No Brasil a comunicação de ME para as equipes de captação de órgãos é compulsória.¹²

No Brasil, havia uma tendência de crescimento constante no número de transplantes. Entre os anos de 1999 e 2004 obteve-se um crescimento de 3 doadores por milhão de população (pmp) para 7,4 doadores pmp. Se esse crescimento fosse mantido, em dez anos seriam alcançadas as taxas médias atuais dos países desenvolvidos (15 a 25 doadores pmp). Mas, em 2005 observou-se uma queda em relação a 2004 (de 7,3 para 6,3 doadores pmp) que continuou em 2006 com 6,0 doadores pmp. O primeiro semestre de 2007 seguiu a mesma tendência, com uma diminuição na taxa de doadores efetivos no país para 5,4 doadores pmp. A Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) associa essa queda com o fato de não haver uma política estabelecida para os transplantes no país, pelas dificuldades com o programa informatizado do Ministério da Saúde, pela ausência de resolução para o emprego ou para a alocação de órgãos de doadores limítrofes, pela penalização para integrantes de equipes de transplante que são impedidos por portaria de atuar como coordenadores hospitalares de transplante, pelo não-controle das atividades e dos resultados dos centros de transplantes, pela desigualdade na distribuição dos centros de transplante nas diferentes regiões e pelas dificuldades no fornecimento das medicações imunossupressoras.^{13,14,15}

O Rio Grande do Sul (RS) tem mostrado uma estagnação na doação de órgãos nos últimos anos. Em 2004, apresentou 12,0 doadores pmp, com um aumento em 2005 para 13,2 doadores pmp. Em 2006 voltou para 12 doadores pmp, mantendo o mesmo valor em 2007. Hoje, mostra-se como o segundo estado brasileiro em doação de órgãos, ficando atrás apenas de Santa Catarina com 14,7 doadores pmp em 2007.^{13,14,15}

Com a finalidade de agilizar o processo de captação e doação de órgãos, foram instauradas as Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT) através da portaria nº 1.262, de 16 de junho de 2006. As comissões devem ser compostas por no mínimo três membros de nível superior, dentre os quais um médico ou enfermeiro designado como coordenador. Dentre suas funções, está a articulação com a Central de Transplantes, notificando as situações de possíveis doações de órgãos e tecidos, a identificação dos recursos diagnósticos disponíveis na instituição, a garantia de uma adequada entrevista familiar para solicitação da doação e a disponibilização dos insumos necessários para a captação de órgãos e tecidos no hospital. É necessário que a CIHDOTT seja efetiva e integrada com os demais profissionais, capaz de agilizar todo o processo de captação para os potenciais doadores.¹⁶

Do ponto de vista institucional, cria-se o Sistema Nacional de Transplante (SNT), com o objetivo de desenvolver nacionalmente o processo de captação e distribuição de órgão e tecidos, sob a responsabilidade das três esferas de governo, formado pelas Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). É obrigatório que todos os serviços de saúde notifiquem às CNCDO de seus Estados a ocorrência da morte encefálica. É também de responsabilidade dos serviços de saúde inscrever o potencial receptor no sistema de lista única, na CNCDO de sua área de residência, bem como fornecer as explicações específicas sobre os critérios de distribuição do órgão ou tecido ao qual se relaciona como possível receptor.⁶

O Hospital Cristo Redentor (HCR), situado na Zona Norte de Porto Alegre, é referência em trauma e neurologia, sendo um dos grandes captadores de órgãos do Rio Grande do Sul. Assim, o objetivo deste trabalho é apresentar os dados relativos à captação no HCR, considerando que a CIHDOTT foi implantada nesse hospital em junho de 2006.

MÉTODOS

Pesquisa documental retrospectiva. Os dados relativos à captação de órgãos no HCR foram recuperados desde o ano 2005. Não há registros confirmados de captações nos anos anteriores.

Será observado o rigor ético quanto à propriedade intelectual dos textos científicos pesquisados no que diz respeito ao uso do conteúdo e de citação das partes das obras consultadas. A preservação da identidade das pessoas será mantida e a divulgação das informações obtidas não acarretará prejuízos para os mesmos. A divulgação dos dados foi consentida pela Coordenação da Comissão Intra-Hospitalar de Captação de Órgãos e Tecidos do Hospital Cristo Redentor, Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

RESULTADOS

No ano de 2005 ocorreram 563 óbitos no hospital, sendo que desses, 56 tiveram suas famílias abordadas quanto à doação, com a captação de 20 córneas e 10 múltiplos órgãos. Já em 2006, foram 552 óbitos, com 161 famílias abordadas, 38 córneas captadas e 10 múltiplos órgãos. Finalmente, em 2007, ocorreram 518 óbitos totais. A CIHDOTT abordou 157 famílias, garantindo a captação de 52 córneas e 18 múltiplos órgãos.

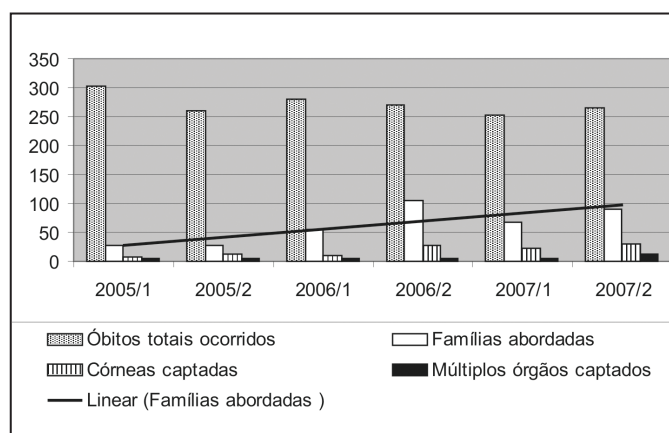
Assim, no primeiro semestre de 2005 apenas 9,2% dos pacientes que foram a óbito no período tiveram suas famílias abordadas quanto à doação de órgãos e tecidos. No segundo semestre foram 10,3% das famílias abordadas, seguidos por 19,6% e 39,1% respectivamente no primeiro e segundo semestre de 2006. Em 2007, no primeiro período, 26,6% das famílias foram abordadas pela CIHDOTT e 33,8% no segundo semestre do mesmo ano.

DISCUSSÃO

A partir da criação da CIHDOTT em 2006, percebe-se uma significativa evolução na coleta de dados relativos à captação, como por exemplo sexo, idade, causas de óbito, causas da não doação, entre outros. Esses dados hoje já são registrados e organizados pela comissão. Segundo estatísticas da Comissão coletadas de outubro a dezembro de 2007 em relação à variável sexo do número total

de potenciais doadores, identificou-se maior concentração do sexo masculino 34 (72,34%) comparado ao sexo feminino 13 (27,65%). Em relação à faixa etária, observou-se um paciente com menos de 10 anos, nove pacientes entre 10-30 anos, 13 pacientes entre 31-50 anos, 12 pacientes entre 51-70 anos, nove pacientes com mais de 70 anos e dois pacientes que não tiveram a idade identificada.

No gráfico abaixo destaca-se a tendência linear no número de famílias abordadas pela CIHDOTT no período de 2005 a 2007. Nota-se uma linha crescente no número de famílias entrevistadas. Apesar de não existir a CIHDOTT antes de junho de 2006, a captação de órgãos e tecidos ocorria na instituição de forma significativa. Porém, com a criação da Comissão, o processo de captação tornou-se fundamentado e baseado em protocolos, garantindo assim maior e constante efetividade.



Evolução das atividades da CIHDOTT entre 2005 e 2007

CONCLUSÕES

Nota-se com a implantação da CIHDOTT, a partir do segundo semestre de 2006, um aumento significativo no número de famílias abordadas. Observa-se também um aumento importante na captação de córneas e um pouco mais sensível na captação de múltiplos órgãos, em especial no segundo semestre de 2007.

Esse achado revela que, apesar de estar ativa há pouco tempo, a CIHDOTT do referido hospital consegue atuar de forma significativa, apesar dos entraves burocráticos e institucionais. Espera-se que a Comissão possa se desenvolver mais nos próximos anos, aumentando o número de famílias abordadas e a retirada de múltiplos órgãos, tentando assim colaborar para a redução da escassez de órgãos e tecidos no país.

ABSTRACT

Organ donation has always been a controversial issue. When transplantation became steady, its higher limiting factor arose from the organ scarceness. The organs and tissues removal can only take place after the encephalic death diagnosis, defined as the complete and irreversible stop of encephalic functions. In order to speed up the organ procurement and donation process, Intra-Hospital Commissions for Organ and Tissue Donation for Transplant (CIHDOTT) have been established by the Decree no. 1.262 of June 16, 2006. Hospital Cristo Redentor (HCR), a reference in trauma and neurology has one of the biggest organ procurement organ rates in the state Rio Grande do Sul. **Purposes:** The purpose of this paper is to present data concerning the procurement at HCR. **Methods:** Data were collected since 2005. There is no confirmed registration evidencing procurement in previous years. **Results:** In the first semester of 2005, only 9.2% families of patients who died were approached to donate. During the second semester, 10.3% families were approached, followed by 19.6% and 39.1% in the first and second semester of 2006, respectively. In the first semester of 2007, 26.6% families were approached by the CIHDOTT, and



33.8% in the second semester of that same year. **Conclusions:** From the CIHDOTT implantation, it is perceived an increase in the approach of families for the corneas and multiple organs procurement. Such finding discloses that despite its recent activity, the HCR CIHDOTT Commission performance is successful in a significant way.

Key Words: Transplantation; Health Policy; Brain Death.

REFERÊNCIAS

1. Lima EDRP, Magalhães MB, Nakamae DD. Aspectos Ético-Legais da Retirada e Transplantes de Tecidos, Órgãos e Partes do Corpo Humano. *Rev latino-am enfermagem*. 1997;5(4):5-12.
2. Moraes MW, Gallani MCBJ, Meneghin P. Crenças que Influenciam Adolescentes na Doação de Órgãos. *Rev Esc Enferm USP*. 2006;40(4):484-92.
3. Morgan V. Issues in Organ Donation and Transplantation. *JR Soc Med*. 1999; 92:356-358.
4. Rech TH, Rodrigues EMF. Manuseio do Potencial Doador de Múltiplos Órgãos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2007;19:2:197-204.
5. Sadala MLA. A Experiência de Doar Órgãos na Visão de Familiares de Doadores. *J Bras Nefrol*. 2001;23(3):143-51.
6. Ribeiro CDM, Schramm FR. Atenção Médica, Transplante de Órgão e Tecidos e Política de Focalização. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(9):1945-53.
7. Santos MJ, Massarollo MCKB. Processo de Doação de Órgãos: Percepção de Familiares de Doadores Cadáveres. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2005 maio-junho; 13(3):382-7.
8. Nathan HM, Conrad SL, Held PJ, McCullough KP, Pietroski RE, Siminoff LA, et al. Organ Donation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(4):29-40.
9. Kerridge IH, Saul P, Lowe M, McPhee J, Williams D. Death, Dying and Donation: Organ Transplantation and the Diagnosis of Death. *J Med Ethics*. 2002 [cited 2007 oct 15];28:89-94. Available from: <http://jme.bmj.com>.
10. Bitencourt AGV, Neves FBSC, Durães L, Nascimento DT, Neves NMBC, Torreões LA, et al. Avaliação do Conhecimento de Estudantes de Medicina sobre Morte Encefálica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2007;19:2:144-50.
11. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.480/97. Disponível em: <http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1480_1997.htm>. [Acesso em 2007 nov 01]
12. Lago PM, Piva J, Garcia PC, Troster E, Bousso A, Sarno MO, et al. Brain Death: Medical Management in Seven Brazilian Pediatric Intensive Care Units. *J Pediatr*. 2007;83(2):133-140.
13. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XI. N. 2. Janeiro – dezembro 2005. Disponível em: <[#](http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp)>. [Acesso em 2007 oct 30]
14. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XII. N. 2. Janeiro – dezembro 2006. Disponível em: <[#](http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp)>. [Acesso em 2007 oct 30]
15. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XIII. N. 1. Janeiro – julho 2007. Disponível em: <[#](http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp)>. [Acesso em 2007 oct 30]
16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 1.262 de 16 de junho de 2006. Disponível em: <[#](http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm)>. [Acesso em 2007 oct 20]

O IMPACTO DO TRANSPLANTE PEDIÁTRICO NA FAMÍLIA: REVISÃO DA LITERATURA

The impact of the pediatric transplant on the family: a review of the literature

Ana Márcia Chiaradia Mendes, Maria Clara Cassuli Matheus, Regina Szyliet Bousso

RESUMO

Objetivo: explorar o conhecimento disponível na literatura de ciências da saúde sobre a experiência das famílias de crianças submetidas a transplante de órgãos, bem como identificar lacunas nessa área. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, em que os textos foram selecionados nas bases de dados *Medline*, *Pubmed* e *Lilacs*, utilizando as palavras-chave *child*, *transplantation* e *family*. Os nove textos selecionados para análise foram organizados quanto ao tipo de estudo, ano e local de publicação, objetivos, método e principais resultados. A análise dos trabalhos permitiu identificar quatro categorias principais abordadas na literatura: Funcionamento e Adaptação Psicossocial, Experiência familiar, Qualidade de vida e Indicadores de prognóstico, sendo a totalidade das publicações de origem internacional. Conclui-se que a literatura já traz dados que comprovam o grande impacto que a experiência do transplante exerce sobre a criança e sua família, porém, pesquisas futuras que enfoquem a experiência da família em termos de sua dinâmica em todo o processo do transplante e abordando intervenções de Enfermagem centradas no cuidado a essas famílias fazem-se necessárias.

Descritores: Literatura de Revisão como Assunto; Transplantes; Família; Relações Familiares.

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos não é mais considerado um procedimento experimental, mas uma intervenção cirúrgica amplamente aceita e recomendada para o tratamento de disfunções degenerativas e progressivas de órgãos de crianças e adultos, principalmente com doenças renais, hepáticas, pulmonares e cardíacas, por proporcionar aumento na sobrevida desses pacientes e melhor qualidade de vida.¹⁻⁵

Avanços contínuos têm sido feitos, principalmente no que diz respeito ao aprimoramento da técnica cirúrgica e aos mecanismos mais eficientes de imunossupressão, de forma a aumentar cada vez mais a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes transplantados. A literatura traz extensos exemplos sobre os principais avanços, dos quais destacamos os relacionados ao transplante hepático pediátrico.^{3-4, 6}

No entanto, diferente dos avanços tecnológicos, estudos ressaltam que pouco se tem estudado sobre o impacto emocional da experiência do transplante sobre a criança e sua família.⁷⁻¹⁰ A família, diante da experiência do transplante, necessita alterar todo o seu funcionamento para atender às suas demandas e, sendo a doença um evento familiar, partimos da premissa que esta deve ser incorporada ao cuidado dos profissionais.

Para tanto, é importante que os profissionais estejam equipados e preparados para desempenhar uma prática baseada em evidências. Assim sendo, perguntamos: o que tem sido pesquisado e publicado sobre as famílias de crianças transplantadas, na última década? Quais os resultados encontrados e quais novos caminhos de pesquisa poderiam ser abordados de forma a colaborar com essa área de conhecimento?

Instituição:

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP; Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Correspondência:

Ana Márcia Chiaradia Mendes
Rua Zacarias de Góis, 1326 apto 41- Campo Belo
CEP 04610-003 - São Paulo - SP
Tels.: 11 5535-0547/8644-6164
E-mail: mendes_amc@yahoo.com.br

Recebido em: 25.05.2007

Aceito em: 25.06.2007

JBT J Bras Transpl. 2007; 10:726-730

Mediante tais indagações, realizamos o presente estudo, com o objetivo de explorar o conhecimento disponível na literatura de Ciências da Saúde da última década sobre famílias de crianças submetidas a transplante de órgãos, bem como identificar lacunas nessa área de conhecimento, sugerindo caminhos para pesquisas futuras.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório de revisão da literatura, cujas etapas operacionais basearam-se no “Curso de Pesquisa Bibliográfica: Medline, Lilacs, Portal de Revistas Científicas CAPES”, promovido pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. A estratégia metodológica apoiou-se no estudo de revisão sistemática.¹³

A questão básica que norteou a investigação é: **o que tem sido estudado e pesquisado a respeito da família da criança transplantada?**

Utilizando-se as bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System – online*) e PUBMED fizemos uma busca por estudos relacionados ao tema de estudo publicados no período entre 1996-2006, utilizando-se as palavras chave: *child* (criança), *transplantation* (transplante) e *family* (família).

Cabe ressaltar que a palavra *nursing* (enfermagem) foi excluída da busca, pois não apareceram resultados associados, indicando-nos de antemão uma necessidade emergente de estudos de Enfermagem sobre o tema. Procedemos então à revisão sistemática, sem especificação de uma área nas Ciências da Saúde.

Ao todo, 52 referências foram encontradas, sendo desconsideradas aquelas cujos títulos ou resumos permitiram antecipadamente concluir que não se relacionavam especificamente com a questão deste estudo. Passou-se à busca da publicação completa das remanescentes em bibliotecas especializadas, tendo sido encontrados onze estudos completos. Destes, dois tratavam de famílias de adultos transplantados e foram desconsiderados, totalizando nove estudos para análise.

Os trabalhos foram classificados quanto ao tipo de estudo,¹⁴ ano e local de realização, objetivos, resultados e principais conclusões.

RESULTADOS

Os resultados encontrados indicam que a maioria (60%) dos estudos tem sido publicada a partir dos últimos cinco anos (Gráfico 1), é de abordagem quantitativa (Gráfico 2) e é originária da Europa ou da América do Norte (Tabela 1).

Gráfico 1: Ano de Publicação

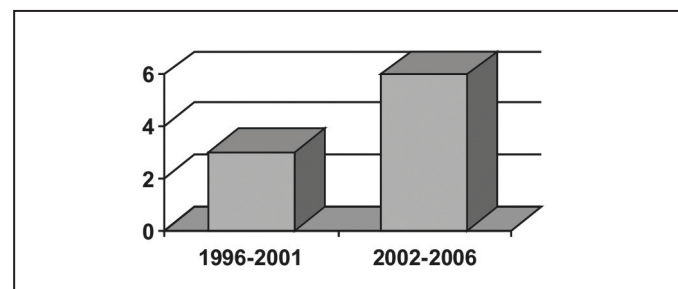


Gráfico 2: Abordagens de Pesquisa

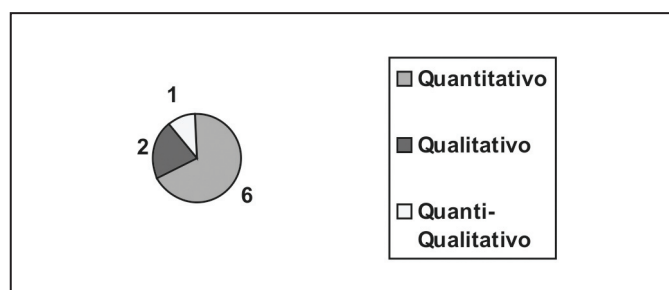


Tabela 1. País de Origem

País de origem	Número de trabalhos encontrados
Estados Unidos	4
França	1
Inglaterra	2
Itália	1
Suécia	1

Em relação aos objetivos, resultados e conclusões, a análise dos textos permitiu separá-los em quatro temas distintos: Funcionamento e Adaptação Psicossocial, Experiência familiar, Qualidade de vida e Indicadores de prognóstico. Os temas e textos são apresentados a seguir.

Funcionamento e Adaptação Psicossocial

Três dos textos selecionados estão voltados à exploração da percepção do funcionamento psicossocial de crianças submetidas a transplante, bem como o funcionamento psicossocial dos pais.¹⁵⁻¹⁷

Os resultados mostram que os pais geralmente fazem uma avaliação mais negativa em relação à criança do que ela própria, o que indica, por parte deles, uma visão hipervigilante em relação à criança transplantada,¹⁵ indicando também, alterações negativas nos relacionamentos conjugais e familiares, bem como um elevado índice de depressão e estresse pós-traumático dos pais, relacionados ao distanciamento de relações sociais e sentimentos de desesperança e incerteza quanto ao futuro.¹⁵⁻¹⁶

Estes estudos trazem evidências de que a forma como o transplante é percebido pela família influencia na forma como ela lida com a experiência, e que a adaptação da criança ao transplante é estreitamente relacionada ao funcionamento familiar; disfunções familiares aumentam as chances de problemas psicológicos na adaptação da criança no pós-transplante.¹⁶⁻¹⁷

Tais trabalhos reforçam que compreender o transplante pediátrico como um evento da família e analisar suas implicações na dinâmica familiar é um caminho de pesquisa que ainda precisa ser explorado, para que os profissionais de saúde consigam propor intervenções preventivas para famílias que estão atravessando a experiência. Destacam ainda que a gravidade clínica do paciente é menos importante do que o funcionamento familiar para

determinar a adaptação pós-transplante, sugerindo mais estudos que enfoquem o cotidiano da família nas diferentes fases da experiência do transplante.¹⁵⁻¹⁷

Outro estudo selecionado buscou investigar as marcas psicológicas presentes na criança que passou pela experiência de possuir uma doença hepática crônica na primeira infância e depois foi submetida a transplante hepático.¹⁸

Os resultados indicam a experiência do transplante sempre muito presente na vida da criança, que mesmo em sessões de desenho livre, traz à tona a experiência, representando mesas cirúrgicas, aparelhos, instrumentos, ou duas crianças lado a lado – uma saudável e outra bem doente. Os maiores medos dessas crianças estão relacionados à morte (61% dos pacientes e 11% dos controles) e a serem abandonadas pelos pais (50% dos pacientes e 27,7% dos controles). Mais da metade dos pais afirmou que o transplante e a doença hepática trouxeram impacto negativo para o desenvolvimento intelectual e emocional da criança.

Além disso, um ponto neste estudo merece especial atenção: os pais relatam que falar sobre o transplante com a criança é muito difícil para eles. Dentre os principais motivos para isso estão: a preocupação com a resposta emocional da criança, o fato de que os pais consideram o transplante um assunto constrangedor e delicado de ser abordado e o evento da morte do doador como sendo algo muito difícil de explicar para a criança. Diante disso, o estudo mostra também que quase 90% dos pais não conseguem nem imaginar as fantasias que seus filhos têm sobre o transplante, visto que esse assunto não é discutido em família. Os dados sugerem que quando não há comunicação sobre o transplante da criança entre os familiares, a criança pode passar pela experiência de forma traumática, como se houvesse um “vazio” em sua mente, e infere que o tema pode estar sendo excluído das conversas da família por razões culturais e psicológicas, que merecem maiores estudos.

Experiência familiar

Três estudos focam os pais e demais membros da família durante a experiência do transplante, buscando compreender a experiência de espera pelo transplante da criança, bem como suas alterações na dinâmica familiar durante essa experiência¹⁸⁻¹⁹ e posterior convívio com a criança transplantada.²⁰

Durante a experiência de aguardar o transplante, dados quantitativos indicam que as mães apresentam maior grau de ansiedade, disfunção social, sintomas somáticos e depressão do que os pais.²⁰ Os dados qualitativos indicam que as categorias representativas do período de espera pelo transplante são: colocando a vida em espera, experimentando escassez de suporte emocional, estabelecendo uma nova rede de suporte, sofrendo mudanças de papéis, preocupando-se com a situação financeira e procurando tirar o melhor da situação.¹⁹

Em relação aos sentimentos dos pais durante a experiência do transplante, a principal categoria apresentada no estudo foi a de incerteza quanto ao futuro. Com a experiência do transplante, os pais referem que a vida deles mudou completamente, principalmente no sentido de estabelecer novas prioridades e valores na vida; percebem a medicação como sendo a salvação da criança e sentem muito medo de esquecer os horários corretos da administração desta; sentem que perderam muitos amigos devido às limitações de convívio social que agora vivenciam e sentem-se incompreendidos por eles. Em relação à comunicação com a criança, muitos pais relataram sentir medo de abordar assuntos relativos ao transplante com ela, evitando falar sobre o assunto.²⁰

Tais estudos reforçam a importância da avaliação familiar pela equipe de saúde, de forma a oferecer novos recursos para que a família passe pela experiência ampliando sua rede de suporte social, e sugerem outros estudos que envolvam a avaliação da comunicação da família com a criança sobre o transplante.^{19,20} Ressaltam a importância de integrar o cuidado da família ao cuidado da criança na experiência de transplante e sugerem estudos que acessem sistematicamente a adaptação da criança/família para que se possa prover suporte e aconselhamento adequados durante todas as etapas do processo.²⁰

Qualidade de vida

Um estudo selecionado está voltado à qualidade de vida de crianças submetidas a transplante hepático ou renal sob a perspectiva delas, de seus pais e dos profissionais de saúde.²¹

Os resultados são preocupantes. As crianças transplantadas indicaram menor satisfação em relação à autopercepção, atividades escolares e saúde. As mães das crianças transplantadas demonstram necessidade intensa de apoio emocional para si próprias e sentem falta desse suporte também para seus filhos. A qualidade de vida das mães é alterada consideravelmente, principalmente porque elas deixam de trabalhar e alteram suas relações sociais por ficarem o tempo todo com o filho transplantado.

O estudo reforça a necessidade de se pensar em alternativas para que a criança atravessasse o período pós-transplante com as menores alterações possíveis na sua rotina, adotando um novo estilo de vida que possa ser compatível com a nova realidade. Para tal, é imperativo que criança e família entrem em contato com novos recursos e formas de manejo e adaptação.

Indicadores de prognóstico

Um trabalho destina-se a examinar diferenças físicas, demográficas e psicológicas entre dois grupos de famílias de crianças com fibrose cística: aquelas que sobreviveram ao período de espera pelo transplante e as que não sobreviveram, verificando se existe relação entre os fatores anteriormente mencionados e o tempo de sobrevivência pós-transplante.²²

Os maiores índices de estresse foram encontrados em famílias de crianças que não sobreviveram ao transplante. Avaliou-se que um total de 20% das famílias participantes tinham um funcionamento caótico e tal fato está relacionado a um período mais curto de sobrevivência pós-transplante. Houve relação estatisticamente significativa entre o maior tempo de sobrevida pós-transplante e a idade (quanto mais jovem, maior a sobrevida) e a gravidade clínica (quanto mais grave no pré-transplante, maior a sobrevida no pós-transplante).

Não há evidência sugestiva neste estudo de que fatores psicossociais devam de fato ser usados como contra-indicação ao transplante. O estudo sugere que novos estudos sejam feitos, com um olhar voltado à identificação de fatores que possam ser associados à resiliência familiar de forma a prolongar a sobrevida após o transplante.

DISCUSSÃO

Diante dos resultados apresentados, percebemos que independentemente dos temas abordados, as pesquisas têm focado de maneira geral as diferentes etapas do processo que envolve o transplante de órgãos,

seja na fase da espera pelo transplante no momento da cirurgia e no pós-operatório imediato, bem como a convivência social da criança transplantada, principalmente com os pais.

No entanto, podemos verificar que apenas duas pesquisas enfocam a família como um sistema. Destas, uma objetivou a verificação de uma possível associação entre o funcionamento familiar e o prognóstico da criança após o transplante¹⁷ e outra se destinou à investigação sobre o que acontece com outros membros da família enquanto aguardam o transplante da criança.²⁰

As demais pesquisas estão relacionadas às percepções isoladas da situação de transplante seja da criança, de um dos pais, do subsistema conjugal, ou ainda dos profissionais de saúde.

Quando retomamos a perspectiva de que a doença é um evento da família,¹² pensamos nesta como sendo um grupo de indivíduos em intensa e constante interação, e, portanto, a doença no contexto familiar não pode ser considerada sob o ponto de vista de apenas um dos membros do sistema, mas sim sob a perspectiva do sistema como um todo, que é mais do que a soma dos seus membros.²³

Não foram encontrados nos procedimentos de revisão adotados estudos que tivessem essa abordagem no cuidado com a família, considerando aspectos inerentes à dinâmica familiar e às diferentes formas de manejo e adaptação que o sistema familiar desenvolve na experiência do transplante pediátrico. Tal direcionamento de pesquisa se faz necessário para que seja compreendido o funcionamento familiar de uma criança que é submetida a um transplante de órgãos e para que se possa avaliar e propor intervenções de Enfermagem a essas famílias.

Atualmente, em diversas áreas dentro da Enfermagem tem crescido o número de trabalhos qualitativos feitos com o intuito de desenvolver e disseminar o conhecimento de fenômenos não mensuráveis por meio de análises estatísticas, primariamente os complexos fenômenos das interações humanas. Uma das áreas que merece destaque é a Enfermagem da Família, que tem como objetivo compreender as demandas da família nos diferentes contextos do processo saúde-doença e, com isso, criar estratégias para o cuidado desta. Diversos estudos já têm sido realizados nesse sentido em diferentes momentos do processo saúde-doença²⁴⁻²⁶ e dentro do contexto de doação de órgãos.²⁷⁻²⁸ A imersão nessa área de conhecimento, associada à ausência de estudos qualitativos na área de transplante, sugere novos caminhos e abordagens de pesquisa na Enfermagem em âmbito nacional.

Os resultados apresentados em todos os estudos destacam a importância do apoio às famílias de crianças transplantadas em todas as etapas da experiência de transplante. Independentemente do momento em que a família se encontra vivendo a experiência, estudos sugerem que a necessidade de apoio e de informações quanto ao estado de saúde da criança é de fundamental importância, e que o fato de a criança estar em boas condições clínicas não significa que os pais não tenham mais preocupações em relação ao seu estado de saúde, já que a experiência do transplante foi definida como uma experiência de intensa e constante incerteza.²⁰

Tais dados convergem com um estudo que objetivou compreender a percepção dos pais das crianças que passam pela experiência do transplante de pulmão. O estudo não foi encontrado na busca sistemática, mas é apontado como uma das principais obras que buscou compreender a percepção do subsistema conjugal diante da experiência.²⁹ Apesar de não fornecer dados sobre os demais membros da família, os autores trazem ricas contribuições no que diz respeito às demandas dos pais em meio à experiência, e não poderia deixar de ser mencionado como um referencial para aprofundamento das questões levantadas nos estudos analisados neste trabalho.

Não foram encontrados estudos que abordassem caminhos para intervenções de Enfermagem com essas famílias, embora já haja reconhecimento da necessidade de apoio em todas as etapas da experiência de transplante. Estudos que desenvolvam e validem intervenções junto a essas famílias podem trazer um avanço importante ao cuidado em meio à experiência de transplante.

RECOMENDAÇÕES

A literatura analisada apresenta dados consistentes acerca do grande impacto que a experiência do transplante da criança exerce sobre todos os membros da família. Considerando a família como um sistema que envolve, além da soma de seus membros, a complexidade de seu funcionamento e as interações que se processam a todo o momento em seu cotidiano, acreditamos ser de suma importância o desenvolvimento de estudos qualitativos que enfoquem a natureza e a dinâmica dessas interações no contexto de uma família que passa pela difícil experiência de ter uma criança submetida a um transplante de órgãos, para que possamos chegar a um entendimento mais completo sobre as diferentes interfaces da experiência do transplante pediátrico, e possamos, como enfermeiros e demais profissionais de saúde, atender às demandas da família.

ABSTRACT

This study aimed to explore the available knowledge in the scientific literature regarding the experience of families of children who are transplant recipients, and to identify gaps in that area of knowledge. A systematic review of the literature was performed by searching in the Medline, Pubmed and Lilacs database using the keywords child, transplantation and family. Nine texts were selected to the analysis, which were organized in terms of type of study, year and country of origin, purposes, methodological steps, and results. Data analysis allowed the identification of four main categories that have been discussed in the literature: Functioning and Psychosocial adaptation, family experience, quality of life, prognostic indicators; every selected article had been published in foreign countries. In terms of conclusion, it was established that the literature researched already shows solid data proving the great impact that the transplant experience has on the child and the family. However, future research focusing the experience of the family in terms of its functioning within the transplant experience and the Nursing intervention approach focused in these families, is imperative.

Keywords: Review Literature as Topic; Transplants; Family; Family Relationship.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pereira WA. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.
- Kurz JMcC. Vulnerability of well spouses involved in lung transplantation. *J Fam Nurs*. 2002;8(4):353-70.
- Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplantation*. 2002;6:378-87.
- Mir S, Erdogan H, Serdaroglu E, Kabasakal C, Hoscoskun C. Pediatric renal transplantation: single center experience. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:56-61.
- Hsu T. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplantation*. 2005;9:416-21.
- Tan N, Dhawan A. Pediatric Liver Transplantation: Review of literature 2003-2005. *Pediatr Transplantation*. 2006;10:549-57.
- Wise BV. In their own words: the lived experience of pediatric liver transplantation. *Qual Health Res*. 2002;12(1):74-90.
- Moore KA. Liver Transplantation: what do we really know about the long-term impact? *Liver Transpl*. 2003;9(11):1149-51.
- Brosig CL. Psychological functioning of pediatric lung transplant candidates/recipients: a review of the literature. *Pediatr Transplantation*. 2003;7:390-94.
- Falkenstein K. Proactive psychosocial management of children and their families with chronic liver disease awaiting transplant. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:205-7.
- Mendes AMC, Bousso RS. Compreendendo a dinâmica familiar da criança submetida a transplante de órgãos. *Rev. Soc Bras Enferm Ped*. 2006;6(1):5-8.
- Wright LM; Leahey M. Enfermeiras e Famílias: um guia para avaliação e intervenção na família. 3 ed. São Paulo: Roca, 2002.
- Galvão CM, Sawada NO, Trevizan MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática de enfermagem. *Rev Latino-Am. Enfermagem*. 2004;12(3):549-56.
- Polit DF, Beck CT, Hungler BP. Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem: métodos, utilização e avaliação. 5 ed. São Paulo: Artmed, 2004.
- Sudan D, Horslen S, Botha J, Grant W, Torres C; Shaw Jr B et al. Quality of life after Pediatric Intestinal Transplantation: the perception of pediatric recipients and their parents. *Am J of Transplant*. 2004;4:407-13.
- Young GS, Mintzer LL, Seacord D, Castañeda M, Mesrkhani V, Stuber ML. Symptoms of posttraumatic stress disorder in parents of transplant recipients: incidence, severity, and related factors. *Pediatrics*. 2003;111(6):725-31.
- DeMaso DR, Kelley SD, Bastardi H, O'Brien P, Blume ED. The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:473-80.
- Gritti A, Di Sarno AM, Comito M, De Vincenzo A, De Paola P, Vajro P. Psychological impact of liver transplantation on children's inner worlds. *Pediatr Transplantation*. 2001;5:37-43.
- Stubblefield C, Murray RL. Waiting for lung transplantation: family experiences of relocation. *Pediatr Nurs*. 2002;28(5):501-4.
- Serrano-Ikos E, Lask B. Psychosocial morbidity in children, and their families, awaiting heart or heart-lung transplantation. *J Psychosom Res*. 1997;42(7):253-60.
- Manificat S, Dazord A, Cochat P, Morin D, Plainguet F, Debray D. Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplantation*. 2003;7:228-35.
- Serrano-Ikos E, Lask B. The psychosocial correlates of transplant survival. *J Cyst Fibros* 2003;2:49-54.
- Angelo M. Com a família em tempos difíceis: uma perspectiva de Enfermagem. (tese). São Paulo: Escola de Enfermagem da USP; 1997.
- Bousso RS. Buscando preservar a integridade da unidade familiar: a família vivendo a experiência de ter um filho na UTI Pediátrica. (tese). São Paulo: Escola de Enfermagem da USP; 1999.
- Pettengill MAM. Vulnerabilidade da família: desenvolvimento do conceito. (tese). São Paulo: Escola de Enfermagem da USP; 2003.
- Rossato LM. Cuidando para a criança crescer apesar da dor: a cotidiano da família da criança com artrite reumatóide juvenil. (tese). São Paulo: Escola de Enfermagem da USP; 2003.
- Sadala MLA. Doação de órgãos: a experiência de enfermeiras, médicos e familiares de doadores. São Paulo: Editora Unesp, 2004.
- Bousso RS. Um tempo para chorar: a família dando sentido à morte prematura do filho. (tese). São Paulo: Escola de Enfermagem da USP; 2006.
- Stubblefield C, Murray RL. Parent's perceptions of their children's lung transplant experience. *J Fam Nurs*. 1998;4:367-86.



MAIS EDUCAÇÃO, MAIS DOAÇÕES DE ÓRGÃOS

More instruction, more organ donations

Taise Ribeiro Morais¹, Maricelma Ribeiro Morais², Wulfo Magalhães Diógenes³

RESUMO

Após o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas mais avançadas e do surgimento de novos imunossuppressores, o transplante de órgãos estabeleceu-se como tratamento de escolha para doenças terminais. Um dos principais fatores limitantes do aumento da captação de órgãos para o transplante é a falta de informação tanto por parte da população quanto por parte dos profissionais de saúde envolvidos. O objetivo do presente estudo é tecer considerações acerca de como pessoas com maior nível de escolaridade parecem ter melhor aceitação sobre doação de órgãos. Dessa forma, a presente revisão enfocará a necessidade de educar indivíduos, buscando aumentar o número de captação de órgãos e promover maior esclarecimento da população acerca do processo de doação e transplante de órgãos e tecidos.

Descritores: Doação de Órgão, Educação da População, Capacitação Profissional

O transplante e a doação de órgãos humanos são temas polêmicos, que têm despertado interesse e discussões. A falta de esclarecimento e o caráter sensacionalista do noticiário sobre tráfico de órgãos contribuem para aumentar dúvidas e tornar permanentes mitos e preconceitos.

A doação de órgãos e tecidos é vista pela sociedade em geral como um ato de solidariedade e amor por parte de familiares. No entanto, ela exige a tomada de decisão num momento de extrema dor e angústia causados pelo impacto da notícia da morte, do sentimento de perda e pela interrupção inesperada de uma trajetória de vida.¹

Hoje, com a modificação dos critérios de morte, surgem o conceito de morte encefálica e a possibilidade de utilização de órgãos e tecidos do doador. Quando não há um bom entendimento do processo de doação de órgãos, os familiares dos possíveis doadores sentem-se apreensivos, em dúvida e indecisos no momento da doação, por ser um assunto sobre o qual não têm muito esclarecimento.¹

A recusa familiar representa um grande entrave à realização dos transplantes, sendo também um dos principais fatores responsáveis pela escassez de órgãos e tecidos para transplantes. As famílias que compreendem bem o diagnóstico de morte encefálica são mais favoráveis à doação de órgãos, em comparação com famílias que acreditam que a morte só ocorre após a parada cardíaca. Sendo assim, a falta de informação reduz drasticamente o número de pacientes beneficiados pela recepção de um órgão.²

Apesar da divulgação de informações ser feita por pessoas responsáveis, precisamos educar também os profissionais de saúde, uma vez que eles interferem diretamente na tomada de decisão da família do provável doador.

A literatura é pródiga em referências demonstrando que os meios de comunicação de massa, apesar de sua grande penetração em âmbito nacional e mundial não são os mais adequados para promover o

¹ Central de Transplantes da Paraíba, Núcleo Regional de Campina Grande - PB;

² Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande - PB

³ Universidade Federal de Campina Grande - PB.

Correspondência:

Taise Ribeiro Morais
Rua Montevideu, 634 - Prata
CEP: 58108-660 - Campina Grande - PB
Tel.: 83 9932-0978
E-mail: taise_morais@hotmail.com

Recebido em: 18.05.2007

Aceito em: 16.07.2007

esclarecimento necessário sobre temas polêmicos como é, entre outros, o da doação de órgãos. Ao contrário, muitas vezes a forma, simbologia e repertório utilizados pelos meios de comunicação de massa causam mais celeuma e confusão do que esclarecimentos.³

Estudo realizado na Espanha constatou que muitas informações provenientes da mídia poderiam ser uma alternativa para o esclarecimento de dúvidas. Entretanto, por vezes esta reproduz informações distorcidas, superficiais e preconceituosas incapazes de modificar comportamentos negativos relacionados à doação de órgãos.⁴

Pesquisa realizada com pessoas que freqüentavam postos de saúde na Espanha apontou que apenas 7% dos entrevistados receberam informações sobre transplante de profissionais que proporcionavam cuidados primários de saúde. Embora as informações negativas tenham sido bastante absorvidas, o estudo indica que mesmo em pequena proporção, a informação positiva gerou uma nova forma de interpretar a doação de órgãos.⁵

Ressaltamos aqui a importância da discussão do assunto “doação de órgãos” com amigos e familiares, pois, quando bem instruídas, as pessoas são capazes de promover discussões, o que pode ser considerado promoção de doação.

O indivíduo contrário à doação de órgãos aparece em estudos como sendo: homem ou mulher com idade acima de 45 anos com baixo nível educacional, que não conhece o conceito de morte encefálica, tem parceiro contra a doação de órgãos, não é favorável

à doação de sangue e tem medo da manipulação do corpo após a morte. As principais razões para não aceitar a doação foram o desconhecimento de como se tornar doador e o medo de diagnóstico equivocado de morte.⁶

Frente a essa realidade, o profissional de saúde deve atuar como educador, visando modificar a opinião pública quanto a conceitos errôneos. Porém, as crenças desfavoráveis só poderão ser modificadas quando os educadores estimularem a população a participar de debates sobre transplantes de órgãos e a legislação pertinente.

Modificar a realidade existente implica também em desenvolver programas planejados e avaliados dentro de um processo educativo contínuo, respaldado por referenciais teóricos e modelos cientificamente reconhecidos, destinados a todos os segmentos da comunidade.

Portanto, faz-se necessária uma exortação ao poder público, para que considere a falta de insumos à prática da doação de órgãos como um problema real, e que sejam incluídas atividades educativas prioritárias acerca de transplantes nos programas do Governo e nas políticas de cuidados com a saúde.

Uma vez que a doação de órgãos no Brasil depende exclusivamente da permissão familiar, campanhas que busquem maior esclarecimento da população sobre o conceito de morte encefálica e especialmente que incentivem as pessoas a manifestar o desejo de ser doador e discutir sua decisão com a família são estratégias importantes para amenizar esse problema.

ABSTRACT

After the development of surgical techniques and the arrival of new immunosuppressant medications, the organ transplantation was established as the elected treatment for end-stage diseases. One of the main limiting factors to increase the organ captivation is the lack of information both among the population and the health professionals involved. The purpose of this study is to discuss some considerations on how people with higher education level seem to better accept the organ donation. This review will aim the need to educate individuals, seeking to increase the amount of organ donation, thus promoting a higher clarification level among the population on the organ and tissue donation and transplantation.

Keywords: Organ Donation, Population Education, Professional Training

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alencar SCS. Doação de órgãos e tecidos: a vivência dos familiares de crianças e adolescentes doadores. Dissertação (mestrado)—Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem: Paraná, 2006.
2. Siminoff LA, Mercer MB, Arnold R. Families understanding of brain death. *Prog Transplant*. 2003;13(3):218-24.
3. Moraes MW, Gallani MCBJ, Meneghin P. Crenças que influenciam adolescentes na doação de órgãos. *Rev Esc Enferm USP*: São Paulo, 2006;40(4):484-92.
4. Conesa C, Ríos A, Ramírez P, Canteras M, Rodríguez MM, Parrilla P. Influence of different sources of information on attitude toward organ donation: a factor analysis. *Transplant Proc*. 2004;36:1245-8.
5. Traiber C, Lopes MHI. Educação para doação de órgãos. *Scientia Medica*, Porto Alegre: PUCRS, v. 16, n. 4, out./dez. 2006.
6. Martinez JM, Martin A, Lopez JS. Spanish public opinion concernig organ donation and transplantation. *Med Clin*. 1995;105:401-6.



DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA PÓS-TRANSPLANTE TRATADA COM RITUXIMAB E SIROLIMUS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Post-transplant lymphoproliferative disorder treated with rituximab and sirolimus: case report and review of literature.

Marcus Vinícius de Pádua Netto^{1,2}, Henrique Vieira de Lima^{1,2}, Ana Paula de Souza Borges¹, Eduardo Moreira dos Santos²,
Emerson Nunes Costa^{1,2}; Luiz Cláudio Pádua Netto¹

RESUMO

Apesar dos benefícios do uso de imunossupressores para prevenir perda do enxerto no transplante renal, eles apresentam vários efeitos colaterais, entre eles as doenças linfoproliferativas que levam, por vezes, à necessidade de redução ou até mesmo da retirada total das drogas imunossupressoras, com risco de rejeição ao enxerto.

Relatamos um caso de um paciente branco, 20 anos, portador de insuficiência renal crônica secundária à Síndrome de Prune Belly, tendo iniciado hemodiálise em 2004, e, após seis meses, submetido a transplante renal e mantida imunossupressão com Tacrolimus, Micofenolato mofetil e Prednisona. No quarto mês pós-transplante renal desenvolveu quadro de doença linfoproliferativa pós-transplante, sendo então retirados imediatamente o Tacrolimus e Micofenolato mofetil, mantido apenas com Prednisona. Após aproximadamente um mês da retirada da imunossupressão, como não houve boa resposta com a redução da imunossupressão associada à terapia antiviral, optamos pela associação de Rituximab ao tratamento, com acompanhamento através de tomografia computadorizada, mostrando remissão total da esplenomegalia e da linfadenomegalia. Baseados em dados da literatura, foi associado Sirolimo à imunossupressão do paciente e mantida Prednisona com boa evolução após dois anos de seguimento.

Descritores: Transplante Renal; Transtornos Linfoproliferativos; Sirolimo, Imunossupressão.

RELATO DO CASO

Homem branco de 20 anos, portador de insuficiência renal crônica decorrente da Síndrome de Prune Belly foi submetido a transplante renal doador vivo relacionado (mãe) em junho de 2005, e mantido em acompanhamento ambulatorial com boa evolução com uso de Micofenolato mofetil (MMF) 2g/dia, Tacrolimus (TAC) 10mg/dia, Prednisona (PRED) 7,5 mg/dia e Sulfametoxazol/Trimetopim 400/180 mg/dia.

Após quatro meses do transplante renal, em outubro de 2005, o paciente iniciou com odinofagia, hiperemia e edema de orofaringe, com placas purulentas nas tonsilas palatinas, sem febre. Diagnosticada amigdalite bacteriana aguda, foi prescrito Clindamicina 600mg de 8/8 horas por 14 dias, porém, sem melhora clínica; foi substituída por Ceftriaxone 1g de 12/12 horas e Amoxicilina 500mg de 8/8 horas por 14 dias, agora, com resposta terapêutica relativa. Não havia relato no prontuário médico da presença de massa cervical naquele momento.

Passados dois meses do tratamento anterior, em dezembro de 2005 o paciente apresentou quadro de enterorragia importante, evoluindo com instabilidade hemodinâmica e necessidade de hemotransfusão (21 unidades). Foi realizada colonoscopia, evidenciando-se úlcera retal solitária sangrante, não tendo sido feita biópsia local, e que foi tratada com escleroterapia com adrenalina e o paciente, agora

Instituições:

¹ Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC - Araguari /MG

² Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia/MG

Correspondência:

Marcus Vinícius Pádua Netto,

Rua Marques Póvoa, 513 apto 801

CEP 38400-438 - Uberlândia - MG - Brasil

Telefone: 34 3236-3079

E-mail: marcus@nanet.com.br; marcus-netto@uol.com.br

Recebido em: 28.05.2007

Aceito em: 25.06.2007

JBT J Bras Transpl. 2007; 10:733-736

estabilizado, encaminhado ao serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas para avaliação e seguimento.

À admissão, observou-se grande massa cervical à esquerda, segundo o paciente, de crescimento progressivo (inicialmente com 5 cm) com sinais flogísticos, febre de 38,5° C e relato de perda ponderal de 4 kg em um mês. Realizada tomografia de crânio, constatou-se que a massa era compatível com um linfonodo cervical; à tomografia de abdome, viu-se esplenomegalia e nódulos hipocogênicos no baço (figura 1).

A sorologia para vírus Epstein-Barr (EBV) que nos exames pré-transplante do paciente era negativa, mostrou-se agora positiva e a biópsia da massa cervical foi compatível com Linfoma não-Hodking (LND) de grandes células B.

Confirmado o diagnóstico de *PTLD* associada à infecção recente pelo EBV, foi iniciado tratamento com Ganciclovir 250mg duas vezes ao dia e suspensão rápida da imunossupressão (TAC e MMF), mantendo-se apenas com PRED 10mg/dia.

Diante da gravidade da apresentação do quadro, da má resposta inicial ao tratamento com a retirada da imunossupressão associada à terapia antiviral, com persistência da massa cervical e da esplenomegalia, da piora progressiva e mantida a função renal com a suspensão da imunossupressão, foi optado por utilizarmos Rituximab (MABTERA®), 375 mg/m² /dose (500mg) EV em um total de quatro ciclos realizados semanalmente. O paciente evoluiu bem, apresentando boa resposta com a terapia e, clinicamente, redução total da massa cervical e esplenomegalia, confirmados por tomografia e recebendo alta após quatro semanas em uso de Prednisona 10mg/dia e Aciclovir 400mg 5x/dia.

Após seguimento de dois meses, com o paciente mantendo-se assintomático, sem massas palpáveis e com função renal estável (Cr=1.6mg/dl), diante dos relatos da literatura dos benefícios do uso dos inibidores do sinal de proliferação (sirolimus e everolimus), optamos por associar o Sirolimus (SRL) à imunossupressão à dose de 1mg/dia, sendo o nível sérico monitorizado mensalmente e mantido em torno de 5 ng/ml (VN: 5-10 ng/ml), reduzindo a PRED para 5mg/dia.

Atualmente, o paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial em uso de SRL 1mg/dia, PRED 5mg/dia, enalapril 5mg/dia e omeprazol 10mg/dia, mantém função renal estável (1,3 mg/dl), sem nenhum gânglio palpável e a tomografia de abdome controle mostrou-se normal, sem linfadenomegalias e/ou esplenomegalia.



Figura 1: Adenomegalia cervical à esquerda na admissão do paciente

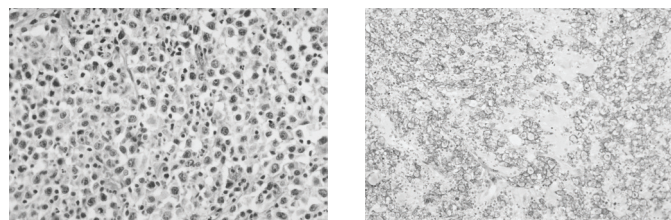


Figura 2: à esquerda, histopatologia compatível com LNH difuso de células B; à direita, imunohistoquímica mostrando-se positiva para CD-20.

O controle sorológico para EBV de setembro de 2006 revelou-se ainda positivo para IgM, porém, com redução dos títulos anteriores de IgG. Como confirmação e segurança para retirada da terapia antiviral foi solicitada pesquisa de capsídio viral para EBV, que se mostrou negativa e permaneceu negativa em pesquisas posteriores.

DISCUSSÃO

O termo doença linfoproliferativa pós-transplante é comumente aplicado para um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela proliferação linfóide anormal que acomete pacientes farmacologicamente imunodeprimidos submetidos a transplantes de órgãos sólidos ou transplante de medula óssea. Aproximadamente 90% dos casos de *PTLD* estão relacionados a infecções pelo EBV e tumores sólidos constituídos por células B CD-20 positivas.¹

É uma complicação pouco freqüente pós-transplante de órgãos sólidos, com incidência variando entre 1% e 10%, sendo mais expressiva a sua ocorrência após os transplantes hepáticos, cardíacos, pulmonares e de medula óssea.^{2, 3, 4}

A imunossupressão leva à ineficiência da resposta imune celular efetiva, e o EBV, contando com essa resposta ineficaz dos linfócitos-T citotóxicos induz à proliferação descontrolada de linfócitos-B, culminando na formação de linfoma não-Hodking.^{2,4}

Recentemente, Smith et al identificaram os principais fatores de risco para o desenvolvimento de linfoma em pacientes após o transplante renal: a idade, a raça e o tempo decorrido do transplante. Dentre os pacientes transplantados, o risco foi duas vezes maior em relação àqueles que permaneciam em programa dialítico à espera do transplante e o risco entre os caucasianos foi duas vezes maior do que entre os afro-americanos.⁵ Neste estudo, havia importante diminuição do risco após o primeiro ano pós-transplante, dado esse contrário ao achado em outros relatos.^{6,7}

Pacientes jovens estão expostos a maior risco de primo infecção pelo EBV, seja no pós-transplante imediato, quando o vírus pode ser transmitido pelo enxerto, seja em qualquer outro momento, pela aquisição do vírus da comunidade.⁸ O paciente no caso aqui descrito é jovem, de raça branca, com transplante realizado há menos de um ano, tendo apresentado sorologia negativa para EBV nos exames pré-transplantes, caracterizando um quadro de primo infecção, porém, não podemos afirmar se a primo infecção ocorreu a partir da transmissão pelo enxerto ou por contato com a comunidade, uma vez que não dispomos da sorologia da doadora.

O tratamento da *PTLD* ainda é controverso, consistindo da redução ou retirada da imunossupressão isolada ou associada ao uso de drogas antivirais como Aciclovir e Ganciclovir.^{1,9} No entanto, essa estratégia pode desencadear a perda do enxerto quando



da redução ou suspensão da imunossupressão, principalmente em transplantes recentes, como no caso relatado, por favorecer o desenvolvimento de rejeição aguda. Em alguns serviços, a ressecção do tumor também tem sido utilizada, assim como a radioterapia e a quimioterapia, com todos os graves efeitos colaterais que o tratamento quimioterápico apresenta.⁹

É de grande importância o fato que a maioria das células que constituem o linfoma expressam o receptor CD-20, pois ele é o alvo do Rituximab, um anticorpo monoclonal quimérico que tem se mostrado eficaz para o tratamento de Linfomas não-Hodking em pacientes imunocompetentes.¹⁰ A ação dessa droga se faz por meio da ligação a esse receptor, induzindo tanto à apoptose quanto à lise celular mediada por complemento.¹¹ Nos casos de *PTLD*, há relatos de sua associação com a retirada da imunossupressão, mostrando sucesso e diminuindo a necessidade de quimioterapia, bem como o número de comorbidades associadas ao tratamento.¹¹

Um grande estudo retrospectivo multicêntrico onde pacientes foram tratados com Rituximab após redução da terapia imunossupressora mostrou o sucesso da terapia em 32 portadores de *PTLD*.¹² Ganne *et al*, em uma série de oito pacientes, obtiveram remissão com boa preservação do enxerto em sete casos, e o paciente que não respondeu ao Rituximab foi então tratado com quimioterapia.²

No nosso paciente, a terapia inicialmente proposta foi suspensão total e abrupta da medicação imunossupressora, associada ao uso de terapia antiviral inicialmente com Ganciclovir. Porém, devido à falha na resposta ao tratamento com persistências da massa cervical, da hipertrofia amigdaliana da esplenomegalia e piora da função do enxerto, optamos pela terapia com Rituximab associado à terapia antiviral e redução da imunossupressão, quando então obtivemos boa resposta clínica, além da melhora e estabilização da função do enxerto.

A sobrevida de pacientes portadores de *PTLD*, apesar dos diferentes esquemas terapêuticos utilizados, continua sendo baixa. Porém, um estudo onde foi avaliada sobrevida de um, três e cinco anos utilizando o Rituximab em uma das seguintes formas: como primeira opção terapêutica; após falha da terapia primária; profilaticamente após resolução da *PTLD* mostrou sobrevida em um ano de 60%, 53% e 100%; em três anos, de 40%, 33,3% e 100% e em cinco anos de 40%, 33,3% e 33,3%, respectivamente.¹²

O número de sítios acometidos pela *PTLD* parece ser o fator prognóstico mais importante, sendo que com a doença presente em mais de dois sítios, a sobrevida em cinco anos é zero; em um ou dois outros lugares, em torno de 40%.¹²

No caso em discussão, a *PTLD* ocorreu em dois sítios, linfonodo cervical e baço. Como houve falha no tratamento proposto inicialmente, a associação de quatro ciclos de Rituximab à redução da imunossupressão e terapia antiviral com Ganciclovir/Aciclovir fez com que obtivéssemos então sucesso terapêutico.

Um grande problema pode ser criado na situação clínica acima descrita, onde a retirada da imunossupressão para tratamento dos casos de *PTLD* aumenta os riscos de rejeição ao enxerto, principalmente nos transplantes de coração e pulmão.¹ Com isso, dois importantes dilemas surgem para ser decidido: a imunossupressão deve ser retirada ou reduzida? Deveria ser mudado o esquema imunossupressor para diminuir a progressão do câncer ou mesmo destruir o câncer?

Alguns autores têm descrito como relatos de casos em modelos clínicos e experimentais a segurança e a efetividade no tratamento da *PTLD* da associação do Rituximab com SRL, bem como seu efeito na redução de metástases, inibindo a proliferação de linfomas de células B EBV positivas e o aparecimento de tumores primários, tendo como fatores fundamentais de sua ação a interrupção do ciclo celular através da diminuição dos níveis séricos das ciclinas D2 e D3, diminuição das ciclinas dependentes da Kinase 4 (CNK) e aumento da expressão de inibidores de CNK.^{13,14,15,16,17.}

A piora da função renal do paciente antes da introdução do Rituximab poderia estar relacionada ao desenvolvimento da rejeição ao enxerto desencadeado pela diminuição da imunossupressão em transplante ainda recente, embora não tivéssemos como descartar a possibilidade de nefrotoxicidade causada pelos antibióticos e antivirais utilizados durante o tratamento, ou mesmo outras causas, uma vez que não foi possível realizar biópsia renal devido ao risco de sangramento demonstrado por alterações laboratoriais (INR), alterações essas atribuídas ao grande volume de sangue transfundido após o sangramento intestinal antes da admissão em nosso serviço (20 bolsas).

Para tanto, com o objetivo de preservar o enxerto e, talvez, colaborar no tratamento anti-neoplásico evitando recidivas e prolongando a sobrevida tanto do enxerto quanto do paciente, optamos por iniciar terapia imunossupressora com SRL associada à PRED, como terapia de manutenção do transplante renal. Oito meses após o diagnóstico, o paciente apresenta função renal estável, PCR real-time para EBV, que serve para avaliar a quantidade de DNA do EBV no sangue periférico e pode detectar de duas a mais de 10⁷ cópias de DNA no sangue, garantindo a ausência completa do vírus responsável pelo aparecimento da *PTLD* e, assim, a remissão do tumor é mantida.

CONCLUSÃO

A terapia com o Rituximab associada ao SRL, redução da imunossupressão e terapia antiviral parecem ser eficazes e seguras, e devem ser consideradas para o tratamento da *PTLD*. Porém, apesar desse esquema ter sido utilizado e de ter demonstrado sucesso no tratamento do nosso caso, maiores estudos são essenciais para a confirmação da sua eficácia em longo prazo.

ABSTRACT

Despite the benefits of the immunosuppressive medications to improve the graft function, they present several adverse effects, such as development of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients needing sometime a drastic reduction or withdrawal of the Immunosuppression and the consequent risk for graft rejection.

We report a 20-year-old white man with chronic renal failure diagnosis secondary to Plune Belly Syndrome that started hemodialysis therapy in 2004, and after six months, his mother offered to donate a kidney to him; he was treated with Tacrolimus, Mofetil Mycophenolate and Prednisone. Four months later, a post-transplant lymphoproliferative diagnosis was made, and the Tacrolimus and Mofetil Mycophenolate were suddenly discontinued. There was no response, and Rituximab was associated, when the computed tomography showed regression of splenomegaly and remission of the lymphadenomegaly. Based on the benefit reported in the literature, Sirolimus was associated to Prednisone in the Immunosuppression maintenance.

Keywords: Kidney Transplantation; Lymphoproliferative Disorders; Sirolimus, Immunosuppression.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frey NV, Tsai DE. The management of post transplant lymphoproliferative disorder. *Medical Oncology*. 2007;24(2):125-36.
2. Ganne V, Siddiq N, Kamapath B, Chung-Che C, Cohen E, Bresnahan BA, Hariharan SN, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder: Clin. Transplant. 2003;17(5):417-22.
3. Shapiro R, Nalesnik M, McCauley J, Fedorek S, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving Tacrolimus based immunosuppression. *Transplantation*. 1999;68(12):1851-4.
4. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of Lymphomas and Lymphoproliferative Lesions Developing Under Cyclosporine-steroid Therapy. *Lancet*. 1984;1(8377):583-7.
5. Smith JM, Rudser K, Gillen D, Kestenbaum B, Seliger S, Weiss N. Risk of Lymphoma after Renal Transplantation Varies with Time: An Analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation*. 2006;81(2):175-80.
6. Grillo-Lopez AJ, White CA, Dallaire BK, Varns CL, Shen CD, Wei A, Leonard JE, McClure A, Weaver R, Cairelli S, Rosenberg J. Rituximab: the first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000;1(1):1-9.
7. Opelz G, Dohler B. Lymphoma after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004;4(2):222-30.
8. Cockfield SM, Preiksaitis JK, Jewell LD, Parfrey NA. Post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allograft recipients: clinical experience and risk factor analysis in a single center. *Transplantation*. 1993;56(1):88-96.
9. Green, M. Management of Epstein-Bar Virus induced post-transplant lymphoproliferative disease in recipients of solid organ transplantation. *Am. J. Transplant*. 2001;1(2):103-7.
10. Jain AB, Amadeo M, Pokharna L, Shapiro R, Fontes PA, Wallace M, et al. Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Antibody) for Post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in Adults: Long-term experience from a single center. *Transplantation*. 2005;80(12):1692-98.
11. Ganne V, Siddiq N, Kamapath B, Chung-Che C, Cohen E, Bresnahan BA, Hariharan S. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation*. 2003;17(5):417-22.
12. Koehl G E, Andrassy J, Guba M, Richter S, Kroemer A. Rapamycin protects allograft from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation*. 2004;77(9):1319-26.
13. Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M. . Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. *Kidney Int*. 2003; 63:917-27.
14. Cullis B, D'Souza R, McCullagh P, Harries S, Nicholls A, Lee R, Bingham C. Sirolimus-Induced Remission of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:e67-72.
15. Vaysberg M, Balatoni EC, Nepomuceno RR, Krams SM, Martinez OM. Rapamycin Inhibits Proliferation of Epstein-Barr Virus-Positive B-cell Lymphomas Through Modulation of Cell-Cycle Protein Expression Transplantation. 2007;83(8):1114-21.
16. Garcia VD ; Neumann JJ; Fogliatto L.; Geiger A, Garcia C; Vivianne Barros V.; et al. Rituximab in Association with Rapamycin for Post-transplant Lymphoproliferative Disease Treatment. *Transplant Int*. 2003;16(3):202-6.
17. Oerlet SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel M, Trappe RU, Jonas S, Hummel M, Anagnostopoulos I, Dörken B, Riess HB. Effects of anti-CD20 antibody Rituximab in Patients with Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *Am J Transplant*. 2005;5(12):2901-06.

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 (português e inglês), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Devem ter, no máximo, 45 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, 60 referências.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS:

Relata casos de uma determinada doença, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc... incluindo breve revisão da literatura, com 20 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 até quinze 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, com, 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.

PONTO DE VISTA

Temas sobre transplantes de órgãos ou tecidos, elaborados por autores da área, convidados pela editoria da revista. Deverão conter 1.200 palavras, no máximo.

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>

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, na sequência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas. Se impresso, deverá ser enviada uma via, em papel tamanho ISO A4 (212x297mm), mais uma cópia digital (CD-ROM).
- Permissão à ABTO para reprodução do material.
- Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

- Com exceção do item "a", os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros co-autores.
- Há em nosso site, modelo de carta para acompanhar os trabalhos, onde já constam as informações referentes aos itens b, c, d, e.

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada, preferencialmente, por e-mail ou, uma via impressa, acompanhada de 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.

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, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- Nome, endereço completo, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhadas as correspondências;
- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar 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.

Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo três e no máximo dez des-

critores (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 (ou espanhol) e inglês deverão estar em páginas separadas. Abreviaturas devem ser evitadas.

TEXTO

Iniciando em nova página, o texto deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho (vide acima). Com exceção de referências relativas a dados não publicados ou comunicações pessoais, qualquer informação em formato de “notas de rodapé” deverá ser evitada.

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

As referências devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos, sobrescritos, após a pontuação e sem parênteses.

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. Alguns exemplos:

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.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

CAPÍTULOS DE LIVROS

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

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

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.

JBT J Bras Transpl 2007; 10:737-738

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>.

HOMEPAGE

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizada em 2002 May 16; acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>

PARTE DE UMA HOMEPAGE

American Medical Association [homepage na Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizada em 2001 Aug 23; acesso em 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

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. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado. No máximo, quatro tabelas deverão ser enviadas.

- Figuras: (gráficos, fotografias, ilustrações): As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. 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. As figuras deverão ser enviadas em branco e preto.

- 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.

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
01311-300 – São Paulo – SP
(Tel/Fax.: 011-3283-1753)