

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 10, Número 3, Jul - Set 2007



O transplante é só o começo da história.



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.3, p. 741-788, jul/set 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'Avila - RS
Edna Frasson de Souza Montero - SP
Elcio H. Sato - SP
Érika Bevilaqua Rangel - SP
Euler Pace Lasmar - MG
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin - SP
Irene de Lourdes Noronha - SP
João Eduardo Nicoluzzi - PR
Jorge M. Neumann - RS

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

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)
F. Delmonico (Boston-USA)
G. Opelz (Heidelberg-Alemanha)
H. Kreis (Paris- França)
J. M. Dubernard (Lyon-França)
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)
J. P. 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

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.10, n.3, p. 741-788, jul/set 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 Byam Family

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	746
ARTIGOS ORIGINAIS	
O efeito do alopurinol na viabilidade de Hepatócitos Murino, in vitro	748
<i>Sandra Maria Ferreira, João Eduardo Leal Nicoluzzi, João Carlos Domingues Repka, Carlos Alberto Mayora Aita, Carlos Fernandes Alves</i>	
Doação de órgãos para transplantes: informação e opinião de moradores do interior do Estado de São Paulo	752
<i>Jeovane G Faria, Leda Maria Branco, Priscila Silveira Duarte, Maria Cristina Oliveira Santos Miyazaki, Mário Abbud-Filho</i>	
Potencial para obtenção de órgãos em um hospital de urgência de Sergipe	756
<i>Emília Cervino Nogueira, Carlos Umberto Pereira</i>	
Hipertensão após Transplante Renal Pediátrico	762
<i>Clotilde Druck Garcia, Viviane de Barros Bittencourt, Jerônimo Sperb Antonello, Filipe Dari Krüger, Magali Santos Lumertz, Vanessa Koltermann, Eduardo Pflug Comparsi, Airton Stein, Valter Duro Garcia</i>	
ARTIGO DE REVISÃO	
Função Endócrina, Homeostase da Glicose e Resistência à Insulina após Transplante de Pâncreas	767
<i>Marcelo Junges Hartmann; Marcello Casaccia Bertoluci; Maria Cláudia Guterres; Luciano Passamini Diogo; David Saitovitch; Salvador Gullo Neto; Manlio Falavigna; Leonardo Viliano Kroth; Moacir Alexandre Traesel</i>	
Use of extended criteria of donors in liver transplantation	774
<i>Luiz Eduardo Correia Miranda, Francisco Igor Bulcão de Macedo, Olival Cirilo Lucena Fonseca Neto, and Cláudio Moura Lacerda</i>	
RELATO DE CASO	
Oxalose primária diagnosticada após Transplante Renal - Relato de Caso	779
<i>José Bruno de Almeida, Kellen Micheline Alves Henrique Costa, Raquel Martins e Quinino, Luiz Antônio Ribeiro de Moura, Ricardo Humberto de Miranda Félix, Rodrigo de Lima Bandeira, Maurício Ferreira da Silva Júnior.</i>	
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	783

EDITORIAL

JBT: divulgando a pesquisa e disseminando o ensino em transplante

Embora o transplante renal em receptores jovens seja freqüente, representando de 10 a 15% dos transplantes, publicações em revistas nacionais nessa área ainda são escassas.

Nesta edição do JBT são publicados dois artigos sobre transplante renal em crianças. No primeiro, Almeida e colaboradores, relatam o caso de uma adolescente de 16 anos, com história de litíase urinária levando à insuficiência renal crônica, que quatro dias após o transplante renal perdeu a função do enxerto e no exame histopatológico foram encontrados depósitos de oxalato no rim transplantado. Neste caso, salienta-se a importância da investigação cuidadosa da etiologia da doença de base causadora da insuficiência renal crônica no transplante pediátrico pois nesse grupo, as doenças genéticas e metabólicas como a oxalose primária, são mais prevalentes. Uma vez feito o diagnóstico o transplante renal isolado parece insuficiente, havendo a indicação de transplante duplo de fígado e rim.

No segundo, Garcia e cols, do grupo de transplante renal pediátrico da Santa Casa de Porto Alegre, analisaram a prevalência de hipertensão arterial em 150 crianças transplantadas renais (57%) e os possíveis fatores de risco que poderiam estar associados. Os autores

encontraram correlação significativa entre a hipertensão arterial e uso de corticosteróides e ressaltaram ainda a influência indireta do índice de massa corporal nos níveis pressóricos dessa população pediátrica. Esse trabalho serve de incentivo para a retirada precoce dessa droga, especialmente em populações mais susceptíveis aos efeitos adversos decorrentes do uso prolongado.

Ferreira e colaboradores, em estudo experimental em ratos, avaliaram o efeito protetor do alopurinol na viabilidade de hepatócitos in vitro. Os autores demonstraram que o alopurinol reduz a produção do malondialdeído e causa menor estresse oxidativo nas células tratadas, sem interferir na viabilidade celular.

A crescente desproporção entre o número necessário e o realizado de transplantes é fato em todo o mundo. Dessa forma, aumentar o número de doadores efetivos, diminuindo a perda dos potenciais doadores, é uma das metas prioritárias das organizações e sociedades de transplantes, incluindo a ABTO.

Nogueira & Pereira relataram, em estudo transversal realizado em hospital de urgência de Aracaju, dados preocupantes que merecem atenção das autoridades estaduais. Os autores detectaram importantes falhas no processo de doação e transplante, com pequeno número

de notificações, elevada taxa de recusa familiar, demora na efetivação da doação e na remoção dos órgãos. Acertadamente os autores sugerem a necessidade de ações educativas dirigidas aos profissionais de saúde e à sociedade em geral.

Faria e colaboradores, através de questionário aplicado à população São José do Rio Preto, comprovaram elevada taxa de aprovação à doação de órgãos em casos de morte encefálica e no uso de doadores intervivos aparentados, mas observaram que apenas 65% haviam comunicado a decisão sobre doação aos seus familiares.

Esses dois trabalhos reforçam a premissa de que medidas organizacionais nos hospitais de trauma com pleno funcionamento dos coordenadores hospitalares de transplante e medidas educativas para a sociedade devem ser implementadas para solucionar parte do problema de escassez de órgãos.

Finalmente, Hartmann e colaboradores revisam o restabelecimento da homeostase da glicose após o transplante de pâncreas. Cuidadosamente os autores introduzem o papel do transplante pancreático no

contexto da doença diabética, discutem a importância da controle metabólico e dedicam um espaço importante para ressaltar o problema da resistência à insulina. Nesse tópico os autores explicam o método chamado de HOMA (Homeostasis Model Assessment) e os índices HOMA-IR, HOMA-Beta e HOMA-IS, que visam traduzir a sensibilidade à insulina e a capacidade de secreção da célula beta.

Sem dúvida, esse número do JBT, mais uma vez, exhibe sua diversidade de assuntos, a grande capacidade dos profissionais da área de transplantes em produzir tópicos importantes para discussão e com isso aumenta sua reputação como material de ensino para toda comunidade transplantadora.

Boa leitura!

Clotilde Druck Garcia

Editora convidada

Mário Abbud Filho

Editor chefe

O EFEITO DO ALOPURINOL NA VIABILIDADE DE HEPATÓCITOS MURINO, IN VITRO

EFFECT OF THE ALOPPURINOL IN THE VIABILITY OF IN VITRO HEPATOCYTES MURINE

Sandra Maria Ferreira, João Eduardo Leal Nicoluzzi, João Carlos Domingues Repka,
Carlos Alberto Mayora Aita, Carlos Fernandes Alves.

RESUMO

Objetivo: Observar o efeito protetor do alopurinol nos hepatócitos em cultura, pelo seu efeito inibidor da xantina oxidase na geração de radicais livres de oxigênio. **Métodos:** Os hepatócitos foram isolados a partir de fígado de ratos, por dissociação enzimática segundo a técnica descrita em 1969 e modificada em 1976. As técnicas cirúrgicas foram realizadas na sala de cirurgia experimental da PUC/PR. Foram realizadas contagens iniciais, e a viabilidade foi calculada pelo teste de exclusão pelo azul de trypan. As concentrações de albumina e de malondialdeído foram analisadas por testes bioquímicos colorimétricos. **Resultados:** O rendimento dos hepatócitos isolados após digestão enzimática utilizando-se colagenase foi de $1,5 \times 10^6$ cel/gr/fígado para GC e $1,7 \times 10^6$ cel/gr/ fígado para GE, com viabilidade inicial de 60% para ambos os grupos. O resultado para albumina foi de 0,1868 mg/ml (+/- 0,023) para GC e 0,1384 mg/ml (+/- 0,019) para GE. Para o malondialdeído, os resultados foram 0,3963 nmol/mg de proteínas (+/-0,098) para GC e 0,2040 nmol/mg de proteínas (+/-0,058) para GE. **Conclusão:** O alopurinol diminui a produção do malondialdeído, demonstrando menor estresse oxidativo nas células tratadas previamente com o medicamento. Porém, essa diminuição não chega a interferir na manutenção da viabilidade celular.

Descritores: hepatocytes; transplantation; culture.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado é usado na terapêutica do estágio terminal de doenças crônicas como as hepatites fulminantes ou erros inatos de metabolismo.^{1,2}

Atualmente, o isolamento de hepatócitos para transplante isolado como recurso para suprir a insuficiência hepática poderá ser, em certos casos, alternativa ao transplante de fígado inteiro.^{1,3}

Provavelmente, cada doença ou cada paciente necessite de um número específico de células, e, para tanto, seria necessária a realização de vários transplantes⁴ ou recorrer ao cultivo primário de hepatócitos para aumentar o número de células a serem transplantadas.²

O cultivo de hepatócitos vem sendo estudado de maneira sistemática em modelos experimentais há quase três décadas, e, apesar dos esforços, ainda não foi encontrado um meio de cultivo ideal.⁵ Contudo, antes de pensar em uma futura aplicação clínica, será preciso determinar o comportamento dos hepatócitos *in vitro* e quanto essas células podem sobreviver, além de preservar suas funções após a dissociação e cultivo.⁶ Um dos principais fatores que pode interferir na sobrevivência dessas células *in vitro* é o radical livre que contribui para o dano celular, pois ele tem envolvimento direto com os mecanismos relacionados à lesão e morte celular.⁷ Muitas linhagens celulares, como por exemplo os hepatócitos, são dependentes do substrato, o que significa que a proliferação da célula não tem início até que tenha havido aderência a ele.⁸

O objetivo principal deste estudo é avaliar o efeito protetor do alopurinol nos hepatócitos em cultura, pelo seu efeito inibidor da xantina oxidase na geração dos radicais livres de oxigênio.

Instituição:

Setores de Cirurgia Experimental e Laboratório de Cultivo Celular Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná PUC – Curitiba/PR, Brasil

Correspondência:

Sandra Maria Ferreira
Décima Primeira Avenida, 334 – Apto. 309 – CEP 74605-060 – Goiânia – GO
E-mail: sandramaria@hlagyn.com
Fax. 62 3094-8001

Recebido em: 03.09.2007

Aceito em: 28.09.2007

MÉTODOS

Foram utilizados durante todo o trabalho como doadores de hepatócitos, 18 ratos (*Rattus Norvegicus norvegicus*, Wistar) machos, com 235 (+/-29) gramas, criados pelo Biotério da Pontifícia Universidade Católica do Paraná em condições determinadas pelo COBEA. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética desta Universidade sob Parecer N°. 21/04/ CEPA-PUCPR. Os animais foram separados em dois grupos: **Grupo 1** – Grupo Controle: GC – sem tratamento com Alopurinol (N total=9); **Grupo 2** – Grupo de Estudo: GE – com tratamento com Alopurinol (N total=9).⁴ As técnicas cirúrgicas foram realizadas na sala de cirurgia experimental da PUC/PR. A dissociação foi realizada pela técnica de dissociação enzimática descrita em 1969 e modificada em 1976. A suspensão final de células foi submetida à contagem total de hepatócitos utilizando-se câmara de Neubauer e microscópio óptico comum. Para verificação de viabilidade foram utilizados dois corantes: o azul de trypan e o corante fluorescente FQAE100 (One Lambda), que contém duas substâncias distintas: o brometo de etídio, que cora as células mortas em vermelho, e o acridine orange, que cora as células vivas. Após várias modificações, o meio de cultura final foi composto por 5ml de meio Leibovitz L-15, antibióticos (estreptomicina e penicilina 1%/100 ml), soro bovino fetal e aminoácidos (L-glutamina 2mM),⁸ IUL de insulina bovina,⁹ 25ml de fator de crescimento (hipotálamo bovino)¹⁰, e foi acrescentado ao meio IUL de heparina.¹¹ As garrafas foram mantidas a 37°C em estufa úmida e 5% de CO₂.⁸ Os hepatócitos mantiveram-se aderidos até o quinto dia de cultura. A cada 24 horas, o meio de cultura era trocado e o sobrenadante armazenado para as dosagens bioquímicas.

A dosagem de albumina foi realizada pelo método do verde de bromocresol (VBC), kit comercial Bioclin. A dosagem do Malondialdeído (MDA) foi realizada pelo método do ácido tiobarbitúrico (TBA) de 1994, e os resultados foram analisados em curva de calibração. Para a análise dos resultados foram utilizados testes não-paramétricos de Mann-Whitney e de Wilcoxon, em que valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística. Várias práticas de dissociação foram realizadas até que houvesse aderência dos hepatócitos ao substrato plástico.

RESULTADOS

O rendimento dos hepatócitos foi em média $1,55 \times 10^6$ cel/grama de fígado para o GC e $1,75 \times 10^6$ cel/grama de fígado para o GE, e a viabilidade celular inicial foi de 60% para os dois grupos. Com estes resultados, as células foram colocadas em garrafas plásticas, e o cultivo celular foi mantido até o quinto dia, com células aderidas ao substrato. Os resultados das dosagens de albumina estão apresentados na Tabela 1, na qual é mostrada a média diária por grupo. Os resultados dos dias 4 e 5 não aparecem na tabela por não ter sido possível determinar a dosagem de albumina nesses dois dias. Na Figura 1 pode-se observar melhor a diferença entre as dosagens desse metabólito.

Os resultados das dosagens de malondialdeído são apresentados na TABELA 2, na qual é mostrada a média diária por grupo. Os resultados dos dias 4 e 5 não aparecem na tabela por não ter sido possível determinar a dosagem naqueles dois dias. Na FIGURA 2 pode-se observar melhor a diferença entre as dosagens.

Tabela 1. Resultados de albumina, comparando-se os grupos a cada dia de cultivo celular.

ALBUMINA	GRUPO	n	mg/ml	DP	Valor P
DIA 1	C	5	0,1515	0,0295	0,0079
DIA 1	E	5	0,0734	0,0221	
DIA 2	C	5	0,0640	0,0113	0,6905
DIA 2	E	5	0,0717	0,0119	
DIA 3	C	5	0,3451	0,0282	0,0079
DIA 3	E	5	0,2701	0,0259	

Legenda: n = número da amostra; mg = miligrama; ml = mililitro; DP = desvio padrão

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Figura 1. Gráfico de comparação dos valores de albumina entre os dois grupos (controle e estudo) nos três dias de cultivo, $p < 0,05$ nos dias 1 e 3, demonstrando significância estatística. Concentração da albumina em mg/ml.

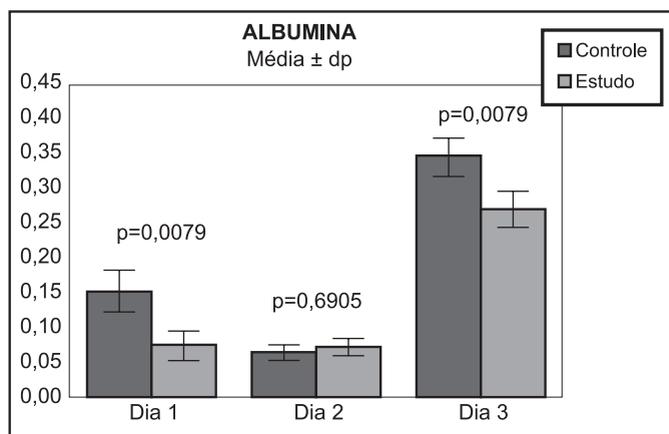


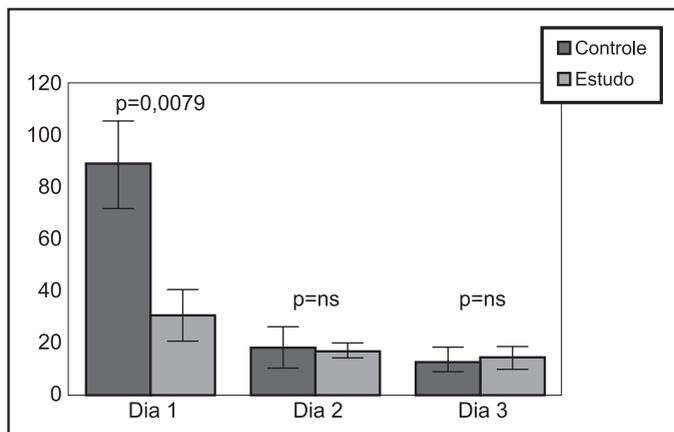
Tabela 2. Resultados de malondialdeído, comparando-se os grupos a cada dia de cultivo celular.

MALON-DIALDEÍDO	GRUPO	n	Nmol/mg	DP	Valor P
DIA 1	C	5	0,8820	0,1676	0,0079
DIA 1	E	5	0,3070	0,1013	
DIA 2	C	5	0,1800	0,0830	0,8413
DIA 2	E	5	0,1670	0,0280	
DIA 3	C	5	0,1270	0,0444	0,5476
DIA 3	E	5	0,1380	0,0456	

Legenda: n = número da amostra; mg = miligrama; ml = mililitro; DP = desvio padrão

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Figura 2: Gráfico de comparação dos valores de malondialdeído entre os dois grupos (controle e estudo) nos três dias de cultivo, $p < 0,05$ no dia 1 demonstrando significância estatística. Concentração do malondialdeído em Nmól/mg de proteínas.



DISCUSSÃO

O rendimento dos hepatócitos foi o esperado, corroborando outros estudos que afirmam que, apesar de muitas investigações, o procedimento que utiliza a colagenase como enzima de dissociação promoveu considerável melhora no rendimento dos hepatócitos obtidos.¹² Outros autores afirmam que as técnicas de dissociação que utilizam a colagenase aumentam em cerca de 75% o rendimento dos hepatócitos obtidos de fígado de ratos, quando comparadas às técnicas anteriores.^{5, 12}

As células dissociadas pela colagenase apresentam na sua maioria, membranas intactas ao microscópio e não são coradas pela azul de trypan.¹³ Este trabalho obteve a viabilidade média de 60% para o GC e 55% para o GE quando utilizado o azul de trypan, 60% para GC e 65% para o GE utilizando o corante fluorescente, contrariando a maioria dos autores afirmam que a viabilidade inicial, quando utilizada a dissociação enzimática, é de aproximadamente 90%.¹⁴ Os resultados deste trabalho não foram muito diferentes dos obtidos por outros pesquisadores, que conseguiram viabilidade de 70% utilizando a dissociação enzimática.¹²

O maior problema para a realização do trabalho foi o cultivo celular, pois as células não se fixavam ao substrato plástico. Várias alterações foram empregadas, tendo em mente danos causados durante a dissociação, mas que pudessem culminar com a morte dos hepatócitos em médio prazo. Foram alteradas velocidades de centrifugação, agitação e reagente para a dissociação celular.

Na tentativa de fazer com que os hepatócitos aderissem ao substrato, o meio de cultura também foi modificado durante o desenvolvimento do trabalho, acrescentando-se a ele insulina bovina. A insulina é utilizada para manter a viabilidade e as funções dos hepatócitos.^{9,15} Apenas a adição da insulina bovina, porém, não trouxe o resultado descrito na literatura, ou seja, não houve aumento da adesão celular.

Muitos trabalhos mostram que hepatócitos adultos em cultura primária não apresentam proliferação celular satisfatória; pode-se tentar contornar tais problemas com a adição de fatores que estimulem a divisão celular com a insulina e o fator de crescimento.¹⁰ Procurou-se, então, melhorar o desenvolvimento dessas células

adicionando-se o fator de crescimento (hipotálamo de boi) ao meio. Porém, mais uma vez, o resultado não foi satisfatório como os descritos na literatura, pois após a adição do fator de crescimento, não foi possível perceber mudança nas células em cultura.

A dificuldade de adesão dos hepatócitos ao meio pode ter ocorrido por se ter trabalhado com células adultas; essas células muitas vezes não sobrevivem mais que 24 horas em cultura simples,^{16,17} não conseguindo aderir e tampouco proliferar;^{18,19} em 48 horas se desintegram no meio.

Foi então acrescentada ao meio de cultura, junto com a insulina e o fator de crescimento, a heparina, que atua como uma ponte entre o fator de crescimento, as células e o substrato, ajudando na aderência dos hepatócitos¹¹ e facilitando a cultura, por contribuir para a organização e aderência das células, e as interações entre a heparina e os hepatócitos mantêm as funções destas células em cultura em longo prazo. Os resultados alcançados neste estudo comprovam a literatura, pois a heparina aumentou a capacidade dos hepatócitos se fixarem ao substrato, e as células permaneceram aderidas por cinco dias.

A concentração sérica da albumina pode ser um indicador útil da alteração da função hepática. A metodologia utilizada foi escolhida por ser rápida, fácil de realizar e apresentar baixo custo, além de ser capaz de detectar baixas concentrações de albumina.

Este trabalho foi concordante com a maioria dos autores, pois os hepatócitos em meio de cultura pouco suplementado não se fixaram às garrafas. Porém, segundo alguns autores, os hepatócitos em cultura pobre são capazes de fixar-se, podendo-se esperar uma secreção de 0,60 +/- 0,33 Ng/hora/106 de albumina. Para hepatócitos em meio de cultura básico, essa função poderia ser mantida por até duas semanas.^{8, 9,10}

Pode-se observar nos dias 1 e 3 um valor aumentado nos dois dias para ambos os grupos, com valor significativamente maior ($p < 0,0079$) para GC em relação a GE, também nos dois dias. Esse resultado era esperado para o primeiro dia de cultivo, porém, a concentração aumentada no terceiro dia entra em contradição com a literatura. Alguns pesquisadores demonstraram uma produção de 33,85 (+/- 9,7) pg/cel/dia em substrato de colágeno; outros observaram uma produção de 2,63 Ng/6X10⁶ hepatócitos em cultura de colágeno, e, segundo o autor, a síntese de albumina é perdida em um ou dois dias de cultura, quando utilizado meio de cultura básico.^{9,10}

Apesar de a metodologia para dosagem de albumina ter sido escolhida, levando-se em consideração as particularidades deste trabalho, alguns problemas foram detectados, como a necessidade de interpretar os resultados em conjunto com informações de outras avaliações. Essa limitação não permite definir com exatidão se a concentração da albumina encontrada é devida à síntese dos hepatócitos.

O processo de peroxidação lipídica gera subprodutos, sendo o MDA um deles, cuja determinação no plasma, em tecido ou na urina é uma maneira de avaliar o estresse oxidativo. A metodologia utilizada é a mais descrita na literatura para dosagem do MDA, sem necessidade de adquirir um kit comercial. É uma técnica simples e rápida, com alta reprodutibilidade de resultados.

Neste trabalho foi observada uma diferença significativamente menor na produção de MDA no dia 1 pelo GE=0,3070 nmol/mg de proteína (+/- 0,1013) e GC=0,8820 nmol/mg de proteína (+/- 0,1676), corroborando estudos realizados em 1998, com reperusão renal, em

que se observou uma elevação significativa de malondialdeído em animais não tratados com alopurinol em comparação com aqueles que receberam a medicação. Os resultados obtidos foram GC=1,687 (+/- 0,21) nmol/mg de proteínas e GE=1,161 (+/- 0,16) nmol/mg de proteínas.⁷ Resultados apresentados em 2003 demonstraram mais uma vez o efeito inibidor do alopurinol, onde foi observada diminuição na formação de RLO após tratamento de animais com o medicamento, sendo os resultados GC=2,0 nmol/mg de proteínas (+/- 0,4) e GE=0,60 nmol/mg de proteínas (+/- 0,06), confirmando também os resultados deste estudo.²⁰

Em 2002, um grupo de pesquisadores desenvolveu um trabalho com hepatócitos fetais *in vivo* e *in vitro*, tendo observado que, embora

o alopurinol diminua o estresse oxidativo, essa redução não chega a interferir no processo de morte celular, sendo esse resultado similar ao deste trabalho, que também não conseguiu demonstrar uma maior viabilidade celular dos hepatócitos extraídos do grupo de animais tratados com o medicamento.

CONCLUSÃO

O alopurinol diminui a produção do malondialdeído, demonstrando menor estresse oxidativo nas células tratadas previamente com o medicamento. Porém, essa diminuição não parece interferir na manutenção da viabilidade celular.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this work was to observe the protective effect of the allopurinol on the hepatocytes in culture by its inhibitor effect of the xanthine oxidase in generating oxygen-free radicals. **Methods:** Hepatocytes have been isolated from the liver of rats by enzymatic dissociation, according to technique described on 1969 and modified on 1976. Surgical techniques were performed in the experimental operation room of PUC/PR. It were performed initial counting, and the feasibility was calculated using the exclusion test by Trypan blue. The albumin and malondyaldeide concentrations were analyzed using biochemical colorimetric tests. **Results:** The outcome of isolated hepatocytes after enzymatic digestion using collagenase was 1.5×10^6 cel/gr/liver for CG, and 1.7×10^6 cel/gr/liver for SG, with initial 60% feasibility for both groups. The outcome for albumin was of 0.1868 mg/ml (± 0.023) for CG, and 0.1384 mg/ml (± 0.019) for SG. For the malondyaldeide, results were 0.3963 nmol/mg proteins (± 0.098) for CG, and 0.2040 nmol/mg proteins (± 0.058) for SG. **Conclusion:** Allopurinol reduces the production of malondyaldeide, showing lower oxidizer stress in cells previously treated with that medication. But such reduction is not enough to interfere in the support of the cellular feasibility.

Keywords: Hepatocytes; Transplants, Free Radicals.

REFERÊNCIAS:

1. Strom SC. Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease. *Seminars in liver disease*. 1999;19:39-48.
2. Nicoluzzi JEL. Viabilidade do fígado bioartificial utilizando hepatócitos humanos protegidos por macroencapsulação. *Rev. Bras. Cir.* 2004;31:311-7.
3. Nordlinger B, Mariani P, Calmus Y. Transplantation d'hépatocytes isolés. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1994;18:68-77.
4. Yamakami Lys, et al. Transplante de hepatócitos: estado atual dos transplantes. Hepato Ltda. 2002.
5. Xiao-LI, et al. Isolation and primary culture of rat hepatocytes. *HBPD*. 2002;1 77-
6. Sen S, Jalan R. Ideal Hepatocyte: Quest for the Holy Grail. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;20:1-4.
7. Rhoden EL, et al. Taxa de mortalidade em ratos submetidos à isquemia e reperfusão hepática, tratados ou não com alopurinol. *Acta Cir. Bras.* 1999;4(14).
8. Crema E, et al. Transplante de hepatócitos. In: GONÇALVES E. Modelos experimentais de pesquisa em cirurgia: Transplante de hepatócitos. São Paulo: Robe; 1998. p. 580-6.
9. Nakagiri R, et al. Small scale rat hepatocytes primary culture with applications for screening hepatoprotective substances. *Biosc. Biotechnol. Biochem.* 2003;8(67):1629-35.
10. Kang YH, Berthiaume F, Nath BD, Yarmush ML. Growth factors and nonparenchymal cell conditioned media induce mitogenic responses in stable long-term adult rat hepatocytes culture. *Experimental Cell Research*. 2004;293:239-47.
11. Gonzalez JM. Effect of heparin II domain of fibronectin on actin cytoskeleton and adherens junctions in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;7(47):2924-31.
12. Strain AJ. Isolated hepatocytes: use in experimental and clinical hepatology. *Leanding Article – Hepatology Series*. 1994;35:433-6.
13. Berry MN, Friends DS. High yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells: a biochemical and fine structural study. *The Journal of Biology*. 1969;43:506-0.
14. Thomas RJ, et al. Hepatic stellate cells on poly (DL-lactic acid) surfaces control the formation of 3D hepatocyte co-culture aggregates *in vitro*. *European Cells and Materials*. 2006;11:16-26.
15. Jesus RP, Waitzenberg DL, Campos FG. Regeneração hepática: papel dos fatores de crescimento e nutrientes. *Rev. Ass Méd Brasil*. 2000;3(46):242-54.
16. Ichihara A, Nakamura T, Tanaka K. Use of hepatocytes in primary culture for biochemical studies on liver functions. *Molecular and cellular Biochemistry*. 1982;43:145-60.
17. Kumar A, et al. Culture of neonatal rat liver cells: A preliminary observation. *Trends Bio. Artif. Organs*. 2002;1(16):34-47.
18. Herrera B, et al. The epithelial mesenchymal transition confers resistance to the apoptotic effects of transforming growth factor β in fetal rat hepatocytes. *Molecular Cancer Research*. 2002;1:68-78.
19. Hatakeyama M, et al. Heparin inhibits IFN-gamma-induced fractalkine/CX3CL1 expression in human endothelial cells. *Inflammation*. 2004;1(28):7-13.
20. Cassandro E. Effect of superoxide dismutase and allopurinol on impulse noise – exposed guinea pigs – electrophysiological and biochemical study. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:802-7.

DOAÇÃO DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTES: INFORMAÇÃO E OPINIÃO DE MORADORES DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO

Organ donation for transplants: knowledge and beliefs of residents from a country region of the Sao Paulo State

Jeovane G Faria ¹, Leda Maria Branco ², Priscila Silveira Duarte ⁴,
Maria Cristina Oliveira Santos Miyazaki ², Mário Abbud-Filho ³

RESUMO

A escassez de órgãos para transplante está relacionada a múltiplos fatores, inclusive a percepção da população sobre o tema. **Objetivo:** informar e identificar a opinião sobre doação de órgãos e transplante em moradores de uma cidade do interior do estado de São Paulo. **Métodos:** durante a Semana Nacional de Doação de Órgãos e Tecidos, indivíduos adultos foram solicitados a responder um questionário contendo perguntas sobre doação e transplante de órgãos. **Resultados:** Participaram 303 adultos (52% mulheres), 36% com nível de ensino superior. Quase todos entrevistados (99%) haviam ouvido falar sobre doação e transplantes. Embora 92% dos participantes tenham demonstrado atitude positiva em relação à doação, apenas 65% haviam informado à família sobre o desejo de doar. A maioria (90%) concordou com a retirada de órgãos de pacientes em morte cerebral, mas esse percentual diminuiu quando o paciente era membro da família (86%). Indenização para doadores vivos (90%) e comércio de órgãos (79%) foram rejeitados pelos entrevistados e 95% dos participantes disseram que os transplantes intervivos aparentados deveriam ser incentivados. A idade não foi considerada critério adequado de distribuição; 60% opinaram que crianças deveriam ter prioridade para transplantes e 75% que idosos (<65 anos) têm direito ao transplante. A maioria concordou com a inclusão de subgrupos populacionais como receptores, desde que os critérios de alocação de órgãos fossem respeitados: estrangeiros (73%), fumantes (89%), obesos (96%), prisioneiros e usuários de drogas (88%). **Conclusão:** Nossos resultados confirmaram a presença de conhecimento e compreensão adequada sobre doação de órgãos e transplantes, bem como ausência de atitudes discriminatórias na população estudada. Comparação com análise anterior realizada na mesma cidade detectou melhora dos itens avaliados em relação à doação e transplante de órgãos.

Palavras chave: Transplante, Conhecimento, Doação de órgãos.

Instituições:

¹ Hospital Santa Isabel, Blumenau, SC

² Serviço de Psicologia do Hospital de Base (FUNFARME), S. José do Rio Preto, SP

³ Centro Interdepartamental de Transplante, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP

⁴ UNIFESP

Correspondência:

Leda Maria Branco

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416

CEP 15090-000 – São José do Rio Preto – SP, Brasil

Fone/Fax: 17 3201-5704

E-mail: ledambranco@hotmail.com

Recebido em: 02.07.2007

Aceito em: 01.08.2007

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um aumento significativo na divulgação de informações e no número de doações de órgãos (DO), embora a demanda por transplantes ainda supere de forma significativa a oferta ou disponibilidade de órgãos no Brasil e no mundo¹⁻³. Organizar políticas públicas de doação, conscientização e distribuição de órgãos é um desafio tanto para os órgãos federais de saúde quanto para as instituições e profissionais envolvidos no processo doação-transplante. As dificuldades enfrentadas para aumentar o número de doadores envolvem questões como religiosidade, nível educacional da população, mitos em relação aos transplantes, diagnóstico de morte cerebral e critérios utilizados para distribuição de órgãos.⁴⁻⁸

A distribuição é provavelmente um dos temas mais polêmicos e debatidos em relação aos transplantes de órgãos e tecidos. Questões sobre prioridade para crianças em relação a adultos, tempo em lista de espera, escolha do receptor baseada na histocompatibilidade surgem com maior frequência na medida em que a população se torna mais bem informada. Existem dúvidas em relação a muitas

questões relacionadas ao transplante e doação de órgãos, inclusive, entre os profissionais que atuam na área.^{2,9} Assim, profissionais e estudantes das áreas jurídica e de saúde, bem como a população em geral, devem ser constantemente consultados quanto a questões éticas e morais relacionadas aos programas de doação e transplante de órgãos e tecidos.^{1,5,9-10}

Uma discussão sobre a escassez de órgãos deve envolver assuntos que permitam detectar a percepção pública sobre o tema, incluindo o nível de conhecimento e atitudes dos profissionais da saúde sobre o processo de identificação do doador e do consentimento da família para doar, bem como questões etnoculturais que devem ser constantemente reavaliadas.^{4,5-10}

Modificar a opinião pública em relação à doação de órgãos por meio de campanhas é uma tarefa que exige abordar mitos sobre retirada de órgãos, morte encefálica, roubo e tráfico de órgãos, questões que requerem informação adequada e educação precoce e continuada.¹¹⁻¹³

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi informar e identificar a opinião da população em relação à doação de órgãos e transplante em moradores de uma cidade de médio porte do interior do estado de São Paulo.

MÉTODOS

O estudo descritivo foi realizado ao longo de um dia em dois pontos de grande frequência popular na cidade de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil, durante a Semana Nacional de Doação de Órgãos e Tecidos. O grupo de entrevistadores foi constituído de profissionais da saúde e estudantes de Psicologia, Enfermagem e Serviço Social. Os participantes foram convidados a responder a um questionário, quando passavam pelos pontos da campanha.

Para os que concordaram, foram fornecidas explicações sobre o estudo e, após consentimento livre e esclarecido, foi apresentado um questionário contendo 30 itens relacionados à opinião e conhecimento sobre doação e transplante de órgãos e tecidos, critérios de distribuição de órgãos, morte cerebral e atitudes discriminativas frente a subgrupos da população (fumantes, idosos, obesos, prisioneiros, etc). Após responderem ao questionário, os colaboradores receberam informações sobre a situação do processo de doação e transplante de órgãos no país, bem como as devidas orientações. Os que não responderam ao questionário receberam as mesmas informações.

RESULTADOS

Participaram do estudo 303 pessoas, 157 (51,81%) mulheres e 146 (48,19%) homens, 56,44% na faixa etária entre 20 e 40 anos, 63,69% com pelo menos a primeira série do Ensino Médio e 36% com nível superior de escolaridade.

A maioria dos participantes afirmou ter ouvido falar sobre transplante de órgãos (99%), sabia da existência do programa de captação de órgãos e tecidos para transplante (85,5%) e estava ciente de que são realizados transplantes no Brasil (99%). Grande parte dos entrevistados (76,24%) relatou saber a respeito do programa de captação em São José do Rio Preto e que transplantes eram feitos nesta cidade (90,43%).

Em relação ao estudo realizado anteriormente,² houve um aumento na atitude positiva quanto à doação de órgãos e tecidos, que subiu de 78% para 92%. O ato de informar a família sobre o desejo de doar os órgãos, entretanto, pouco variou: 65% no estudo atual e 61% no estudo anterior.² Em relação ao fato de pacientes em morte encefálica serem considerados doadores potenciais, 80% dos participantes relataram estar cientes da informação e 90% concordaram com a retirada de órgãos de pacientes diagnosticados. Entretanto, esse percentual diminuiu para 86%, caso o potencial doador possuísse algum parentesco com o entrevistado. Entre os participantes que não concordaram com a retirada dos órgãos em pacientes com morte encefálica (10%), 56% justificaram essa postura apontando dúvidas relativas no diagnóstico de morte encefálica como o principal motivo para a negativa em doar órgãos. Uma comparação entre os dados obtidos neste estudo e os dados do estudo anterior² não evidenciou mudanças em relação à questão da morte encefálica, embora tenha havido um aumento na atitude positiva em relação à doação (78% no estudo anterior² e 92% no estudo atual).

O profissional responsável por informar a família sobre a morte encefálica do paciente deveria ser o médico para 42% dos participantes, o psicólogo (25%) ou o coordenador da Unidade de Transplantes (12%). Um diagnóstico fornecido em conjunto pela equipe hospitalar foi apontado por 12%. Não houve mudança nesse item, quando os dados os atuais foram comparados com os dados do estudo anterior.

A maioria (90%) mostrou-se contrária a qualquer tipo de indenização (dinheiro e bens materiais) para doador vivo, seja ele aparentado ou não com o receptor, o que confirma os resultados do estudo anterior.² Quanto ao comércio de órgãos humanos, 78% dos participantes mostraram-se contrários a este tipo de comportamento (tema abordado sob a perspectiva ética na literatura).⁶ A recompensa não é pagamento em dinheiro, e pode ser uma forma de gratificação oferecida pelo receptor ou pelo governo, para compensar o tempo sem trabalhar, custos da viagem etc. O comércio implica no pagamento em dinheiro pelo órgão doado. No comércio, o órgão é tratado como uma "commodity", podendo ser vendido ou comprado. Qual a diferença entre recompensa e comércio? Isso foi explicado às pessoas, para que elas pudessem responder? Como foi explicado? Isso foi explicado dessa forma.

Em relação aos critérios de distribuição de órgãos de doador cadáver, 61,72% não consideraram idade um critério adequado de distribuição, 60,4% concordaram que crianças devem ter prioridade na lista de espera e 74,59% acreditavam que idosos (acima de 65 anos) também tinham direito ao transplante. No estudo anterior,² 66% não aprovavam a exclusão de idosos e 56% responderam que crianças devem ter prioridade na lista de espera.

Nos itens referentes a subgrupos populacionais, 73,27% concordaram que estrangeiros recebam órgãos de brasileiros, desde que os critérios da fila de espera e/ou de compatibilidade sejam respeitados. Ainda, 89% responderam que não deveriam ser negados órgãos para fumantes, que obesos têm o mesmo direito que o resto da população de receber órgãos (96%) e que os transplantes poderiam ser oferecidos para prisioneiros e usuários e/ou dependentes de drogas (88%). O objetivo da pergunta era saber se havia alguma discriminação para a doação. Um fumante, prisioneiro, ou usuário de droga com insuficiência renal crônica pode ou não receber um transplante? Um hepatopata que adoeceu por hepatite adquirida por uso de seringa contaminada não pode receber um transplante de fígado?

Ser o primeiro da fila de espera é o critério mais justo de distribuição para 65% e 81% responderam acreditar que autoridades, como o Papa e os presidentes do Brasil e dos Estados Unidos, deveriam sujeitar-se aos mesmos critérios de distribuição de órgãos que a população em geral. Estes dados são também compatíveis com os dados obtidos anteriormente.²

Os transplantes com doadores vivos aparentados devem ser incentivados na opinião de 95% dos participantes, sendo que esse percentual diminui para 89%, quando se trata de doador vivo não-parente. A ética é definida pelos costumes e hábitos de uma sociedade. A pergunta faz parte do objetivo do trabalho, que visa conhecer se a sociedade aprova ou não o uso de doadores não parentes. Até um ano atrás, a China, aprovava execução de prisioneiros para retirada de órgãos.

DISCUSSÃO

Quando comparado com estudo anterior² realizado no mesmo centro durante campanha anual prévia (2002) utilizando o mesmo questionário, houve aumento nas porcentagens de informações relativas a questões sobre doação e transplante de órgãos e tecidos. Este aumento reflete-se na ampliação da atitude positiva quanto à doação.²

Os dados encontrados neste estudo revelam ainda uma similaridade com os resultados encontrados em pesquisas semelhantes, onde se concluiu que os órgãos devem ser doados sem distinção de raça e/ou religião, mas com prioridade para as crianças.^{2,6,10,15}

CONCLUSÃO

Os resultados, embora restritos à população de uma região Noroeste do estado de São Paulo, revelam avanços na conscientização sobre

Quadro 1. Principais tópicos comparativos entre estudo anterior² e o estudo atual

	Estudo anterior ²	Estudo atual
Atitude positiva quanto à doação	78%	92%
Informou família sobre desejo de doar	61%	65%
Concordam com retirada de órgãos em casos de morte cerebral (doador não parente)	82%	90%
Concordam com a retirada de órgãos em casos de morte cerebral (doador parente)	90%	86%
Dúvidas em relação ao diagnóstico de morte cerebral	12%	10%

a necessidade de doação de órgãos, sugerem necessidade de futuros estudos e a relevância da manutenção freqüente das campanhas pró-doação. Faz-se necessária maior participação dos indivíduos beneficiados pela doação nessas campanhas, visando representar um modelo que, por ter passado pelo processo de avaliação e espera por um órgão e transplante, pode evidenciar mais claramente as percepções associadas ao processo.

Fortalecer as políticas públicas no que tange à legislação e à transparência do processo doação-transplante também é necessário, uma vez que, mesmo com o maior sistema público de transplante do mundo, o Brasil ainda apresenta taxas de doação-transplante com potencial de crescimento bastante significativo, quando comparadas às de outras nações, como a Espanha, onde se tem a maior quantidade de doações por milhão de população do mundo.¹⁶

ABSTRACT

Organ shortage for transplantation is due to multiple factors, including people's perception on such issue. **Purpose:** to inform and identify the opinion on organ donation and transplantation in residents of a country city of the state of Sao Paulo **Methods:** participants were asked to answer a questionnaire during the National Week of Brazilian Organs and Tissue Donation and Transplantation in a medium size country town. **Results:** 303 adults (52% women), 36% of them with college degree participated in the study. The majority (99%) had already heard on organ donation and transplantation. Although 92% of participants had a positive attitude towards organ donation, only 65% had informed their families about their wish to become a donor. Among those who agreed that organs from patients with cerebral death must be retrieved (90%), the percentage decreased when the donor was a relative (86%). 90% were against any type of reward for living donors and organ selling (79%). Age was considered a non-appropriate distribution criteria, 60% believed that children must have priority, and 75% thought that elder persons (<65 years) are eligible to the transplantation. The majority agreed that subgroups may receive organs, but the criteria to the waiting list must be respected: foreigners (73%), smokers (89%), obese (96%), prisoners and drug users (88%). 95% believed that living donor transplantation should be encouraged. **Conclusion:** results show attitudes of solidarity among the population, as well as an absence of discriminative attitudes towards the subpopulation of receptors. Comparison of data with the one found in a previous study conducted in the same location shows an increase towards a positive attitude concerning organ donation and transplantation.

Keywords: Transplantation, Knowledge, Donation of Organs

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). www.abto.org.br
2. Duarte OS, Pericoco S, Miyazaki MCOS, Ramalho HJ, Abbud-Filho M. Transplant Proc. 2002;34:458-9.
3. Rumsey S, Hurford DP, Cole AK. Influence of knowledge and religiousness on attitudes toward organ donation. Transplant Proc. 2003;35:2845-50.
4. Molzahn AE, Starzomski R, McCormick J. The supply of organs for transplantation: issues and challenges. Nephrol Nurs J. 2003;30(1):17-26.

5. Beutel ME, Greif-Higer G, Haselbacher A, Galle PR, Otto G. Attitudes towards cadaveric organ donation – results from a representative survey of the German population. *Z Gastroenterol.* 2006;44(11):1135-40.
6. Coelho JCU, Cilião C, Parolin MB, Freitas ACT, Filho OPG, Saad DT Pistori RP, Martone D. Opinião e conhecimento da população de cidade de Curitiba sobre doação e transplante de órgãos. *Rev. Assoc Med Bras.* 2007;53(5):421-5.
7. Schirmer J, Leite RF, Bartira RA, Alessandra SS, Fujinami TI, Lemos MC, Kian FM. Doação de órgãos e tecidos: o que sabem os estudantes do ensino médio? *Einstein.* 2007;5(3):213-9.
8. Rodrigues AM, Sato EH. Conhecimento e atitude da população do Hospital São Paulo sobre doação de córneas. *Arq Bra Oftalmol* 2002; 65:637-40.
9. Dutra MM, Bonfim TA, Pereira IS, Figueiredo IC, Dutra AM, Lopes AA Knowledge about transplantation and attitudes toward organ donation: a survey among medical students in northeast Brazil. *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):818-20.
10. Passarinho LEV, Gonçalves MP, Garrafa V. Estudo bioético dos transplantes renais com doadores vivos não-parentes no Brasil: a ineficácia da legislação no impedimento do comércio de órgãos. *Rev Assoc Med Bras.* 1992;49(4):382-4.
11. Traiber C, Lopes MHI. Educação para doação de órgãos *Scientia Medica.* 2006;16(4):178-82
12. Alves CEM, Bergamini G, Lagares HB, Souza IA, Vieira LS, Campos RLOR, Martins SRO. Doação de órgãos: a atividade de relações públicas em favor da vida. O caso MG transplantes [Monografia apresentada ao Departamento de Ciência da Comunicação, como pré-requisito para a disciplina de Projetos Experimentais em Relações Públicas II] Belo Horizonte: Centro Universitário de Belo Horizonte. Curso de Comunicação Social-Relações Públicas, 2006
13. Ferraz AS. Doação de órgãos para transplante: considerações legais, éticas e sociais. *Revista Virtual de Medicina [serial on line]* 1999 jan-mar;1(5). Disponível em <http://medonline.com.br>.
14. Bakdash T, Scheper-Hughes, N. Is it ethical for patients with renal disease to purchase kidneys from the world's poor? *PLoS Medicine / Public Library of Science.* 2006;3(10):e349.
15. Avila GN, Avila GA, Gauer GJC. Is the unified list system for organ transplants fair? Analysis of opinions from different groups in Brazil. *Bioethics.* 2003;17:425-31.
16. Guerrine P, Clauquin J. Organ and tissue shortage in France. *Presse Med.* 2006;35:1603-10.

POTENCIAL PARA OBTENÇÃO DE ÓRGÃOS EM UM HOSPITAL DE URGÊNCIA DE SERGIPE

Potential for Organ procurement potential in an emergency hospital of Sergipe

Emília Cervino Nogueira¹, Carlos Umberto Pereira²

RESUMO

Objetivos: Estimar o potencial de doadores de órgãos em um hospital de referência em urgência; descrever seu perfil e analisar as causas da não efetivação da doação. **Métodos:** Estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo utilizando dados do prontuário de pacientes até 65 anos de idade que morreram por traumatismo cranioencefálico, acidente vascular encefálico ou tumor primário do sistema nervoso central nos anos de 2005 a 2007. **Resultados:** Dos 645 prontuários analisados, 219 tiveram registro sugestivo de morte encefálica, sendo 126 com Termo de Declaração de Morte Encefálica preenchido. A mediana da idade desses potenciais doadores foi 29,5 anos; houve predomínio do sexo masculino (77%), de vítimas de traumatismo cranioencefálico (68%) e de internados na Unidade de Urgência (41%). Metade deles apresentou sinais de morte encefálica nos dois primeiros dias de hospitalização e apenas 7% se tornaram doadores efetivos, sendo a recusa da família (31%) e parada cardíaca irreversível (28,6%) as principais causas da não efetivação da doação. O tempo entre o primeiro registro e a remoção dos órgãos foi maior que 30 horas em 75% dos doadores. **Conclusões:** Os resultados do estudo mostraram uma baixa notificação e diagnóstico de morte encefálica, ocasionando um número reduzido de potenciais doadores, e, por conseguinte, um pequeno número de doadores falecidos de órgãos e tecidos. As taxas de recusa da família e a parada cardíaca irreversível sugerem a necessidade de ações educativas dirigidas aos profissionais de saúde e à sociedade em geral.

Descritores: Morte Encefálica; Obtenção de Tecidos e Órgãos; Transplante de Órgãos; Registros Médicos.

Instituições:

¹ Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos de Sergipe - Aracaju, Sergipe, Brasil.

² Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe - Aracaju, Sergipe, Brasil.

Correspondência:

Emília Cervino Nogueira

Avenida Augusto Franco, 2000 – Pq. Resid. Vivendas de Aracaju - Quadra 04 Lote 05

Bairro Siqueira Campos

CEP: 49075-100 – Aracaju – Sergipe – Brasil

Tel/Fax: (79) 3259-3491

E-mail: jienogueira@ig.com.br

Recebido em: 21.08.2007

Aceito em: 13.09.2007

INTRODUÇÃO

O Brasil destaca-se no cenário mundial de transplantes. Tais procedimentos são realizados neste país há mais de 40 anos, tendo atualmente um dos maiores programas públicos de transplantes do mundo, com 548 estabelecimentos de saúde e 1354 equipes médicas autorizadas pelo Sistema Nacional de Transplantes (SNT).¹

Sergipe também tem histórico nessa área, sendo o primeiro estado do Norte e Nordeste, sendo o sexto no Brasil a realizar um transplante cardíaco, em 1986.²

No entanto, a captação de órgãos para transplante no Brasil ainda é reduzida se comparada com alguns países,³⁻⁶ e insuficiente se for levada em conta a necessidade. Dados do Ministério da Saúde indicam a existência de quase 70 mil pessoas aguardando por um transplante no país em 2007. Em Sergipe são cerca de 600 pessoas nesta situação.¹

O grande problema é que a maioria dos transplantes só pode ser realizada com órgãos obtidos de doadores em morte encefálica (ME), ou seja, indivíduos que apresentam cessação completa e irreversível das funções encefálicas, mas que mantêm, ainda que artificialmente e por tempo limitado, os batimentos cardíacos e a circulação sanguínea.⁷

A Lei 9.434/97, que dispõe sobre a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante remete ao Conselho Federal de Medicina (CFM) a competência de definir o diagnóstico

de ME e determina a obrigatoriedade de sua notificação pelos estabelecimentos de saúde.⁸

Sendo assim, o CFM, em sua Resolução 1480/97, estabeleceu o protocolo para diagnóstico de ME, no qual devem ser realizados dois exames clínicos neurológicos que identifiquem coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra-espinal e apnéia, além de exame complementar que mostre ausência de perfusão sanguínea ou de atividade elétrica ou metabólica cerebral. Os exames devem ser registrados no “Termo de Declaração de Morte Encefálica”.⁹

O Decreto 2268/97 ainda acrescenta que os exames devem ser realizados por dois médicos, no mínimo, um dos quais com título de especialista em Neurologia reconhecido no país. Os médicos integrantes das equipes de captação e transplante autorizadas pelo SNT não podem participar do processo de verificação de ME.¹⁰

Estudos realizados no país têm demonstrado possíveis falhas na detecção de ME, o que vem comprometendo a identificação dos potenciais doadores e, conseqüentemente, a oferta de órgãos para transplante.¹¹⁻¹⁵

Em Sergipe, uma pesquisa em laudos necroscópicos do Instituto Médico Legal em 2002 identificou a existência de baixo aproveitamento de órgãos no estado.¹⁶

A partir desse contexto, o presente estudo objetivou estimar o potencial de doadores de órgãos em um hospital de referência em urgência e emergência do estado de Sergipe, descrever o seu perfil demográfico e analisar as causas da não efetivação da doação.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter quantitativo, descritivo e retrospectivo, realizado em um hospital de referência de urgência e emergência do estado de Sergipe.

Foram avaliados os prontuários de pacientes de até 65 anos de idade com diagnóstico de traumatismo cranioencefálico (TCE), acidente vascular encefálico (AVE) ou tumor primário do sistema nervoso central (SNC) sem metástase, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007.

Esses diagnósticos foram selecionados, uma vez que são as causas mais freqüentes de ME.^{17,18} Além disso, considerou-se a restrição de faixa etária por se tratar da idade limítrofe para a doação de órgãos sólidos no estado onde se deu a pesquisa.

Utilizou-se um instrumento de coleta de dados contendo as seguintes variáveis: dados sociodemográficos e epidemiológicos (unidade de internação, idade, sexo e causa do óbito); dias de internação (da admissão até o primeiro registro sugestivo de ME na evolução médica e total de dias de hospitalização); tempo (em horas) entre a suspeita de ME e a realização do primeiro exame do protocolo de ME entre cada exame e tempo total desde a suspeita até a remoção dos órgãos ou a parada cardíaca irreversível em doadores e não doadores e causas da não realização dos exames para o diagnóstico de ME, quando fosse o caso.

As causas da não conclusão do protocolo de ME foram obtidas também a partir de registros da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos de Sergipe (CNCDO-SE). A partir dos dados coletados, foram considerados potenciais doadores os pacientes que tinham o Termo de Declaração de Morte Encefálica⁹ com pelo menos o primeiro exame preenchido.

Os dados coletados foram analisados com auxílio dos programas Windows Excel e *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0. As variáveis quantitativas foram descritas a princípio

como média e valores mínimo e máximo, contudo, por não assumirem uma distribuição gaussiana, foram apresentadas em mediana e percentagem.

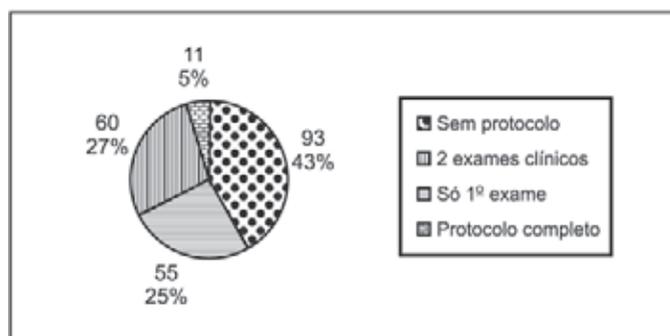
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe sob o número CAAE – 0978.0.000.107-07 e constituiu-se parte da dissertação de Mestrado da autora responsável.

RESULTADOS

No período estudado ocorreram 645 óbitos de pacientes com até 65 anos de idade devido a TCE, AVE ou tumor primário do SNC sem metástase. A prevalência de óbitos com registro sugestivo de ME foi de 34% (219/645).

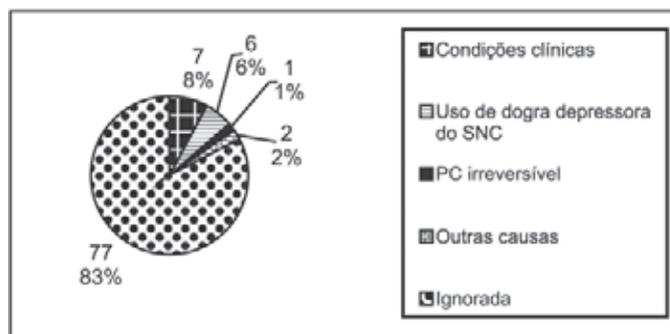
No entanto, 43% destes (93/219) nem sequer iniciaram o protocolo de ME e em apenas 5% (11/219) o processo foi completado. A distribuição dos pacientes conforme a realização dos exames é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Distribuição dos pacientes com registro sugestivo de morte encefálica, conforme realização dos exames do protocolo para o diagnóstico (N=219).



As causas para a não realização dos exames nos pacientes cujo protocolo de ME não foi aberto não foram registradas em 83% (77/93) dos casos. Em sete pacientes, condições clínicas como hipotermia e hipotensão inviabilizaram a realização do exame clínico. Seis pacientes estavam em uso de droga depressora do SNC e não houve suspensão de sua prescrição, de forma que o protocolo de ME não foi iniciado. Um paciente fez parada cardíaca irreversível antes da realização do primeiro exame (Figura 2).

Figura 2: Causas da não-realização do protocolo para diagnóstico de morte encefálica (N=93).



Foram considerados potenciais doadores 126 pacientes com pelo menos o primeiro exame do protocolo de ME. A mediana da idade desses pacientes foi de 29,5 anos, sendo que 75% deles tinham menos de 50 anos. Predominaram pacientes do sexo masculino, com 77% (97/126) dos casos.

A causa de óbito mais comum foi TCE com 68,3% (86/126), seguida de AVE com 28,6% (36/126), sendo tumor primário de SNC apenas 3,1% (4/126).

Com relação à unidade de internação em que esses pacientes se encontravam, observou-se maior incidência na urgência (41%), seguida da Unidade de Terapia Intensiva - UTI (25%) e da Unidade de Recuperação Anestésica - RPA (22%). Faz-se necessário esclarecer que a unidade semi-intensiva, que teve 10% dos potenciais doadores, só começou a funcionar a partir de 2007. Apenas 2% se encontravam em enfermaria.

Ao analisar o tempo decorrido entre a admissão no hospital e a suspeita de ME, observou-se mediana de um dia, sendo que 25% dos pacientes apresentaram registro sugestivo de ME já nas primeiras horas após a admissão. A mediana do tempo total de internação foi de quatro dias, sendo o P 25 de três dias e o P 75 de sete dias.

Com relação ao tempo para a realização dos exames do protocolo de ME, observou-se que metade dos pacientes (P 50) teve mais de 17 horas entre a suspeita de ME e o início do protocolo. Apenas 10% dos potenciais doadores tiveram um intervalo de seis horas entre o primeiro e o segundo exames; em metade deles o intervalo foi maior que 12 horas e em 25% passou das 20 horas.

Dos 11 pacientes que tiveram protocolo completo, 50% fizeram exame complementar mais de 15 horas após o segundo exame clínico.

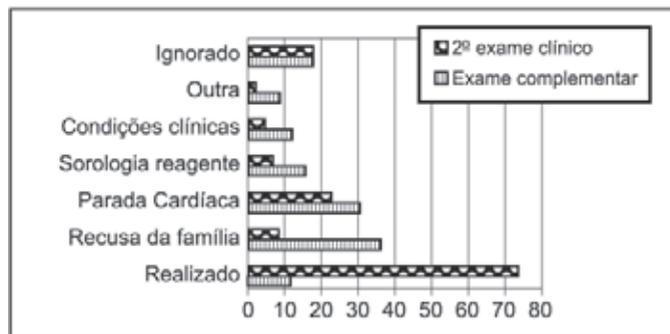
A mediana do tempo total desde a suspeita até o término do processo com a conseqüente remoção dos órgãos entre os doadores (9 pacientes) foi de 37,5 horas.

Metade daqueles potenciais doadores cuja doação não foi efetivada devido à recusa familiar, sorologia reagente ou outras causas (90 pacientes) permaneceram mais de 70 horas desde o primeiro registro de ME até a parada cardíaca irreversível. Já a mediana do tempo total desde a suspeita até a interrupção do processo entre aqueles que tiveram protocolo de ME aberto, mas não completado devido à parada cardíaca irreversível (36 pacientes) foi de 37 horas.

Entre os potenciais doadores, foram realizados dois exames clínicos do protocolo em 71 (56,3%) pacientes, enquanto 21 (16,7%) tiveram o processo interrompido após o primeiro exame, devido à parada cardíaca irreversível. Observou-se que existe ligação entre a realização do protocolo de ME e a doação de órgãos, já que em 13 casos (sete por recusa familiar para a doação e seis com sorologia reagente) o processo não teve continuidade, uma vez que a remoção dos órgãos foi descartada. Apenas 11 (9%) potenciais doadores tiveram o protocolo de ME completado. Mais uma vez, é clara a ligação entre o diagnóstico de ME e a doação de órgãos para transplante: 35 pacientes (27,8%) tiveram como causa da não realização de todos os exames do protocolo a recusa da família para a doação, 15 (11,9%) sorologia reagente para doenças infecto-contagiosas e 11 (8,7%) por não serem considerados "bons" doadores devido às condições clínicas (Figura 3).

As causas predominantes para a não remoção dos órgãos foram: recusa da família em 31% dos casos (39/126) e parada cardíaca irreversível em 28,6% (36/126). Ao final, dos 126 potenciais doadores, apenas nove (7%) tornaram-se doadores efetivos.

Figura 3: Distribuição de potenciais doadores, conforme causas da não-realização dos exames de protocolo para diagnóstico de morte encefálica. N=126



DISCUSSÃO

É amplamente conhecido que a obtenção de órgãos no Brasil, como de resto em todo o mundo, tem sido insuficiente para suprir a demanda de receptores que necessitam de transplante, tendo em vista as listas que crescem a cada dia. Os avanços científicos e tecnológicos na área de transplante, que têm permitido a realização de procedimentos com excelentes resultados, esbarram na escassez de doadores. Em Sergipe, os registros estatísticos da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos - CNCDO informam que houve 116 notificações de potenciais doadores nos anos 2005 a 2007 em todos os hospitais do estado, a maioria obtida por busca ativa, dos quais apenas nove se tornaram doadores efetivos. No presente estudo encontrou-se 126 potenciais doadores no mesmo período somente em um hospital, conquanto seja o de referência de urgência e emergência no estado. Se forem acrescentados aqueles com registro sugestivo de ME na evolução médica, mas sem preenchimento do Termo de Declaração de Morte Encefálica, o número sobe para 219.

Esse achado demonstra claramente a existência de subnotificação. Estudo realizado em São Paulo, maior centro de transplantes no país, revela que apenas um quinto dos potenciais doadores é notificado às CNCDO, comprometendo seriamente a identificação de possíveis doadores e sua conversão em doadores efetivos.¹¹ Na Europa, à exceção da Espanha, onde os índices de doação estão entre os mais elevados do mundo, a realidade não tem sido muito diferente.^{19,20}

Tão baixa notificação talvez se deva, além do desinteresse, ao desconhecimento por parte dos profissionais da obrigatoriedade determinada por lei.^{8,9} Uma pesquisa com profissionais de UTI revelou que 27% dos médicos e 34% dos enfermeiros desconheciam ser a ME de notificação compulsória; metade deles não se sentia responsável por sua comunicação e apenas 25% já haviam feito uma notificação durante sua rotina de trabalho.²¹

Dos 219 pacientes com registro sugestivo de ME detectados neste estudo, 93 (43%) não iniciaram o protocolo de ME para diagnóstico, conforme determina a legislação.⁹

Mais preocupante foi a constatação de que apenas 5% tiveram o protocolo completo, ou seja, os dois exames clínicos e o

* Dados fornecidos pela Central de Notificação, Captação e distribuição de Órgãos de Sergipe em 03/04/2008.

complementar. Esse índice difere dos relatados de outros estudos no país: um levantamento realizado em sete UTI pediátricas nas diversas regiões do Brasil mostrou que em 80% dos casos o diagnóstico foi completado, sendo que no Nordeste o índice foi de apenas 72%.¹² É possível que essa diferença ocorra pelo fato do referido levantamento ter sido realizado somente em UTI, enquanto o presente estudo contemplou todas as unidades do hospital. No entanto, um outro estudo em uma Organização de Procura de Órgãos - OPO de São Paulo revelou que o diagnóstico não foi concluído em 6,25% dos pacientes.²² A falta de conclusão no diagnóstico pode refletir a dificuldade de estrutura para a realização do exame complementar, mas também pode estar relacionada a problemas médicos. Um levantamento conduzido pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) com profissionais especialistas em transplantes no âmbito nacional revelou que no Nordeste, 63% dos profissionais referem dificuldades para confirmação do diagnóstico de ME.²³

Ao serem analisadas as causas para a não conclusão do protocolo de ME, observa-se que 49% dos potenciais doadores não tiveram todos os exames realizados por motivos relacionados à doação de órgãos. Na pesquisa realizada em UTI pediátricas brasileiras, os autores sugerem que o protocolo de ME pode não ter sido completado pelo fato da equipe médica não pretender suspender o suporte vital e, sendo assim, os exames seriam desnecessários. Afirmam ainda que “o conceito de ME deve refletir a idéia do que significa estar vivo ou morto, e não estar diretamente relacionado à necessidade de captação e doação de órgãos”.¹² A Resolução 1480/97 do CFM é explícita quanto à realização de exames clínicos e complementares para o diagnóstico da ME, independente do paciente ser ou não doador de órgãos.⁹ Entretanto, o fato da ME ser condição sine qua non para a remoção de órgãos vitais e a referida resolução determinar a sua notificação à CNCDO talvez induza o profissional a vincular o diagnóstico à doação.

Ao ser analisado o perfil predominante do potencial doador encontrado neste estudo, verifica-se que ele é jovem, do sexo masculino e morre por TCE. Com relação à faixa etária e sexo, os dados são similares à grande maioria dos observados no Brasil e no mundo.^{3,4,11,15} Uma pesquisa que buscou identificar potenciais doadores em vítimas de TCE no Instituto Médico Legal do estado de Sergipe também reitera esses achados.¹⁶

O presente estudo limitou a faixa etária aos 65 anos. Apesar de em razão da escassez de órgãos frente à demanda o limite de idade para a doação vir se estendendo cada vez mais, há trabalhos que mostram sua influência na qualidade do enxerto. Um estudo com transplantados renais de doador falecido demonstrou um declínio na função renal de 6 ml por década de idade do doador.²⁴

A predominância do TCE como causa do óbito confirma os achados em outros hospitais do país,^{13,15,25} embora a proporção deste em relação aos outros diagnósticos seja maior neste estudo, o que pode ser explicado pelo fato de o hospital onde se deu a pesquisa ser referência em trauma no estado. Todavia, nos países chamados desenvolvidos o AVE começa a aparecer como causa mais freqüente de ME,^{5,20} o que possivelmente está relacionado com a diminuição de acidentes fatais naqueles países. Um levantamento realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mostrou que os acidentes de trânsito representaram 44,5% de todas as causas de trauma que culminaram em ME.²⁵

Estima-se que 10 a 15% dos pacientes que morrem em UTI apresentam quadro de ME, enquanto que no hospital como um todo, o índice é de apenas 1 a 4%.⁷ Em hospitais de trauma de uma

capital do sul do Brasil, 95% dos potenciais doadores estavam em UTI.²⁶ Diante de tais dados, alguns pesquisadores consideraram mais apropriado calcular o número de potenciais doadores em ME a partir dos óbitos em UTI, restringindo suas pesquisas àquela unidade.¹⁹ O presente estudo não confirmou esses dados, uma vez que somente 25% dos potenciais doadores foram encontrados em UTI. A elevada incidência nas unidades de Urgência (41%) e RPA (22%) reflete a carência de vagas de terapia intensiva no hospital estudado, sendo comum a permanência de pacientes nas unidades de Urgência e RPA aguardando vaga em UTI. Considerando-se que se espera que na UTI haja maior detecção e melhor manutenção do potencial doador,⁵ é possível que isto explique os resultados desta pesquisa referentes ao diagnóstico de ME e ao índice de doação.

Um quarto dos potenciais doadores neste estudo apresentou sinais de ME nas primeiras horas após a admissão e metade deles nos dois primeiros dias. O tempo de permanência no hospital foi maior que três dias em 75% dos casos. Esses dados sugerem tempo suficiente para detecção e diagnóstico da ME nos padrões estabelecidos pela legislação.⁹

Chama a atenção neste estudo o tempo decorrido para a realização dos exames do protocolo de ME. Em 50% dos potenciais doadores passaram-se mais de 17 horas entre o primeiro registro sugestivo de ME no prontuário e a realização do primeiro exame do protocolo. O uso de drogas depressoras do SNC pode ter influenciado este resultado, vez que se faz necessário aguardar sua eliminação para iniciar o protocolo.^{9,27}

A Resolução CFM 1480/97 estabelece um período mínimo de seis horas entre os dois exames clínicos para pacientes acima de dois anos.⁹ No presente estudo, 90% dos potenciais doadores tiveram intervalo superior a seis horas entre os dois exames, sendo que em metade deles, o intervalo foi maior que doze horas.

Em 75% dos pacientes que se tornaram doadores efetivos, o tempo total desde a suspeita de ME até a remoção dos órgãos foi maior que 30 horas. É importante ressaltar que esse período é freqüentemente pontuado pela instabilidade das condições do potencial doador, que aumenta proporcionalmente com o passar do tempo.²⁸ Um estudo realizado com transplantados cardíacos sugeriu que o tempo de ME do doador superior a 20 horas está relacionado a riscos no pós-operatório imediato do transplante.²⁹

Entre os não doadores, metade apresentou parada cardíaca irreversível mais de 70 horas após o primeiro registro sugestivo de ME, confirmando estudos anteriores,^{13,28} e os suportes vitais foram mantidos até o final. A Resolução CFM 1480/97 considera o “ônus psicológico e o material causado pelo prolongamento do uso de recursos extraordinários para o suporte de funções vegetativas em pacientes com parada total e irreversível da atividade encefálica”.⁹ O mesmo conselho, em sua Resolução 1826/07, estabelece que “é legal e ética a suspensão dos procedimentos de suportes terapêuticos quando determinada a morte encefálica em não doadores de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante”.³⁰ Diante dessas considerações legais e tendo em vista o já referido déficit de leitos em UTI, é ético não completar o diagnóstico e manter tais pacientes até a parada cardíaca? Morte encefálica significa que o suporte de vida é inútil e a única razão para a sua manutenção é a doação de órgãos.¹⁸

Apenas 7% dos potenciais doadores detectados neste estudo tornaram-se doadores efetivos. Este índice está bem abaixo dos padrões internacionais.⁷ Na Espanha e nos Estados Unidos o índice

de doação está entre 40 a 60%.³⁻⁶ Mesmo em termos de Brasil, a taxa encontrada neste estudo está aquém daquelas encontradas nas regiões Sul e Sudeste.^{5,11,24} Um estudo que analisou o desempenho de uma OPO em São Paulo mostrou que 33% dos potenciais doadores notificados tornaram-se doadores efetivos nos anos 1997 a 2000 e este índice aumentou para 37% entre 2000 e 2003. Uma possibilidade apontada por aqueles autores para justificar a melhora dos índices é que atualmente, pacientes com pontuação na escala de Glasgow menor que 5, em decorrência de causas conhecidas, já começam a ser avaliados como potenciais doadores, enquanto anteriormente isto só ocorria a partir do momento em que chegavam ao nível 3 da tabela de Glasgow, quando alguns já apresentavam disfunções orgânicas, inviabilizando a realização do protocolo.³¹

No presente estudo, 31% dos potenciais doadores não se tornaram doadores efetivos por recusa da família, o que está em consonância com o registrado na literatura, apesar de que padrões internacionais estabelecem como aceitáveis índices em torno de 20%.⁷ A parada cardíaca irreversível foi a causa da não remoção em 29% dos potenciais doadores, o que é superior ao relatado na literatura, que é de 10 a 20%.²⁸ Este resultado pode estar relacionado à demora para a constatação da ME, bem como às dificuldades na manutenção dos potenciais doadores.

Embora a revisão de prontuários seja vista como o padrão ouro para a avaliação do número de potenciais doadores de órgãos,⁴ ela pode ser criticada, porque os dados são coletados a partir de registros de terceiros, e, talvez por isso, sujeitos a falhas. Neste

estudo, além da coleta feita em cada prontuário do hospital, os dados foram comparados com os registros de notificação e os prontuários existentes na CNCDO.

CONCLUSÕES

A partir dos dados obtidos, conclui-se que o diagnóstico dos potenciais doadores não tem sido completado, havendo baixo índice de notificação, resultando numa taxa de doação de apenas 7%. O perfil desse potencial doador foi de indivíduo jovem, do sexo masculino, cuja causa do óbito foi TCE e as principais causas da não efetivação da doação foram recusa da família e parada cardíaca irreversível.

Estudos deste tipo são importantes, tendo em vista a crescente desproporção entre o número de pacientes em lista e o número de transplantes realizados. Com base no presente estudo, sugere-se o desenvolvimento de um processo educativo dirigido aos profissionais de saúde, no sentido de esclarecer sobre o diagnóstico e a manutenção do potencial doador de órgãos, bem como a obrigatoriedade da notificação da ME. Faz-se necessária ainda a realização de novos trabalhos que busquem entender a questão da recusa familiar e que possam desenvolver estratégias junto à sociedade.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Maria Jésia Vieira que, por suas aulas de Redação de Documentos Científicos, tornou possível este artigo.

ABSTRACT

Purposes: To estimate the potential for organ donors in an emergency reference hospital; to describe its profile; to analyze the causes for the non-donation. **Methods:** Quantitative, descriptive, and retrospective study using data collected from medical records of up to 65 years old patients dead due to traumatic brain injury, cerebrovascular stroke, and primary brain tumor along the years 2005 to 2007. **Results:** From 645 medical records assessed, 219 presented record suggestive for brain death, and 126 had Declaration Term of Brain Death duly filled out. The median age of these potential donors was 29.5 years, prevailing male donors (77%), victims of traumatic brain injury (68%), and at Emergency Unit (41%). Half of them presented signs of brain death in the first two hospitalization days, and only 7% became effective donors, being the family refusal (31%) and irreversible cardiac arrest (28.6%) the main cause for the non-donation. Time between the first record and the removal of organs was longer than 30 hours in 75% of donors. **Conclusions:** Results of the study showed a low notification and diagnosis of brain death rates resulting in a reduced amount of potential donors, and consequently, a small amount of died donors' organs and tissues. Rates of family refusal and irreversible cardiac arrest suggest the need of educational actions driven to the health professionals and the society in general.

Keywords: Brain Death; Tissue and Organ Procurement; Organ Transplantation; Medical Records.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes [atualizado em 2007 Jun; acesso em 2008 Abr 04]. Disponível em <http://www.saude.gov.br/transplantes>.
2. Cirurgia – Setenta anos. Revista comemorativa do 70º aniversário da Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia. Aracaju;1996.
3. Pérez GS, Gutiérrez MEH, Gallardo ML, Ortega JFF, Verdú DA, Ordóñez JM. Donantes de órganos em uma Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2004;28:308-15.
4. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Eng J Med*. 2003;349:667-74.
5. Domínguez MJ, Sánchez A, Guerrero A, Gordillo A, Lozano O. Medicina intensiva, muerte encefálica y donación de órganos [presentado a XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias]. *Med Intensiva*. 2002;26:145-234.
6. Shafer TJ, Wagner D, Chessare J, Zampello FA, McBride V, Perdue J. Organ Donation Breakthrough Collaborative. Increasing organ donation through system redesign. *Crit Care Nurse*. 2006;26:33-49.
7. Garcia VD. Por uma política de transplantes no Brasil. São Paulo: Office;2000.
8. Brasil. Presidência da República. Lei 9.434 de 04 de fevereiro de 1997.
9. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1.480 de 08 de agosto de 1997.
10. Brasil. Presidência da República. Decreto 2.268 de 30 de junho de 1997.

11. Boni RC, Delmonte CA, Pestana JOM. Estimativa do número de potenciais doadores de órgãos na cidade de São Paulo em relação à situação do transplante de órgãos no Brasil. *J Bras Transpl.* 2002;5:59-64.
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;83:133-40.
13. Afonso RC, Pinheiro R, Santos-Júnior PRM, Bussolaro RA, Ferraz-Neto BH, Roza B et al. Notifying potential donors: perspective of help from the intra-hospital transplantation committee. *Transplant Proc.* 2002;34:445-6.
14. Santos ALGA, Silva AAM, Santos RF. Estimativa do número potencial de doadores cadavéricos e da disponibilidade de órgãos e tecidos para transplantes em uma capital do nordeste do Brasil. *J Bras Nefrol.* 2006;28:25-30.
15. Schelemberg AM, Andrade J, Boing AF. Notificações de mortes encefálicas ocorridas na unidade de terapia intensiva do Hospital Governador Celso Ramos à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos e Tecidos: análise do período 2003-2005. *Arq Cat Med.* 2007;36:30-6.
16. Alves-Júnior A, Cardoso ES, Figueiredo-Neto PB, Costa PSR, Sarasqueta DFO, Farias TWS et al. Estimativa de potenciais doadores de órgãos e tecidos no estado de Sergipe. *J Bras Transpl.* 2003;6:208-10.
17. Pereira WA. Manual de transplante de órgãos e tecidos. 2ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000.
18. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med.* 2001;344:1215-21.
19. Senouci K, Guerrini P, Diene E, Atinault A, Claquin J, Bonnet F et al. A survey on patients admitted in severe coma: implications for brain death identification and organ donation. *Intensive Care Med.* 2004;30:38-44.
20. Wesslau C, Grosse K, Krüger R, Küçük O, Mauer D, Nitschke FP et al. How large is the organ donor potential in Germany? Results of analysis of data collected on decease with primary and secondary brain damage in intensive care unit from 2002 to 2005. *Transplant International.* 2007;20:147-55.
21. Schirmer J, Leite RF, Kian FM, Lemos MC, Carrara FSA, Silva AS et al. Legislação sobre doação de órgãos e tecidos: o que pensam os profissionais de UTI? *J Bras Transpl.* 2006;9:469-73.
22. Morais M, Felício HCC, Silva RCMA, Ramalho HJ, Silva RF, Abbud-Filho M. Multiorgan donation in an Organ Procurement Organization: evaluation of the causes of nondonation. *Transplant Proc.* 2002;34:453-5.
23. ABTO. Avaliação e consenso sobre a situação dos transplantes no Brasil. São Paulo; Limay; 1999.
24. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:715-21.
25. Moraes EL, Silva LBB, Glezer M, Paixão NCS, Moraes TC. Trauma e doação de órgãos e tecidos para transplante. *J Bras Transpl.* 2006;9:561-5.
26. Kaufmann ML. Na fronteira da emancipação e da colonização através do processo de doação de órgãos [dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
27. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Processo Consulta 2.231/02. Parecer 07/03 aprovado em 16 de janeiro de 2003.
28. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Eng J Med.* 2004;351:2730-9.
29. Mejia JAC, Souza-Neto JD, Carvalho-Júnior W, Pinto-Júnior VC, Mesquita FA, Brasil HB et al. Uso do óxido nítrico inalatório no tratamento da crise hipertensiva pulmonar no pós-operatório de transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2002;17:230-5.
30. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1.826 de 06 de dezembro de 2007.
31. Morais M, Silva RCMA, Ramalho HJ, Silva RF, Abbud-Filho M. As Organizações de Procura de Órgãos (OPOs) são efetivas? Análise de sete anos de atividade de uma OPO brasileira. *Arq Ciênc Saúde.* 2001;11:225-9.

HIPERTENSÃO APÓS TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Post-transplant pediatric kidney Hypertension

Clotilde Druck Garcia¹, Viviane de Barros Bittencourt¹, Jerônimo Sperb Antonello¹, Filipe Dari Krüger², Magali Santos Lumertz², Vanessa Koltermann², Eduardo Pflug Comparsi², Airton Stein³, Valter Duro Garcia⁴.

RESUMO

Objetivo: Verificar a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) na população pediátrica pós-transplante renal, transplantada no serviço de transplante renal do Complexo Hospitalar Santa Casa, caracterizando o grupo examinado e avaliando fatores de risco. **Métodos:** Os dados foram analisados em coorte retrospectiva a qual selecionou pacientes que receberam transplante renal antes dos 18 anos que realizavam acompanhamento em Ambulatório de Transplante Renal Pediátrico. Para a análise estatística, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson com correção de continuidade sempre que se desejou medir o grau de correlação entre a HAS e outra variável de escala métrica. HAS foi definida com PA acima do percentil 95. **Resultados:** Foram analisados os dados de 150 pacientes transplantados com idade inferior a 18 anos no período de julho de 1991 a setembro de 2005. Destes, 58% eram do sexo masculino e 89,3% brancos. A média de idade no transplante foi de 10,4 anos, e idade média atual de 15,5 anos. O tempo médio de acompanhamento foi de 57,9 meses. A prevalência de uso de corticóide foi de 86%. Em relação ao esquema imunossupressor, 68,2% utilizavam tacrolimo, 27,7%, ciclosporina e 4%, sirolimo. A prevalência de hipertensão foi de 57,3% nos pacientes examinados, não havendo diferença entre gênero, raça, tipo de doador (vivo ou falecido), função do enxerto ou tempo de transplante. No grupo que usava tacrolimo, a prevalência de HAS foi de 52,5% e no que usava ciclosporina foi de 63,4%, diferença não significativa ($p = 0,1$). A prevalência de hipertensão entre pacientes em uso de corticosteróide foi 62,8% contra 23,8% entre os que não utilizavam ($p = 0,002$). **Conclusão:** A ocorrência de HAS pós-transplante renal é comum. O uso de corticóide é fator de risco. Não foi identificado outro fator de risco para desenvolvimento de hipertensão.

Descritores: Transplante Renal, Hipertensão, pediatria, Imunossupressores, corticosteróides.

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma complicação relativamente freqüente em pacientes transplantados renais, com importantes conseqüências tanto para a sobrevida do enxerto quanto para a do paciente.¹⁻² Sua prevalência entre crianças transplantadas renais varia entre 50% e 80%.³⁻⁴ Assim como em adultos, o aumento da pressão arterial (PA) na população pediátrica transplantada renal está associado à falência do enxerto.⁵⁻⁶

As causas de HAS pós-transplante são multifatoriais, incluindo rejeição do enxerto, terapia imunossupressora e distúrbios vasculares renais.²⁻⁷ O controle agressivo da hipertensão nessa situação é essencial para proteger a função do enxerto a curto e em longo prazo, bem como para prevenir o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) sintomática.⁴⁻⁶ Os eventos cardiovasculares estão entre as principais causas de morbimortalidade em longo prazo entre crianças transplantadas renais, sendo HAS e hipertrofia ventricular esquerda os eventos mais comumente observados.⁸

A sobrevida do enxerto renal está relacionada a diversos fatores, como: idade do paciente no transplante, tipo de doador, episódios de rejeição aguda, doença básica, tempo de isquemia, acidose tubular renal e presença de hipertensão.^{5,6,9-12} A diminuição da taxa de filtração glomerular também associa-se à obesidade pré-transplante e ao aumento do índice de massa corporal (IMC) na população

Instituições:

- ¹ Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre
- ² Acadêmicos de medicina da Universidade Federal de Ciências Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
- ³ Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
- ⁴ Serviço de Transplante Renal, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre

Correspondência:

Clotilde Druck Garcia
Rua Correia Lima, 1493 – CEP 90850-250 - Porto Alegre/RS
Fax: 51 32339941
E-mail: cdgarcia1@uol.com.br

Recebido em: 30.08.2007

Aceito em: 28.09.2007

pediátrica dentro do primeiro ano pós-transplante renal. Essa constatação pode dever-se ao desenvolvimento ou à permanência de hipertensão pós-transplante em pacientes severamente obesos.¹³⁻¹⁴

Transplante renal em crianças requer tradicionalmente imunossupressão com múltiplos medicamentos, incluindo corticóides.¹⁵ Os agentes imunossupressores estão associados a efeitos adversos como hiperlipidemia, nefrotoxicidade e, principalmente, HAS.¹⁶⁻¹⁸ A função renal em pacientes tratados com ciclosporina é significativamente mais baixa do que naqueles pacientes recebendo azatioprina, embora não haja perda progressiva ao longo dos anos.¹⁹ Também verifica-se associação entre o uso de ciclosporina e a necessidade de medicamentos anti-hipertensivos.⁹ Ou, ainda, o manejo imunossupressor com tacrolimo requer menos medicações anti-hipertensivas, independentemente do uso de esteróide.²⁰

Objetivo primário:

Verificar a prevalência de HAS pós-transplante renal em pacientes pediátricos acompanhados em ambulatorial.

Objetivos secundários:

Verificar a prevalência de HAS em relação ao esquema imunossupressor (ciclosporina ou tacrolimo); ao uso de corticóides e à função renal estimada pós-transplante.

MÉTODOS

Pacientes

Foram selecionados pacientes que receberam transplante renal antes dos 18 anos de idade e que realizavam acompanhamento em Ambulatório de Transplante Renal Pediátrico. Os critérios de exclusão foram: realização do transplante há menos de quatro meses e perda de acompanhamento ambulatorial.

Os dados foram analisados em uma coorte retrospectiva em relação a dados demográficos, presença de HAS, uso de medicamentos anti-hipertensivos e esquema de imunossupressão. Os dados demográficos considerados compreendiam idade atual, idade no transplante, número de transplantes, etnia, tempo de transplante, doença de base, IMC e taxa de filtração glomerular (TFG) estimada. Conforme esquema imunossupressor, os pacientes foram alocados entre: 1) uso ou não de corticóide (prednisona); 2) uso de ciclosporina ou tacrolimo.

HAS foi definida segundo critérios pré-estabelecidos,²¹ os quais a indicam como medida em três ou mais ocasiões, PA sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 95 em relação a sexo, idade e altura. Pacientes com PA entre os percentis 90 e 95 foram considerados pré-hipertensos, e aqueles com PA inferior ao percentil 90, normotensos.

Os participantes foram classificados como possuindo “sobrepeso” ou “obesidade” quando seu IMC ultrapassava o percentil estabelecido para sua idade.²²

A função renal foi estimada pela avaliação da FG, estimada através da fórmula de Schwartz, adequada para crianças e adolescentes.²³ Baseado nesses cálculos, estabeleceram-se os estágios referentes à doença renal crônica dos pacientes, conforme orientação da *National Kidney Foundation's*.²⁴

Análise estatística

Inicialmente, foi realizada análise descritiva dos dados demográficos, medidas de tendência central e de dispersão. Aplicou-se o teste do

qui-quadrado (χ^2) para avaliar a significância das associações entre variáveis categóricas, e, para variáveis contínuas, foi utilizado o *t-student*. Estimou-se a magnitude das associações através do uso do coeficiente de correlação de Pearson, com correção de continuidade e intervalo de confiança (IC) de 95%. Considerou-se nível de significância de 1%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 12.0.

RESULTADOS

Analisaram-se dados de 150 pacientes acompanhados em ambulatório pediátrico de transplante renal. Entre estes, 58% pertenciam ao sexo masculino, 89,3% eram brancos, 67,3% receberam enxerto de doador vivo e 93,3% estavam no primeiro transplante. As uropatias foram as principais doenças de base (44%), seguidas pelas glomerulonefrites. A média de idade dos pacientes na época do transplante foi de dez anos, e o tempo médio de acompanhamento desde então, foi de aproximadamente 60 meses. A FG estimada na última consulta foi de 66,8 mL/min e a creatinina média, de 1,47 mg/mL (tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes.

Sexo	
Masculino	87 (58%)
Feminino	63 (42%)
Doador	
Vivo	101 (67,3%)
Falecido	49 (32,7%)
Número de transplantes	
1	140 (93,3%)
2	9 (6,0%)
3	1 (0,7%)
Etnia	
Branco	134 (89,3%)
Negros	16 (10,7%)
Doença de base	
Uropatia	66 (44%)
Glomerulonefrites	35 (23,3%)
Doença hereditária	21 (14%)
Síndrome hemolítico-urêmica	8 (5,3%)
Doença auto-imune	4 (2,7%)
Outras	16 (10,6%)
Média de idade ao transplante (anos)	10,47 (\pm 4,39)
Média de idade atual (anos)	15,52 (\pm 5,41)
Altura média inicial (cm)	124,09 (\pm 30,02)
Altura na última consulta (cm)	144,22 (\pm 22,42)
Peso médio inicial (kg)	32,89 (\pm 20,61)
Peso na última consulta (kg)	45,19 (\pm 16,18)
IMC na última consulta (kg/m ²)	20,77 (\pm 4,08)
Tempo de transplante na última consulta (mês)	57,99 (\pm 44,67)
Creatinina na última consulta (mg/dL)	1,47 (\pm 1,12)
TFG na última consulta (mL/min)	66,80 (\pm 24,73)

Em relação ao estado nutricional dos pacientes, a maioria (66%) foi qualificada como eutrófica, possuindo IMC médio de 20,77 kg/m² na última consulta. Apenas 6% classificaram-se como obesos (segundo os parâmetros da Sociedade Brasileira de Pediatria: subnutridos - IMC nos 4 percentis mais baixos; peso médio -IMC próximo à média; acima do peso -IMC entre percentis 92 e 96, e obesos - IMC acima do percentil 96). Segundo a prevalência de HAS, 86 participantes (57%), foram considerados hipertensos, configurando a maioria dos pacientes pediátricos que receberam transplante renal. Estes necessitaram medicação anti-hipertensiva para controle da PA. Entre eles, 41 faziam uso de apenas um anti-hipertensivo, 40 faziam uso de dois anti-hipertensivos e 1 fazia uso de três medicações anti-hipertensivas, os quatro restantes não faziam uso de nenhuma medicação. Além disso, os pacientes utilizavam, predominantemente, esquema imunossupressor composto por corticóides (86%) e tacrolimo (67,3%), como descrito na tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos pacientes conforme índice de massa corporal, pressão arterial pós-transplante renal e uso de corticóides e de medicamentos imunossupressores.

Estado nutricional	
Subnutrido	17 (11,3%)
Normal	99 (66,0%)
Sobrepeso	25 (16,7%)
Obesidade	9 (6,0%)
Pressão Arterial	
Normotensos	64 (42,6%)
Hipertensos	86 (57,3%)
Uso de corticóide	
Sim	129 (86,0%)
Não	21 (14,0%)
Uso de imunossupressor	
Tacrolimo	101 (67,3%)
Ciclosporina	41 (27,3%)
Sirolimo	6 (4,0%)

A análise estatística verificou relação significativa ($p = 0,002$) entre o uso de corticóides e IMC. O IMC médio dos pacientes que utilizavam esse tipo de medicamento foi de 21,2 Kg/m² (desvio padrão de 4,1) versus 18,2 Kg/m² (desvio padrão de 2,7) naqueles que não o utilizaram. Além disso, dos nove pacientes classificados na amostra como obesos, oito utilizavam corticóide, e sete eram hipertensos (tabela 3).

Tabela 3. Utilização de corticóide e índice de massa corporal.

Uso de corticóide	IMC
Sim	21,2 kg/m ² (\pm 4,1)*
Não	18,2 kg/m ² (\pm 2,7)

* $p=0,002$

Ainda, houve associação entre HAS e uso de corticóides ($p = 0,001$). O risco relativo estimado (*odds ratio*) para desenvolvimento de HAS devido ao uso de corticóides após o transplante foi de 5,4 (1,8-15,6, IC 95% - tabela 4). Não se evidenciou relação estatisticamente significativa entre os diferentes esquemas imunossupressores (ciclosporina ou tacrolimo; $p=0,1$) e a prevalência de HAS. Também não houve diferença significativa entre hipertensos e normotensos em relação à função renal estimada pela TFG estimada durante o seguimento ($p = 0,23$).

Tabela 4. Características de normotensos e de hipertensos em relação à medicação imunossupressora e à taxa de filtração glomerular (TFG).

	Normotensos	Hipertensos
Uso de corticóide		
Sim	48 (37,2%)	81 (62,8%)*
Não	16 (76,2%)	5 (23,8%)
Imunossupressor		
Ciclosporina	15 (36,6%)	26 (63,4%)
Tacrolimo	48 (47,5%)	53 (52,5%)
TFG (mg/dL)	64 (\pm 22,5)	69 (\pm 26,2)

DISCUSSÃO

Hipertensão é uma complicação freqüente após transplante renal pediátrico,⁶⁻⁹ sendo sua prevalência variável entre os diversos estudos. Em nossa amostra, 57% das crianças transplantadas renais foram classificadas como hipertensas, taxa que, além de representar a maioria das crianças submetidas a transplante renal, concorda com a maioria das informações verificadas na literatura.^{2-4,8}

O risco de desenvolvimento de HAS pós-transplante foi relacionado, significativamente, ao uso de corticóides (risco relativo de 5,4). Atualmente, há uma ampla discussão na literatura sobre o uso de protocolos imunossupressores contendo ou não o uso de corticosteróides.^{15,25,26} A maioria dos estudos, inclusive de revisão, afirma haver melhora dos parâmetros de PA, porém, elevação da taxa de rejeição aguda do enxerto sem seu uso. Debate-se a possibilidade do uso de outras drogas imunossupressoras ou de um maior número destas ou redução da dose de corticosteróides, para que as taxas de rejeição aguda do enxerto sejam idênticas ou diminuídas, e para que os efeitos colaterais como HAS advindos dos corticóides sejam evitados. Estudo comparando esquema imunossupressor com e sem uso de esteróides demonstrou semelhança entre a PA sistólica dos pacientes dos dois grupos. Entretanto, os autores associaram em parte essa similaridade à necessidade de maiores quantidades de fármacos para controlar a PA pelo grupo cuja imunossupressão foi realizada com esteróides.¹⁵

O uso de corticóides também está associado a aumento do IMC após o transplante. Os pacientes faziam uso de prednisona na dose de 0,1mg/kg/dia ou 0,2mg/kg/em dias alternados. Observa-se crescente incidência de obesidade nesse grupo de pacientes (presente em 6% da nossa amostra), condição que tende a elevar o número de complicações pós-transplante, especialmente em algumas faixas etárias, como dos 6 aos 12 anos, na qual acredita-se haver maior risco de morte, principalmente por doenças cardio-pulmonares.²⁷

Além disso, a obesidade prévia ao transplante está associada a menor taxa de filtração glomerular após enxerto renal, fato que pode decorrer da persistência ou do surgimento de HAS pós-transplante em pacientes severamente obesos.¹⁴ Em adultos, há forte evidência de que há associação entre obesidade e complicações pós-transplante, independente de outros fatores de risco a estas.²⁸ Entretanto, isso ainda não pode ser afirmado em relação à população pediátrica pela necessidade de mais estudos.

Durante o período de acompanhamento ambulatorial, não se encontrou relação entre aumento da PA e os diferentes esquemas imunossupressores, compostos por ciclosporina ou tacrolimo. Por outro lado, estudos demonstraram haver associação entre maior necessidade de controle da PA e uso de ciclosporina, se comparado ao regime com tacrolimo.⁹⁻²⁰⁻²⁹ Amplo estudo demonstrou que pacientes em uso de tacrolimo apresentavam menor necessidade de uso de anti-hipertensivos e, também, melhor função renal após dois anos de transplante.³⁰

Não houve diferença significativa entre normotensos e hipertensos em relação à função renal estimada pós-transplante

em aproximadamente cinco anos de acompanhamento ($p=0,23$). Outros estudos mostram que a ocorrência de HAS pós-transplante resulta em piora da função do enxerto e em aumento da dosagem média de creatinina.⁵⁻⁶ Contudo, a sobrevida média de pacientes hipertensos que possuíam controle adequado da PA foi semelhante a de indivíduos normotensos em um período de cinco anos.³ Em uma ampla amostra, não foi encontrada relação entre HAS e disfunção do enxerto renal, mas sim associação entre a necessidade de anti-hipertensivos e piora funcional deste.⁹

CONCLUSÃO

A ocorrência de HAS pós-transplante renal é comum. Em crianças transplantadas renais, o uso de corticóide é fator de risco para desenvolvimento de HAS. Este estudo não identificou correlação entre esquema imunossupressor e HAS, nem diferença entre normotensos e hipertensos em relação à função renal estimada pós-transplante ou qualquer outro fator de risco para desenvolvimento de HAS nessa população de pacientes.

ABSTRACT

Purpose: To determine the prevalence of post-renal transplantation hypertension in a pediatric renal transplant population at Complexo Hospitalar Santa Casa, characterizing the group and verifying associated risk factors. **Patients and methods:** Data was analyzed in a retrospective cohort of pediatric renal transplant recipients who were grafted before the age of 18. For statistical analysis, the Pearson correlation coefficient was used, with correction of continuity. Hypertension was assumed if BP was above the 95 percentile. **Results:** 150 patients transplanted for the period between July 1991 and September, 2005 were enrolled. 58% were males. Mean age at transplantation was 10,4 years, and patients had a mean age of 15.5 years at the time of the data collection. There was a prevalence of Caucasians (89.3%). Mean follow-up time was 57.9 months. Immunosuppressant therapy included tacrolimus (68.2%), cyclosporine (27.7%), and sirolimus (4%) with no calcineurin inhibitors. Steroids were used in 86% of patients. Hypertension was present in 86 (57.3%) patients. There was no significant difference in the prevalence of hypertension related to gender, race, donor (living or deceased), graft function, and follow-up time. HTN was present in 52.5% patients receiving tacrolimus, 63.4% in those receiving cyclosporine ($p=0,1$). In the group on steroids, 62.8% were hypertensive versus 23.8% in the steroid-free group ($p=0.002$). **Conclusion:** Hypertension is prevalent after renal transplantation. The use of steroids in kidney transplant recipients is a risk factor to develop hypertension. No other risk factor for high blood pressure was identified.

Keywords: kidney transplantation, hypertension, pediatrics, immunosuppressive agents, corticosteroids

REFERÊNCIAS

- Berber I, Aydin C, Yigit B, Kara VM, Yildar M, Duzyol C, et al. Blood pressure and graft outcome in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:997-8.
- Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation--a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol.* 1994;8:570-3.
- Kim HC, Kwon JK, Park SB, Cho WH, Park CH. Hypertension in kidney transplantation recipients: effect on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc.* 1998;30:3906-7.
- Mitsnefes MM. Hypertension and end-organ damage in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2004;8:394-9.
- Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr.* 2003;143:98-103.
- Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT. Short-term pediatric renal transplant survival: blood pressure and allograft function. *Pediatr Transplant.* 2001;5:160-5.
- Buscher R, Vester U, Wingen AM, Hoyer PF. Pathomechanisms and the diagnosis of arterial hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1202-11.
- Kitzmüller E, Vecsei A, Pichler J, Böhm M, Müller T, Vargha R, et al. Changes of blood pressure and left ventricular mass in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1385-9.
- Sorof JM, Goldstein SL, Brewer ED, Steiger HM, Portman RJ. Use of anti-hypertensive medications and post-transplant renal allograft function in children. *Pediatr Transplant.* 2000;4:21-7.
- Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, Portman RJ. Antihypertensive medication and renal allograft failure: a North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study report. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1324-30.

11. Bartosh SM, Alonso EM, Whittington PF. Renal outcomes in pediatric liver transplantation. *Clin Transplant*. 1997;11:354-60.
12. El-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab El-Din AB, Sobh MA, Ghoneim MA. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipient: A single center experience. *Pediatr Transplant*. 2005;9(6):763-9.
13. Omoloja A, Stolfi A, Mitsnefes M. Pediatric obesity at renal transplantation: A single center experience. *Pediatr Transplant*. 2005;9:770-2.
14. Mitsnefes MM, Khoury P, McEnery PT. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:535-9.
15. Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, Jung FF, Vehaskari VM. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:589-97.
16. Ferraris JR, Ghezzi L, Waisman G, Krmar RT. Potential cardiovascular risk factors in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:119-25.
17. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:141-9.
18. Serdaroglu E, Mir S, Berdeli A. Hypertension and ace gene insertion/deletion polymorphism in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:612-7.
19. Brodehl J, Bokenkamp A, Hoyer PF, Offner G. Long-term results of cyclosporin A therapy in children. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2:246-54.
20. Ellis D, Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, Gilboa N, Hopp L, et al. Comparison of FK-506 and cyclosporine regimens in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:193-200.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
23. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:571-90.
24. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111:1416-21.
25. Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:418-26.
26. Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation: can it be achieved? *Pediatr Drugs*. 2004;6:273-87.
27. Hanevold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM. Obesity and renal transplant outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics*. 2005;115:352-6.
28. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation*. 2004;77:1381-5.
29. Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL. Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:121-4.
30. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant*. 2003;7:217-22.

FUNÇÃO ENDÓCRINA, HOMEOSTASE DA GLICOSE E RESISTÊNCIA À INSULINA APÓS TRANSPLANTE DE PÂNCREAS

Endocrine Function, Glucose Homeostasis and After Pancreas Transplantation Insulin Resistance

Marcelo Junges Hartmann; Marcello Casaccia Bertoluci;* Maria Cláudia Guterres; Luciano Passamini Diogo; David Saitovitch; Salvador Gullo Neto; Manlio Falavigna; Leonardo Viliano Kroth; Moacir Alexandre Traesel

RESUMO

O objetivo do transplante de pâncreas é o restabelecimento da homeostase da glicose para prevenir o aparecimento ou a progressão de complicações crônicas do diabetes e melhorar a qualidade de vida. Transplantados com sucesso apresentam melhora significativa no controle metabólico, que pode ou não estar associado à hiperinsulinemia e ao aumento da resistência insulínica. O HOMA (Homeostasis Model Assessment) pode ser útil para avaliar a função das células beta pós-transplante.

Descritores: Transplante de Pâncreas, Resistência à Insulina, Ilhotas Pancreáticas

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma patologia muito frequente, que não pode ser curada pela insulina exógena. O transplante de pâncreas é a única terapia disponível capaz de restabelecer a secreção endógena de insulina que geralmente resulta em um estado de euglicemia.

Muitos pacientes portadores de DM tipo 1 (DM1) acabam desenvolvendo complicações crônicas como nefropatia, retinopatia e neuropatia, com sérios prejuízos relacionados à qualidade de vida. O DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) demonstrou que o controle glicêmico pode limitar a taxa de progressão das complicações do DM1. Entretanto, o tratamento intensivo pode determinar um risco três vezes maior do paciente desenvolver hipoglicemia severa.¹

Desde o primeiro transplante pancreático realizado por Kelly e Lillehei em 1966² muitos avanços ocorreram, especialmente os relacionados à técnica cirúrgica, imunossupressão e aos cuidados pós-operatórios, com uma melhora progressiva dos resultados do transplante^{3,4,5} e conseqüente aumento do número de casos realizados em todo o mundo. Até o final de 2004, mais de 23.000 transplantes haviam sido notificados no Registro Internacional de Transplante de Pâncreas⁷

A sobrevida do paciente um ano após ser submetido ao transplante de pâncreas é superior a 95% nos Estados Unidos. A taxa de sobrevida do enxerto pancreático no primeiro ano (paciente livre do uso de insulina) em transplante conjugado rim/pâncreas é de 85%; em pacientes que recebem pâncreas e já têm um rim transplantado é de 78%, e em transplante isolado de pâncreas é de cerca de 76%.⁷

O objetivo do transplante de pâncreas é o restabelecimento da homeostase da glicose, para prevenir o aparecimento ou a progressão das complicações crônicas do diabetes e melhorar a qualidade de

Instituição:

Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre – RS

* Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS

Correspondência:

Marcelo Junges Hartmann

Avenida Ipiranga, 6690 conjunto 620, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS

CEP: 90610-000

Fone/FAX: 51 3336-0304

E-mail: marcelohartmann@hotmail.com

Recebido em: 17.07.2007

Aceito em: 10.08.2007

vida dos pacientes. Vários trabalhos têm demonstrado os efeitos benéficos do transplante, no que diz respeito às complicações crônicas do DM. Há evidências de que o transplante pancreático está associado com a regressão histológica da nefropatia diabética⁸⁻¹⁰, melhora na condução nervosa sensitiva e motora^{11,12} e aumento na expectativa de vida de pacientes com neuropatia autonômica.¹³ Estudos que avaliaram a qualidade de vida demonstraram benefícios consistentes, como retorno ao trabalho e gestações.^{14,15}

Um estudo observacional comparou a sobrevida de pacientes diabéticos dez anos após terem sido submetidos a transplante simultâneo de pâncreas e rim com pacientes que receberam apenas rim. Houve mortalidade de 80% no grupo de controle e 20% no grupo estudado, com uma significativa melhora no controle metabólico do grupo com transplante simultâneo.¹⁶

Já existem algumas evidências sugerindo um possível benefício do transplante pâncreas-rim na doença macrovascular, como por exemplo, redução da espessura da camada íntima da carótida.¹⁷⁻²⁰

Em relação à evolução da retinopatia diabética pós-transplante de pâncreas, ainda não há consenso na literatura. Desde o primeiro relato de benefício do transplante pancreático na retinopatia diabética (Ramsay et al 1988 - Universidade de Minnesota),²¹ resultados conflitantes têm sido publicados. Entretanto, a maioria dos estudos apresenta limitações pelo curto período de acompanhamento e pela inclusão de pacientes com retinopatia avançada. O DCCT demonstrou que o tratamento intensivo está associado a um efeito benéfico em todos os níveis de retinopatia estudados, tendo sido observado somente após três anos de tratamento intensivo.^{22,23} É importante ressaltar que foram excluídos do estudo pacientes com retinopatia proliferativa severa, patologia usualmente presente nos pacientes transplantados de pâncreas.

Em um estudo com período de observação de 40 meses pós-transplante simultâneo de pâncreas e rim, observou-se regressão da retinopatia em 9%, estabilização em 73% e progressão em 18% dos receptores, enquanto que no grupo transplantado com perda do enxerto pancreático, 54% estabilizaram-se e 46% progrediram.²⁴

CONTROLE METABÓLICO

Uma importante melhora documentada nos pacientes submetidos com sucesso a transplante de pâncreas é o controle metabólico. Esses pacientes apresentam hemoglobina glicosilada, glicemia de jejum e pós-prandial mais próximos da normalidade, quando comparados com seus controles.^{25,26} Essa melhora tem sido relatada inclusive nos estudos a longo prazo, com manutenção da capacidade de secreção de insulina, controle glicêmico adequado e restauração da contra-regulação hipoglicêmica.²⁷⁻³¹

Entretanto, mesmo nos transplantes com sucesso inicial, excelente controle metabólico e insulino-independência, há pacientes que apresentam episódios de hiperglicemia, além de outros que, ao longo de seus seguimentos, necessitam retornar ao uso da insulina exógena. Isso pode acontecer devido a vários mecanismos, como desenvolvimento de resistência tecidual à ação da insulina, recorrência da doença auto-imune, rejeição aguda ou crônica, ou até mesmo efeito tóxico das drogas imunossupressoras.³²⁻³⁵

Classicamente, tem sido descrito que o transplante de pâncreas restaura o estado euglicêmico nos diabéticos insulino-dependentes, à custa de uma significativa hiperinsulinemia periférica conseqüente à drenagem venosa sistêmica do enxerto pancreático. Porém,

estudos mais recentes avaliando possíveis vantagens metabólicas da drenagem venosa portal à drenagem sistêmica não têm demonstrado diferenças importantes do ponto de vista endocrinológico.^{36,37}

Além desses fatores que podem influenciar o controle glicêmico, diferentemente do pâncreas nativo, o pâncreas transplantado é um órgão denervado, que pode estar associado a uma diminuição do “feedback” negativo da secreção de insulina.^{38,39}

Geralmente, no seguimento de pacientes transplantados de pâncreas há uma preocupação com o controle glicêmico e a monitoração de rejeição. Entretanto, não há uma rotina para o diagnóstico e a monitoração da ocorrência de hiperinsulinemia ou avaliação adequada de resistência insulínica.

RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos com diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 descontrolado, cetoacidose diabética e obesidade. O processo de envelhecimento também está relacionado à progressão da RI. Em populações normais, a RI ocorre em 20 a 25% dos indivíduos. Em populações de não-diabéticos, a redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólicas e cardiovasculares que compreende hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento do inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica. Esse conjunto de alterações da RI é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica.^{40,41}

Tanto o controle glicêmico quanto a RI podem ser influenciados pelo uso de drogas imunossupressoras utilizadas após o transplante pancreático, que são potencialmente diabetogênicas. Os corticosteróides estão associados ao aumento da RI e da gliconeogênese, além da exacerbação da lesão das ilhotas, desencadeada pelos inibidores da calcineurina no pâncreas transplantado.⁴²⁻⁴⁴ O desenvolvimento de RI não é raro nas primeiras semanas seguintes ao transplante. Geralmente, responde à redução da dose de corticosteroide e/ou do inibidor da calcineurina.⁴⁵⁻⁴⁸

A avaliação da RI pode ser obtida utilizando-se a técnica de clamp, descrita por DeFronzo e colaboradores em 1979, como método para quantificar a secreção de insulina e a resistência à sua ação. É considerado o método de referência para uma aferição acurada da sensibilidade à insulina in vivo. Entretanto, esse método é caro, laborioso, demanda tempo e não é disponível em larga escala, especialmente para estudos populacionais.^{49,50}

Mathews e colaboradores desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulinemia de jejum. Esse método foi chamado de HOMA (Homeostasis Model Assessment) e dele se extraem os índices HOMA-IR, HOMA-Beta e HOMA-IS, que visam traduzir a sensibilidade à insulina e a capacidade de secreção da célula beta. Eles se basearam em dados da literatura para construir curvas relacionando glicemia (no estado de homeostasia) à resposta insulínica em indivíduos saudáveis e com graus variados de anormalidade no metabolismo da glicose.⁵¹

O modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade tecidual e capacidade de secreção de insulina. Inversamente, se conhecidas simultaneamente a glicemia e a insulinemia, o modelo pode fornecer os índices HOMA-IR, HOMA-Beta e HOMA-IS pelas seguintes equações:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol/l)} \times \text{Insulinemia (mU/l)} \div 22,5$$

$$\text{HOMA-Beta} = 20 \times \text{Insulinemia (mU/l)} / (\text{Glicemia (mMol/l)} - 3,5)$$

$$\text{HOMA-IS} = 1/\text{HOMA-IR}$$

Os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo Homa e pelo clamp ($r = 0,88$, $p < 0,0001$).^{51,52}

O HOMA, assim como outros índices de resistência à insulina, já foi validado em populações de transplantados renais.⁵³

Aguilera e colaboradores realizaram o primeiro estudo que demonstrou ser o HOMA um teste válido para avaliar a secreção de insulina em pacientes transplantados de pâncreas e rim. Segundo esses autores, a informação obtida através do HOMA é similar àquela do teste de tolerância à glicose oral (TTGO). O modelo do HOMA utiliza a função da célula beta e a resposta hepática e periférica para analisar a interação entre insulina e glicose séricas. A drenagem venosa não portal dos transplantes de pâncreas poderia ser uma crítica à utilização do HOMA nesses pacientes pela participação hepática importante na construção desse modelo. Entretanto, a correlação positiva observada nesse estudo entre os níveis médios do HOMA-Beta e os níveis médios da área sob curva obtidos pelo TTGO sugere que isso não seja um problema metodológico relevante. A maioria dos transplantados apresentou normoglicemias, HOMA-Beta mais altos, possivelmente pela drenagem venosa sistêmica e HOMA-IS mais baixos provavelmente pela resistência à insulina induzida pela corticoterapia crônica.⁵⁴

Há evidências, inclusive, de que a tolerância à glicose oral e a secreção de insulina estimulada (após o TTGO) possam ser previsores* da função endócrina do enxerto pancreático em longo prazo, nos estudos com mais de dez anos de seguimento.⁵⁵

Entretanto, há poucos relatos na literatura sobre a resposta insulínica (curva de insulina) após sobrecarga de glicose em transplantados de pâncreas.

Em um estudo transversal realizado no Hospital São Lucas da PUCRS (manuscrito enviado para a publicação) que avaliou uma amostra de 30 pacientes transplantados de pâncreas com drenagem venosa sistêmica, verificou-se a ocorrência de insulino-resistência em dois terços desses pacientes, de acordo com os critérios definidos pelo Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS).⁵⁶ O controle glicêmico não foi influenciado pelo aumento de RI. Esses pacientes apresentaram HOMA-Beta mais alto quando comparados com transplantados com RI normal, evidenciando-se a capacidade do pâncreas transplantado de sobrepor-se ao aumento da RI. Além disso, um subgrupo de transplantados apresentou RI e insulinemia normais, o que sugere que outros fatores podem estar envolvidos na hiperinsulinemia observada por outros autores em transplantes pancreáticos com drenagem venosa sistêmica.

CONCLUSÃO

O transplante de pâncreas é uma alternativa terapêutica segura para pacientes diabéticos complicados. Transplantados com sucesso apresentam melhora significativa do controle metabólico.

A longo prazo, no pós-transplante de pâncreas, a função do enxerto pode sofrer alterações como disfunção e até mesmo, recidiva do diabetes. Por isso, é importante que seja avaliada a função das células beta no seguimento desses pacientes. Geralmente, isso é feito levando-se em conta a insulino-independência, a secreção de peptídeo C e o controle glicêmico, medidas essas consideradas interdependentes e determinantes da função das células beta.

O HOMA pode ser útil para essa avaliação, pois fornece uma estimativa da capacidade de secreção das células beta e da resistência à insulina - além de ser um método mais fácil, rápido e de custo inferior, que não requer dieta especial, em comparação com outros métodos como clamp ou TTGO.

* Essa palavra não existe. Pode-se trocar por "previsores". (N.R.)

ABSTRACT

The goal of the pancreatic transplantation is to restore the glucose homeostasis to prevent or improve secondary complications to diabetes and improving the quality of life. Successful transplantations have a good metabolic controlling. These might be or not associated to hyperinsulinemia and increased insulin resistance. HOMA may be useful in evaluating post-transplant beta-cell function.

Keywords: Pancreas Transplantation, Insulin Resistance, Islets of Langerhans

REFERÊNCIAS

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Méd.* 1993;329:977-86.
2. Kelly W, Lillehei R, Merkel F, Idezuki Y, Goetz F. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61(6):827-37.
3. Sutherland D, Gruessner R, Dunn D, Matas A, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001;4:463-501.
4. Sollinger H, Odorico J, Knechtle S, D' Alessandro A, et al. Experience with 500 simultaneous pancreas- kidney transplants. *Ann Surg.* 1998;228:284-96.
5. Stratta R, Taylor R, Bynon S, Lowell J, et al. Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Ann Surg.* 1994;220(6):809-17.
6. Odorico J, Sollinger H. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Surg.* 2002;26:194-211.
7. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant.* 2005;19(4):433-55.

8. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allograft in patients with insulin-dependent diabetes. *New England Journal of Diabetes*. 1989;1989(321):80-5.
9. Bohman S-O, Tydén G, Wilczek H, Ostman J, Llundgren G, Jaremko G, et al. Prevention of kidney Graft Diabetic Nephropathy by Pancreas Transplantation in Man. *Diabetes*. 1985;34(306-308).
10. Fioreto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesion of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New England of Medicine*. 1988;33:69-75.
11. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Charpman JR, et al. Diabetic Neuropathy after Pancreas Transplantation. *Transplantation*. 1997;63:830-8.
12. Navarro X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long-effects of pancreatic transplantation on diabetes neuropathy. *Annals of Neurology*. 1997;42:727-36.
13. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DER. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990;39:802-6.
14. Barrou B, Baldi A, Bitker MO, Squifflet JP, Grussner RW, Sutherland DER. Pregnancy after pancreas transplantation: report of four new cases and review of literature. *Transplant Proc*. 1995;27:3043-4.
15. Zehrer CL, Gross CR. Comparison of quality of life between pancreas /kidney and kidney transplant recipients:one-year follow-up. *Transplant Proc*. 1994;26:508-9.
16. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth C-G. Improved Survival in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and End-Stage Diabetic nephropathy 10 year after Combined Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplantation*. 1999;67(5):645-8.
17. Jukema JW, Smets YFC, Fijter JWD. Impact of Simultaneous Pancreas and Pancreas and Kidney Transplantation on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With End-Stage Renal Failure due to Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(2):906-11.
18. La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucigniane G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int*. 2001;60(5):1964-71.
19. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transplant Int*. 2005;18(9):1054-60.
20. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwana T, Burkman TW, Lynch TG, Erickson JM, et al. Pancreas Transplantation Improves Vascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1706-11.
21. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318:208-14.
22. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:36-49.
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995;102:647-61.
24. Königsreiner A, Miller K, Steurer W, et al. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia*. 1991;34:86-8.
25. Balsells MF, Esmatjes E, Maria JR, Casamitjana R, Astudillo E, Cruz LF. Successful Pancreas and Kidney Transplantation: A view of Metabolic Control. *Clinical Transplantation*. 1998;12:582-7.
26. Cottrell DA. Normalization of Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis in Type I Diabetic Pancreas Transplant Recipients: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(10):3513-9.
27. Robertson RP, Kendal D, Teuscher A, Sutherland DER. Long-term metabolic control with pancreatic transplantation. *Transplant Proc*. 1994;26(2):386-7.
28. Tajra LC, Martin X, Benchaïd M, Dawara M, Lefrancois N, Dubernard JM. Long-term metabolic control in pancreas transplant patients according to 3 techniques. *Transpl Proc*. 1998;30:268-9.
29. Tyden G, Bolinder J, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Long term metabolic control in recipients of segmental or whole- organ pancreatis grafts with enteric exocrine diversion and funtion beyond 5 years. *Transpl Proc*. 1998;30:634.
30. Hopt UT, Drognitz O. Pancreas organ transplantation. Short and long-term results in terms of diabetes control. *Langenbecks Arch Surg*. 2000;385(6):379-89.
31. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, Sutherland DE, Robertson RP. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation*. 2001;72(6):1103-7.
32. Jones JW, Mizrahi SS, Bentley FR: Type II diabetes after combined kidney and pancreas transplantation for type I diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 1996;10:574-5.
33. Tyden G, Reinhold FP, Sundkvist G, Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Méd*. 1996;335:860-3.
34. Petruzzo P, Andreelli F, McGregor B, Lefrancois N, Dawara M, Feitosa LC, Dubernard JM, et al. Evidence of recurrence type I diabetes following HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes Metab*. 2000;26(3):215-8.
35. Egidio FM. Management of hyperglycaemia after pancreas transplantation: are new immunosuppressants the answer? *Drugs*. 2005;65(2):153-66.
36. Martin X, Petruzzo P, Dawahra M, Feitosa Tajra LC, Da Silva M, Pibiri L, Chapuis F, Dubernard JM, Lefrancois N. Effects of portal versus systemic venous drainage in kidney-pancreas recipients. *Transpl Int*. 2000;13(1):64-8.
37. Alonso A, Fernandez C, Cillero S, Gomez M, Aguirrezabalaga J, Valdes F. Effects of portal versus systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2335-7.
38. Luzi L, Battezzati A, Perseghin G, et al. Lack of feedback inhibition of insulin secretion in denervated human pancreas. *Diabetes*. 1992;41:1632.
39. Nankivel BJ, Chapman JR, Bovington KJ, Spicer ST, et al. Clinical determinants of glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation*. 1996;61(12):1705-11.
40. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;Abr 50(2):208-15.
41. Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner S. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the Incidence of Cardiovascular Disease - The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1177-84.
42. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):221-7.
43. van Hoof JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(Suppl 6): vi8-vi12.
44. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):213-20.
45. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3233-9.
46. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999;68(3):396-402.

47. Humar A, Parr E, Drangstveit MB, Kandaswamy R, Gruessner AC, Sutherland DER. Steroid withdrawal in pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*. 2000;14:75-8.
48. Kaufman DB, Leventhal J, Koffron AJ, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/ mycophenolate mofetil versus tacrolimus/ sirolimus. *Transplantation*. 2002;73(2):169-77.
49. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-E223.
50. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC et al. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(1):57-63.
51. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
52. Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004;27:1487-95.
53. Oterdoon LH, de Vries APJ, van Son WJ et al. Validation of Insulin Resistance Indexes in a Stable Renal Transplant Population. *Diabetes Care*. 2005;8:2424-9.
54. Aguilera E, Recasens, M, Flores L, Ricart HJ, Casamitjana R, Fernández-Cruz L, Esmatjes E. HOMA Test in Diabetic Patients With Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34:206-8.
55. Pfeffer F, Nauck MA, Drognitz O, Benz S, von Dobschuetz E, Hopt UT. Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2003;76(10):1427-31.
56. Geloneze B, Geloneze S, Ermetice M, Murro A, Lima M, Astiarraga B, Tambascia M. Obesity and glucose tolerance status are major determinants of the prevalence of insulin resistance in an admixed population. Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Diabetic Medicine*. 2006;23(Suppl. 4):608-753.

Potência através do equilíbrio.

Eficaz na redução do
risco de rejeição aguda,¹⁻⁵
e na diminuição da
incidência de CAV,^{*2-5}

mesmo em
combinação com
doses reduzidas
de **CNI**^{†1}

[†] Comparado com azatioprina.
^{*} CAV = vasculopatia do enxerto cardíaco.

A confiança de alcançar o equilíbrio correto.

- Certican® e dose reduzida de CNI é eficaz na redução do risco de rejeição aguda¹
- Certican® é eficaz na diminuição da incidência de CAV*†²



Embalagens com 60 comprimidos:
0,50 mg, 0,75 mg e 1,0 mg

Embalagens com 60 comprimidos dispersíveis:
0,10 mg e 0,25 mg

*CAV = vasculopatia do enxerto cardíaco. †Comparado com azatioprina. Certican®, everolimo: Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg; comprimidos dispersíveis de 0,1 mg ou 0,25 mg. Caixas com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante alo gênico renal ou cardíaco. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróide. Posologia: O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Adultos: Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária deve ser administrada em duas doses divididas, de forma constante tanto com ou sem alimentos, concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão. Pacientes negros podem requerer uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros. Monitorização terapêutica: É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas do fármaco no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes que alcançaram concentrações sanguíneas de vale para everolimo 3,0 ng/ml apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentaram níveis menores que 3 ng/ml. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/ml. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sanguíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C₂). Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco: A dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sanguíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superimunossupressão predispõe a infecções especialmente à patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídios e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estejam tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 5 vezes e diminuiu a C_{max} em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores da CYP3A4 podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol); antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipino; outras substâncias: cisaprida, metoprololam, bromocriptina, cimetiđina, danazol, inibidores de HIV-proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. erva de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina; antibióticos: rifabutina. Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, seps, tromboцитopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome urêmica hemolítica, hipertensão, linfocite, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiências com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. Reg. M.S.: 1.0068.0959. Referências: 1. Lehmkuhl H, Maid D, Dandezm, et al. Observational Study With Everolimus (Certican) in Combination With Low-dose Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. J Heart Lung Transplant 2007; 26:700-4. 2. Viganò M, Tazcu M, Benza R et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplant recipients: a 24-month analysis. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 594-92. 3. Eisen H, Long-term cardiovascular risk in transplantation – insights from the use of everolimus in heart transplantation. Nephrol Dial Transplant 2006; 21 (Suppl 3): iii-iii 3. 4. Eisen H, Tazcu EM, Doretz R et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 2005; 349: 847-58. 5. Hummel M. Recommendations for use of Certican (Everolimus) after heart transplantation: results from a German and Austrian consensus conference. J Heart Lung Transplant 2005; 24: S196-200. Material de uso exclusivo do representante Novartis, destinado à classe médica.

USE OF EXTENDED CRITERIA OF DONORS IN LIVER TRANSPLANTATION

UTILIZAÇÃO DE DOADORES COM CRITÉRIOS EXPANDIDOS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Luiz Eduardo Correia Miranda, Francisco Igor Bulcão de Macedo, Olival Cirilo Lucena Fonseca Neto, and Cláudio Moura Lacerda

ABSTRACT

The use of marginal/extended criteria for organ donors is a solution to the problem of organ donors shortage, and since its use has become more common worldwide, concerns on the effectiveness of such organs and the outcomes of the liver transplantation (LT) have been raised. In spite of the importance of the term, there is no consensus on the features of the marginal donors. Some parameters related to the features of those donors were found to have negative consequences: increasing donor or recipient age, longer cold ischemia time, hypotension and inotropic support, gender mismatch, after cardiac death donation, hearts that stopped beating, non-heart-beating donors, and macrosteatosis. This paper discusses some controversial issues found in the literature, and shares our experience related to the use of marginal/extended criteria of donor in liver transplantation.

Key Words: Liver transplantation, Marginal Donors, Donor Risk Index

INTRODUCTION

In the last few years, orthotopic liver transplantation (OLT) has shown some of the most successful results among some medical areas. Consequently, it has become the standard treatment for several end-stage liver diseases. This phenomenon is partly due to improvements in surgical techniques, immunosuppression, and patient management.

However, this success created a wide gap between organs demand and supply. While demand of liver transplantation increases worldwide, many countries have observed a shortage of available deceased donors, resulting in an increasing death rate among patients on the waiting list.¹ Furthermore, because of the model of end-stage liver disease (MELD) scoring system to the liver allocation, which denies the waiting time, people on the list are likely to be in critical need of liver transplantation.²

Therefore, specialized transplant surgeons and centers in liver transplantation are interested in expanding the pool of donors in looking for suitable liver grafts and identifying new donor sources. Some strategies have been used to achieve such goals: split/partial and DCD (donation after cardiac death) liver transplant, living donor transplantation (LDT),³ and the use of the so-called marginal donors. Currently, split and DCD liver transplants account only for 2% and 1.1% of cases, respectively. Despite the higher risk of graft failure in such cases, the amount of these transplants has increased. LDT⁴ represents a natural evolution of the procedure, based on the segmental liver anatomy, as its size is reduced in deceased and split transplants. Although this transplantation is suitable and is frequently performed in many transplanting centers, it poses a lot of difficulties, thereby limiting the use of this technique.⁵ The procedure is more complex, needing a strong donor motivation, and showing a relatively high amount of complications.

Institution:

Department of Surgery and Liver Transplantation, Faculty of Medical Sciences, University of Pernambuco, Recife/PE, Brazil

Correspondence

Luiz Eduardo Correia Miranda
Av. Domingos Ferreira, 636, Cj 204, Pina, Recife, PE, Brazil
CEP: 51011-050
Faz: 0 xx 81 3467-4418
Phone: 0 xx 81 3074-2036
Conflict of interest: none
Sources of funding: none

Recebido em: 14.08.2007

Aceito em: 21.09.2007

As a result, the focus among the transplantation community has recently turned to the use of previously considered non suitable organs. Because of that, criteria of an acceptable liver donor are changing, in order to meet patients on waiting list's needs. In general, "marginal donors," "suboptimal donors," or "extended criteria donors" are the ones with specific features that could have an impact in terms of short- or long-term risks to the recipient.⁴ The study that could predict the availability of these donors was first reported by Alexander and Vaughn in 1991.⁶ Nardo et al.⁷ was the first to demonstrate that octogenarian donors' livers presented similar outcomes as those which came from standard young donors. Salizzoni et al.⁷ reported that low-grade macrosteatosis livers also showed good outcomes, whenever the cold ischemia time (CIT) was kept below 10h. Other reports also demonstrated also that livers with some traumatic lesions^{9,10} and HBcAb-positive¹¹ (prophylaxis with lamivudine and hepatitis B-immune globulins) could be safely transplanted.

Considering the suitability of the extended criteria donors, this study aims to make a review on the use of marginal liver grafts as an additional resource to increase the amount of liver transplantation, in accordance with its factors and patient's outcomes.

Features of Marginal Donors

Since the 1980s, liver transplantation has been confined to optimal condition donors, often the whole organ from a male less than 40 years old and hemodynamically stable donor, and not at risk of transmitting diseases, with sustained brain death from cerebral trauma or anoxia.¹² Such cause of death has been generally related to a better functioning donor liver, compared to the death caused by cerebrovascular accident or stroke.

During the transplantation, the liver is submitted to an interruption of the blood supply, characterized by cold and normothermic ischemia. After this period, the blood supply is restored and the liver is subjected to aggression, and the injury initially caused by the ischemia, is aggravated. The ischemic/reperfusion (IR) is related to the donor's preceding medical status. A history of donor's drug or alcohol abuse, low blood pressure after brain death, fatty liver, hypotension during the donor surgery and surgical trauma contribute to the increased IR-induced injury.

Furthermore, improvements in surgical techniques and critical care management can expand situations which would provide optimal conditions. So, in order to avoid death of patients due to acute liver failure, nonstandard livers have been eventually transplanted, being achieved a great level of success. Some transplantation programs began using higher aged female donors with high serum sodium. Due to the increasing success attained by using nonstandard livers, the concept of marginal donors has not been established until now by the transplantation community. At this time, they can be inferred as "expanded criteria donors" presenting some risk factors that could lead to initial poor function (IPF) or primary nonfunctioning (PNF). However, some authors believe that such concept must be extended to donors also causing late graft loss.

The definition of marginal donors related to patient's outcomes also depends on the condition of the recipient. As an example, the incidence of post-transplant PNF due to sudden hepatic failure is higher than that observed in other indications. In addition, obesity (body mass index > 30 kg/m²), renal insufficiency, and longer ICU stay in recipients are also related to the increased risk of postoperative complications.²

Among all features related to the recipient, donor and transplant, some can be highlighted: increasing donor or recipient age, longer CIT, hypotension and inotropic support, donation after cardiac death (DCD), heart that stopped beating, non-heart-beating donors (NHBD), macrosteatosis and gender mismatch.² (Table 1) There are specific combinations in which the donor and recipient match shows unfavorable outcomes: liver from a female donor transplanted to a male recipient or liver from an older than 65 years old donor transplanted to an HCV-positive recipient.⁵ Renz et al.¹³ reported that the use of livers which were previously rejected by other centers because of low MELD scores yielded similar results as using deteriorating liver transplanted from standard donors. Indeed, "nonstandard donors" presented even lower rates of postoperative complications.

The increasing knowledge of suboptimal grafts has allowed the expansion of some criteria, as, for example, donors at risk for HBV and HCV (to HBV- or HCV-positive recipient). Particularly, using HBV-positive organs the availability of both lamivudine and passive immunoprophylaxis is an adequate measure to prevent viral replication and disease in the recipient.⁵

Donor risk index

Analysis on liver transplantation risks have been based solely on the qualitative effects of individual donor variables, as well as the recipients' features by the MELD scoring system. Feng et al. recently proposed a donor risk index (DRI) combining the association of several donor factors into a single continuous rating. It can be used to compare the relative risk of graft loss for an organ with a specific set of donor and transplant parameters as reference case.³⁶ By the DRI, it was demonstrated that some donor's features previously identified as risk factors did not attain any significance, such as female sex, obesity, elevated aminotransferase, serum sodium levels, and hypotension.³⁶ However, macrosteatosis^{40, 41}, CIT, DCD, and split grafts are still related to graft failure.

It has been stressed that the OLT outcome is related to the status of the recipient. Because of this, livers at lower risk of failure have been directed toward patients at higher risk of waiting-list mortality. In contrast, it has been thought that low-MELD patients should tolerate OLT using livers recovered from extended criteria donors. Nevertheless, recent studies suggest that for low-MELD patients, the risk of death following OLT is higher than the risk of remaining on the waiting list. Lack of survival benefit for liver transplantation at low to medium MELD score is reinforced when high DRI livers are used, and even when high DRI livers were used for those with highest MELD scores, there was a significant survival benefit. Patients with higher MELD score face the major death risk without transplantation, having the greatest survival benefit from transplantation, even using the extended criteria donor.^{37,38} Recent data show that grafts with increased DRI seems to be preferentially transplanted in older candidates (>50 years of age) with moderate disease severity. Insights from DRI studies should lead to modifications of the liver allocation system.

Outcome of Extended Criteria Liver Grafts: the Oswaldo Cruz Hospital Experience

Between 1999 and 2006, 178 consecutive liver transplants were performed at Hospital Oswaldo Cruz; 137 transplants using marginal grafts were eligible for the study. A liver donor was

Table 1. Correlation of factors underlying LT and Extended Criteria Donors

Factors	Findings	References
Age	Donors with age > or < 50 yr have similar outcomes	14
	Liver recipients from donors > 70 yr are related to poorer survival rates	2, 15
	Elderly donors have more probability to develop endothelial cell injury due longer CIT	2
	Livers from elderly donors have increased incidence of steatosis	16, 41
	Livers from aged donors (50yr) can be safely transplanted	17, 18
Steatosis	Most common condition in liver grafts	19, 20, 21
	Common causes: older age, obesity and diabetes mellitus	24, 25, 32, 40
	Classification	26, 27
	. Mild (<30%*): no affection on long-term graft function and patient survivals	30
	. Moderate (30%-60%*): use remains controversial	29
	. Severe (>60%*): steatosis lead to 80% more chances to PNF	28
	. Macrosteatosis (single, bulky fat vacuole in the cytoplasm of the hepatocyte)	22
. Considered a major cause of liver dysfunction in the posttransplantation period	41	
. Microsteatosis (diffuse accumulation of tiny lipid vesicles in the hepatocyte)	23	
Serum	Hypernatremia is related to graft failure	31
Sodium	Liver grafts from donors with Na ⁺ > 155 mEq/l have greater incidence of graft loss	32
Need for inotropic drugs	Use of norepinephrine and dopamine (10mg/kg/min) increase risk of graft poor fuction	33, 34
CIT	CIT > 14 hours is related to postoperative complications and decreased graft survival	35

*% of fatty infiltration; yr = years old

defined as marginal if it would meet at least one of the following criteria: over 55 years old donor, over 30% macroscopic steatosis; below 90 blood pressure hypotension in need of inotropic drugs (noradrenaline at any dose or over 10 µg/kg/min dopamine); over 155 mEq/l hypernatremia; above 4 d stay at Intensive Care Unit (ICU); over 14 h CIT, high values of transaminase (over 170 U/l ALT or over 140 U/l AST), over 30 body mass index (BMI), cardiopulmonary arrest prior to donation or NHBDs. The optimum liver donor was considered whenever presenting none of the above criteria. There were six NHBD in our series.

Six-month-patient survival values for normal vs. marginal donors were 82% and 72% ($P = 0.30$). Six-month-graft survival figures for normal vs. marginal donors were 80% and 71% ($P = 0.31$). One-year patient graft survival values for normal vs. marginal donors were 79.5% vs. 67.9% (patient, $P = 0.23$), and 80% vs. 68.8% (graft, $P = 0.23$), respectively. The 6-month analysis and 1-year-patient survival curves for patients who received liver from ideal vs. marginal donors showed no statistically significant difference ($P = 0.90$ and 0.13 respectively, log-rank test, **Figure 1**). There was no significant difference between the 6-month-graft and 1-year-graft survival curves (Kaplan-Meier) for ideal vs. marginal grafts ($P = 0.22$ and $P = 0.13$ respectively, log-rank test, **Figure 1**).

These observations recommend the use of more tolerant marginal grafts, including grafts from NHBDs.

Limitations

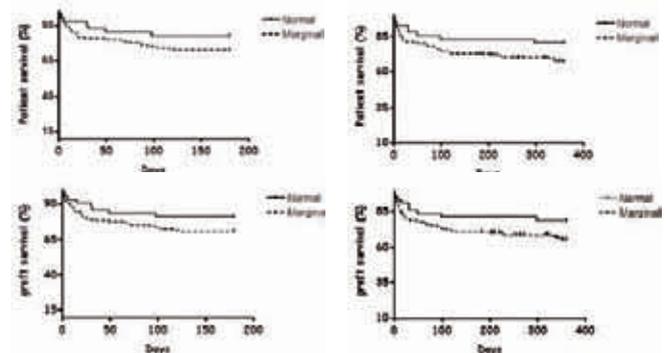
Marginal donor livers have been used in a non-standardized way. There are no guidelines to the allocation of such organs, and the specific allocation policies have not yet been systematized. Up to this moment, there is not a ranking to the acceptance and rejection of a potential

marginal organ. It was recently reported³⁹ that several mistakes in the clinical assessment made by explanting surgeons result in discarding many potential marginal organs. Therefore, further in-depth investigation of the accuracy of clinical evaluation of marginal donor livers as well as their correlation to the histology is being proposed.

CONCLUSION

The use of extended criteria donors appears as an extraordinary resource to attend the needs of patients on waiting list. It has been proven to be an indispensable option to every transplant center. Donor risk index-based systems should regulate the national liver allocation policy in the future.

Figure 1. Six-month (upper left) and one-year-patient (upper right) survival curves, and six-month (bottom left) and one-year-graft survival curves for patients (bottom right) and graft of patients who received liver from ideal donors vs. marginal donors showed no statistically significant difference ($P > 0.05$, Kaplan-Meier survival curves, log-rank test).



RESUMO

Desde que o uso de doadores marginais, ou doadores com critérios expandidos tem se tornado mais comum como estratégia para enfrentar a carência de órgãos para transplante de fígado, há preocupações a respeito da segurança do uso desses órgãos e os resultados do transplante de fígado. Apesar da importância do assunto, ainda não há perfeito entendimento sobre a definição do termo doador marginal. Alguns parâmetros estão relacionados a uma pior função do enxerto, entre eles: idade avançada do doador ou do receptor, tempo prolongado de isquemia fria, hipotensão, sexo, doação após morte cardíaca e esteatose hepática. Este artigo discute os pontos controversos na literatura e apresenta nossa experiência com o uso de doadores marginais no transplante de fígado.

Descritores: Transplante hepático, Doadores marginais, Índice de Risco do Doador

REFERENCES

- Clavien PA. How far can we go with marginal donors? *Journal of Hepatology* 2006; 45: 483-484
- Busuttil RW, Tanaka K. The utility of Marginal donors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2003; 7: 651-663
- Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226:251
- Gruttadauria S, Cintorino D, Mandala L, et al. Acceptance of marginal liver donors increases the volume of liver transplant: Early results of a single-center experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 2567-2568
- Avolio AW, Agnes S, Nure E, et al. The nonstandard liver, a hidden resource that cannot be overlooked: Implications for the identification of the best recipient. *Transplant Proc* 2006; 38: 1055-1058
- Alexander JW, Vayghn WK. The use of "marginal donors" for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation* 1991; 51:135.
- Nardo B, Masetti M, Urbani L, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; 4: 1139.
- Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl Int* 2003;16:486.
- Broering DC, Gundlach M, Bockhorn M, et al. Transplantation of traumatized livers is it safe? *Hepatogastroenterology* 1998; 45:105.
- Avolio AW, Agnes S, Chirico AS, et al. Successful transplantation of an injured liver. *Transplant Proc* 2000; 32:131
- Dodson SF, Bonham CA, Geller Da, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 1999; 68: 1058.
- Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *Journal of Hepatology* 2006; 45: 484-488
- Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg* 242: 556, 2005.
- Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Shackleton C, Martin P, Busuttil RW. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 790-794
- Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 2001; 71: 1765-1771
- Karatzas T, Olson L, Ciancio G, Burke GW, Spiers G, Cravero L, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 2830-2831
- Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53: 383-386
- Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruet TL. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14: 386-390.
- Nocito A, Moha A, El-Badry, Clavien PA. When is steatosis too much for transplantation? *Journal of Hepatology* 2006; 45: 483-513
- D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:157-163
- Loinaz C, Gonzalez EM. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2000;47:256-263.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343
- Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial betaoxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacol Ther* 1995;67:101
- UremaMA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, Segurolo CL, Romero CJ, Garcia IG, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998;30:3288-3291.
- Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997;64:248-251.
- Sawaya DE Jr, Zibari GB, Minardi A, Bilton B, Burney D, Granger DN, et al. P-selection contributes to the initial recruitment of rolling and adherent leukocytes in hepatic venules after ischemia/reperfusion. *Shock* 1999;12:227-232.
- Merion RM. Doc, should I accept this offer or no? *Liver Transpl* 2004;10:1476-1477.
- Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, et al Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56:1403.
- Srasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:829.
- Briceno J, Padillo J, Rufian S, Solorzano G, Pera C. Assignment of steatotic livers by Mayo model for end-stage liver disease. *Transplant Int* 2005;18:577.
- Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl* 1999; 5:421
- Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 514-518.

33. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compability on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med* 1994; 330: 816-819.
34. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplant. *Transplantation* 2001; 72: 1113-1122.
35. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Tranpl Surg* 1995; 1: 296-301.
36. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant* 2006; 6: 783-790.
37. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplantation? *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 2): S69-S73.
38. Merion RM, Schaubel DE, Dkystra DM et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:305-313
39. Dominguez Fernandez E, Schmid M, Bittinger F, Mauer D. Intraoperative Assessment of Liver Organ Condition by the Procurement Surgeon. *Transplant Proc* 2007; 39: 1485-1487.
40. Ferraz-Neto BH, Afonso RC, Leitão R, et al. Liver Transplantation using "refused grafts": analysis of initial function and survival. *Transplant Proc* 2002; 34:521.
41. Afonso RC, Leitão R, Ferraz-Neto BH, et al. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9:500.

How to quote this article

Miranda LEC, Macedo FIB, Fonseca Neto OCL, Lacerda CM. The Use of Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *JBT [Internet serial]*

OXALOSE PRIMÁRIA DIAGNOSTICADA APÓS TRANSPLANTE RENAL - RELATO DE CASO

PRIMARY OXALOSIS DIAGNOSTICATED AFTER RENAL TRANSPLANTATION - A CASE REPORT

José Bruno de Almeida, Kellen Micheline Alves Henrique Costa, Raquel Martins e Quinino, Luiz Antônio Ribeiro de Moura, Ricardo Humberto de Miranda Félix, Rodrigo de Lima Bandeira, Maurício Ferreira da Silva Júnior.

RESUMO

Relata-se um caso provável de hiperoxalúria primária tipo 1 em uma paciente jovem cujo diagnóstico foi realizado apenas após o transplante renal. O objetivo deste trabalho é chamar atenção para uma enfermidade rara de diagnóstico difícil, principalmente quando se trata de paciente em terapia renal substitutiva. Trata-se de uma adolescente de 16 anos em hemodiálise, que se submeteu a transplante renal com doador vivo relacionado (mãe), inicialmente com boa resposta do enxerto, chegando a apresentar creatinina de 1,2mg/dl no 2º dia pós-operatório (DPO), porém com piora progressiva e rápida da função renal no 4º DPO. Realizou-se biópsia renal e a oxalose primária foi diagnosticada. Apesar do tratamento instituído com Piridoxina e diálise diária, houve perda do enxerto. O tratamento definitivo da doença consiste no transplante hepatorenal, devendo este ser realizado o mais precocemente possível. O conhecimento dessa enfermidade por parte dos nefrologistas é relevante, uma vez que a paciente poderia ter sido mais bem preparada para o transplante renal, se tivesse chegado ao ambulatório com esse diagnóstico.

Descritores: Hiperoxalúria primária; Insuficiência renal; Transplante renal.

INTRODUÇÃO

As hiperoxalúrias são um grupo raro de doenças genéticas autossômicas recessivas, caracterizadas pela superprodução e acúmulo de oxalato em diferentes órgãos, sobretudo nos rins.¹ Dois tipos têm sido bem estudados: Hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) é a forma mais comum, e caracteriza-se pela elevada taxa de excreção urinária de glicolato e oxalato, devido à deficiência da enzima L-alanina glioxilato aminotransferase ² (AGAT) e Hiperoxalúria primária tipo 2 (HP2), menos grave, caracterizada pela elevada excreção urinária de L-glicerato devido à deficiência da enzima citosólica glioxilato redutase D-glicerato desidrogenase.

A HP1 é um erro inato do metabolismo do glioxilato (figura 1), causada por uma deficiência funcional na atividade da enzima peroxissomal hepática AGAT, a qual catalisa a transaminação do glioxalato e alanina em glicina e piruvato. Quando a AGAT está ausente, o glioxilato é metabolizado principalmente pela lactato desidrogenase citossólica (LDH), formando glicolato e oxalato.³ Esse, em excesso, leva à produção de cristais de oxalato de cálcio, que se acumulam no rim e em outros órgãos, resultando em cristalúria, litíase renal e oxalose sistêmica.

A HP2 é caracterizada por um aumento na excreção urinária do oxalato e do L-glicerato e uma excreção normal ou diminuída do glicolato e do glioxilato.

RELATO DE CASO

Paciente de 16 anos, sexo feminino, estudante, solteira, natural e procedente de Alto do Rodrigues/RN, em acompanhamento

Instituição

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Hospital Universitário Onofre Lopes. Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Integrada - Natal/RN – Brasil.

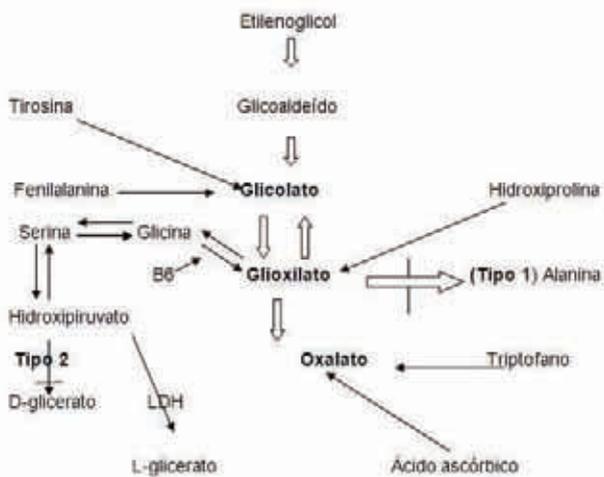
Correspondência

Kellen Micheline Alves Henrique Costa
Av. Hermes da Fonseca, 1142 - Apto.900 - Ed. Pablo Neruda - Tirol
Natal/RN – Brasil - CEP 5020-315. Tel: (84) 3201-6236
E-mail: kmahc@uol.com.br.

Recebido em: 21.08.2007

Aceito em: 20.09.2007

Figura 1: Biossíntese do oxalato



com a nefropediatria, com história de insuficiência renal crônica de causa litiásica em diálise peritoneal há um ano e seis meses, tendo apresentado falência peritoneal por peritonite bacteriana. Atualmente em hemodiálise por fístula arteriovenosa e anúrica. Foi encaminhada ao nosso serviço de pré-transplante renal com sua doadora, a mãe, e sem história de litíase nos irmãos e familiares mais próximos.

No período pré-transplante foi realizada nefrectomia total direita por orientação da equipe de urologia, cujo diagnóstico histopatológico foi pielonefrite crônica e litíase renal. Além disso, foi internada pela hematologia para investigação de hepatoesplenomegalia com pancitopenia associada, porém como os exames bioquímicos não foram esclarecedores, realizou-se uma biópsia hepática. Esta apresentou moderada sobrecarga de ferro nas células de Kupffer, com diagnóstico de siderose grau 2. Concomitantemente a essa investigação, foi realizada pela reumatologia infantil uma avaliação de um quadro associado de artralgia coxo-femoral bilateral, que foi atribuída à osteodistrofia renal. Ambas as especialidades liberaram-na para o transplante.

O transplante foi realizado com a mãe, cujo HLA e Cross-match estão definidos abaixo (Tabela 1):

TABELA 1. Receptor(HLA,Painel e Crossmatch) e doador(HLA)

	ABO	HLA-A	HLA-B	HLA-DQ	HLA-DR
DOADOR	A+	A1 , 2	B39 , 60	DQ6 , 7	DR7 , 13
RECEPTOR	A+	A2 , 24	B51 , 60	DQ6 , 7	DR7 , 15
CROSS-MATCH	Negativo	PAINEL	I: 0% e II: 0%		

Realizada nefrectomia esquerda no dia da cirurgia do transplante. Após o procedimento, observou-se boa resposta terapêutica, com melhora da função renal analisada pelo decréscimo dos níveis de creatinina de 4,9mg/dl (uma semana antes do transplante) para 1,26mg/dl (dois dias após o transplante). Contudo, no quarto dia pós-transplante, observou-se um decréscimo da função renal

(creatinina de 2,16mg/dl) sendo suposto diagnóstico de rejeição aguda acelerada, ocorrendo retorno dos níveis de creatinina aos anteriores ao transplante. Desta forma, foi realizado pulso de metilprednisolona 1g por três dias e realizada biópsia renal.

O exame histopatológico (figuras 2-5) revelou presença de extensas áreas de necrose de coagulação envolvendo todos os compartimentos corticais. Nas poucas áreas remanescentes, notou-se túbulos com alterações epiteliais degenerativas, vários deles contendo cristais com características de oxalato (luz polarizada), circundados e dissociados por infiltrado inflamatório de células mononucleares. A imunofluorescência direta revelou ausência de depósitos de imunoglobulinas, frações de complemento ou fibrinogênio. A conclusão foi de rejeição aguda túbulo-intersticial de grau leve/moderado (Banff 97 tipo IA) e presença de oxalose intratubular. Após tal resultado, iniciamos Piridoxina e diálise diária, porém, não houve resposta satisfatória à terapêutica instituída, evoluindo para perda do enxerto e retorno ao tratamento dialítico permanente. No momento, espera transplante duplo hepatorenal.

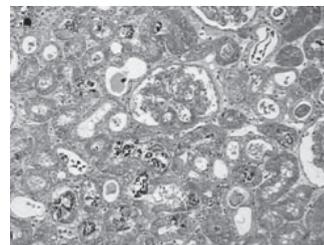


Figura 2. Túbulos com alterações degenerativas, com lúmens ocupados por material cristalino calcificado (H&E - 100x)

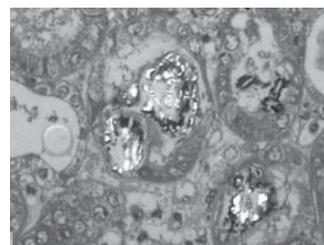


Figura 3. Cristais intra-tubulares refringentes, multi-coloridos (H&E - 100x)

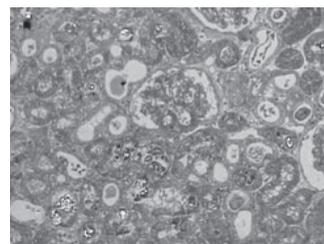


Figura 4. Estruturas cristalinas intratubulares refringentes à luz polarizada (mesmo campo anterior - 100x)

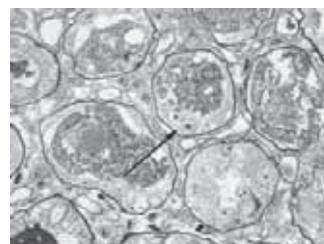


Figura 5. Alterações degenerativas-necróticas epiteliais tubulares com tubulites (seta) (PAS - 400x)

DISCUSSÃO

A incidência de oxalose é desconhecida em nosso meio e difícil de ser estimada nos países desenvolvidos. A doença ocorre em 0.11 a 0.26 por cem mil nascimentos.⁴ Dados franceses em 1995, mostram uma prevalência e incidência de 1.05/milhão/ano e 0,12/milhão/ano, respectivamente.⁵

Geneticamente, essa doença é causada devido a mutações no gene da L-alanina:glicoxilato aminotransferase. Tal gene é composto por 11 exóons, e está localizado no cromossomo 2q36-37. A seqüência referente a esse foi mapeada em 1990, e pode ser encontrada no Genbank (M61755-61763, M61833).⁶ Essa enzima possui dois tipos de alelos denominados maior e menor, e o segundo tem uma prevalência na população normal de 15-20%. As mutações que causam deficiência da enzima podem ocorrer nos dois alelos; contudo, há duas mutações bem documentadas no alelo menor que são: G170R, que ocorre em torno de 4% dos casos da doença, e está relacionado com uma atividade ainda considerável dessa enzima no fígado; e a F152I, que aparece em 6,6% dos casos e produz uma enzima quase que totalmente ineficiente. Existem também mutações no alelo maior; entretanto elas têm um caráter muito heterogêneo. A literatura relata inúmeras descrições de mutações deste. Todavia, não existe uma descrição desta ser uma mutação comum aos portadores da doença, e sim de caráter familiar.⁷

A importância de identificar quais são as mutações nos portadores de oxalose primária do tipo I está relacionada diretamente com a terapêutica a ser implantada, visto que a mutação G170R responde bem à piridoxina, e assim, as complicações podem ser prevenidas, desde que ela tenha sido prescrita em tempo hábil. Porém, na mutação F152I, tal terapêutica não altera o curso da doença. Logo, identificando as mutações, pode-se individualizar o tratamento, obtendo-se a melhor resposta possível.²

Estima-se que a hiperoxalúria primária tipo I represente de 1 a 2,7% das causas de insuficiência renal terminal em crianças, e que uma a cinco em 15.000.000 na faixa de 0 a 15 anos apresentarão insuficiência renal devido à hiperoxalúria primária.⁸ Os primeiros sintomas ocorrem antes do primeiro ano de vida em 15% dos casos, e antes dos cinco anos em 50%.⁸ A forma infantil é caracterizada por IRC com severa oxalose parenquimatosa, não ocorrendo litíase renal. Já em crianças mais velhas há formação de cálculos bilaterais, com sintomatologia típica ou obstrução total com IRA.⁹ Sem tratamento, metade dos pacientes irá desenvolver falência renal por volta dos 15 anos e 80% aos 30 anos.⁸

A excreção urinária de oxalato é o dobro da normal, superando $1\text{mmol}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$ ($90\text{mg}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$). Quando a taxa de Filtração Glomerular declina abaixo de $25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$ ¹⁰ e a excreção de oxalato diminui, há deposição do cristal em diversos tecidos, com comprometimento ocular, vascular, cardíaco, cutâneo, articular, ósseo, medular tireóideo, hepático e esplênico.

As lesões oculares ocorrem em 30% dos pacientes com oxalose sistêmica, havendo cristais espalhados pela retina com alterações do epitélio pigmentado, lesão macular, metaplasia fibrosa e neovascularização da coróide.¹¹ A deposição de cristais nos vasos sanguíneos leva à insuficiência vascular, com gangrena distal e dificuldade de acesso para hemodiálise.¹² No coração, o músculo cardíaco pode ser infiltrado, trazendo defeitos de condução, miocardiopatia restritiva e hipertensão.¹² Na pele é comum lívido reticular e acrocianose.¹³ As alterações osteoarticulares incluem sinovite aguda e crônica e condrocalcinose, com dor e

limitação dos movimentos.¹⁴ O osso sofre deposição de oxalato, o que eleva sua densidade (principalmente a do osso trabecular), sendo responsável pelo aumento de sua radiodensidade e defeitos subperiostais corticais. Esse fato, aliado à osteodistrofia renal, confere dor intensa, disfunção do crescimento, deformidades e fraturas patológicas.¹⁵ A medula óssea apresenta focos de fibrose e hiperplasia de mastócitos.¹⁶

O diagnóstico pode ser feito pela dosagem sanguínea de Oxalato, que será superior a $80\text{micromol}/\text{L}$ (valor normal $0,5\text{ a }7,5\text{micromol}/\text{L}$)¹⁰ e níveis urinários e sanguíneos de Glicolato e Glicerato. Em pacientes com rim terminal, o diagnóstico é difícil devido à diminuição da excreção urinária de oxalato, e 30% dos diagnósticos são feitos nessa fase.⁹ Nessa situação e naquelas em que os outros dois testes são inconclusivos, faz-se biópsia hepática quantificando-se atividade enzimática. A análise de DNA não é feita rotineiramente a não ser em diagnóstico pré-natal, evitando-se a biópsia. Pode-se realizar fundoscopia, ecocardiograma e biópsia de medula óssea nos pacientes com diagnóstico para avaliar possíveis comorbidades.

O primeiro objetivo terapêutico é prevenir o acúmulo de oxalato de cálcio, requerendo ingestão de grandes volumes de líquidos, de forma a manter o débito urinário acima dos $3\text{L}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$; evitar alimentos ricos em oxalato como chás, espinafre e chocolate;¹² suplementação com Piridoxina; fármacos inibidores da precipitação do oxalato como o Ortofosfato, Citrato de Potássio e Óxido de Magnésio.¹ Também são usados diuréticos tiazídicos, que diminuem a excreção renal, ao contrário dos diuréticos de alça, que devem ser evitados. Nem a hemodiálise, nem a diálise peritoneal é eficaz na eliminação do oxalato, e juntamente com essas medidas, atrasam a falência renal, mas não a impedem.¹⁷

Três opções de transplante são possíveis, caso o tratamento conservador falhe: isolado de rim para corrigir a IRC, isolado de Fígado para corrigir o defeito metabólico e hepatorenal e combinado para corrigir ambos. O transplante isolado de rim não é muito promissor, havendo depósito de oxalato no enxerto e sobrevida deste em apenas 17-45% em três anos.¹⁸ Dados da Associação de Transplante e Diálise Européia mostrou que enxertos de doadores vivos têm sobrevida de 23% em três anos e de 17% de doadores cadavéricos. Já os pacientes submetidos apenas à diálise têm sobrevida de 21% no mesmo período.³ Broyer encontrou mortalidade de 20% em cinco anos.¹⁹ Trabalho americano mostra sobrevida do paciente e do enxerto de 74% e 50%, respectivamente.¹⁸ Essa modalidade é possível quando há boa resposta do paciente à Piridoxina, pouco depósito de oxalato e em adultos com doença tardia. É necessária agressiva diálise pré-operatória (seis dias/semana) para diminuir o pool de oxalato.¹⁸

Transplante isolado de Fígado é preferido quando a taxa de filtração glomerular está entre $40\text{ e }60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e a doença está seguindo um curso agressivo.¹⁸ O transplante precoce cura o defeito metabólico, e previne ou pelo menos atrasa a progressão da IRC e oxalose sistêmica. Há relatos de ganho de função renal em crianças após o procedimento.²⁰

O transplante combinado de rim e fígado é o tratamento de escolha,¹⁷ sendo indicado quando há queda da Taxa de Filtração Glomerular abaixo $25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$,¹² altas taxas diárias de produção de oxalato resistentes à Piridoxina, evidências de oxalose sistêmica, diálise por mais de um ano, perda de enxerto renal prévio e falta de doador vivo, com o tempo de espera por doador cadáver superior a um ano.¹⁸ O registro Europeu de 87 transplantes de 1984 a 1997, mostra taxas de sobrevida do paciente em um, três e cinco anos de 88%, 80% e

72% respectivamente, e sobrevida do enxerto de 82%, 78% e 62% nos mesmos intervalos.³ O tempo de diálise pré-operatório também influencia a sobrevida do paciente, com sobrevida maior daqueles com menos de dois anos em diálise em relação aos com mais de dois anos.³ Níveis elevados de oxalato podem durar anos devido à mobilização e excreção dos depósitos orgânicos.¹⁸

Conclui-se que, diante do caso relatado, todos os nefrologistas e transplantadores deveriam investigar de forma rigorosa os casos de litíase renal associada à insuficiência renal crônica dialítica, para que o transplante renal ou hepático, nos casos de oxalose, seja indicado precocemente e antes do desenvolvimento da oxalose sistêmica avançada.

ABSTRACT

It is reported a probable case of type I primary hyperoxaluria (PH1) in a female young patient whose diagnosis was performed only after the renal transplantation. The purpose of this report is to draw the attention to a rare disease, with hard diagnosis, especially in a patient on substitutive renal therapy. The case is related to a 16 years old teenager, on hemodialysis, who was submitted to a living-related donor kidney transplantation (mother), initially presenting a good graft response, with a 1.2mg/dl serum creatinine in the 2nd post-operative day (POD), but developing a progressive and rapid deterioration of the renal function in the 4th POD. A kidney biopsy was performed, and primary oxalosis was diagnosed. Despite the pyridoxine treatment and daily dialysis, the allograft was lost. Definitive treatment of PH1 consists in liver-kidney-transplantation, which must be performed as soon as possible. The knowledge of such disease among nephrologists is relevant, once patients might be better prepared to renal transplantation, in case the patient is admitted in the ambulatory with this diagnosis.

Keywords: Hyperoxaluria, Primary ; Renal Insufficiency; Kidney Transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, et al. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994;331:1553-58.
2. Coulter-Mackie MB, Rumsby G, Applegarth DA, Toone JR. Three Novel Deletions in the Alanine:Glyoxylate Aminotransferase Gene of Three Patients with Type I Hyperoxaluria. *Mol Genet Metab.* 2001;74:314-21.
3. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 transplant registry report. *J Nephrol.* 1998;11:36-41.
4. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int.* 2000;58:925-43.
5. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type I. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(Suppl 8):3-7.
6. van Woerden CS, Groothof JW, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FR. From gene to disease: primary hyperoxaluria type I caused by mutations in the AGXT gene. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150(30):1669-72.
7. Coulter-Mackie MB, Applegarth D, Toone JR, Henderson H. The major allele of the alanine:glyoxylate aminotransferase gene: seven novel mutations causing primary hyperoxaluria type I. *Mol Genet Metab.* 2004;82:64-8.
8. Latta K, Brodehl J. Primary hyperoxaluria type I. *Eur J Pediatr.* 1990; 149:518-22.
9. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:986-91.
10. Hoppe B, Leumann E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:39-42.
11. Theodossiadis PG, Friberg TR, Panagiotidis DN, Gogas OS, Pantelia EM, Moschos MN. Choroidal neovascularization in primary hyperoxaluria. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:134-37.
12. Watts RW. Primary hyperoxaluria type I. *QJM.* 1994; 87:593-600.
13. arconi V, Mofid MZ, McCall C, Schwan I, Nousari HC. Primary hyperoxaluria: report of a patient with livedo reticularis and digital infarcts. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:16-8.
14. Vieira WP, et al. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45:357-64.
15. Behnke B, Kemper MJ, Kruse HP, Müller-Wiefel DE. Bone mineral density in children with primary hyperoxaluria type I. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2236-39(4).
16. uarte MEL, Peixoto ALP, Pacheco A, Jorgetti V. Hiperplasia de mastócitos na oxalose óssea. *Rev Ass Med Brasil.* 1999;45(2):95-8.
17. de Pauw L, Toussaint C. Present state of combined liver and kidney transplantation in primary hyperoxaluria type I. *J Nephrol.* 1996;9:293-94.
18. Ellis SR, Hulton SA, McKiernan PJ, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in young children. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16: 348-54.
19. Broyer M, Brunner FP, Brynner H. Kidney transplantation in primary oxalosis: Data from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:332-36.
20. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, Ganschow R, Muller-Wiefel DE. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type I. *Pediatr Transplant.* 2000; 4: 177-81.

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 controvertido. São dois autores, um escrevendo a favor e o outro contra uma determinada proposição. Cada autor deve escrever no máximo três laudas e cinco referências.

IMAGEM EM TRANSPLANTE:

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, 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

- a) O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na seqüência: 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).
- b) Permissão à ABTO para reprodução do material.
- c) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- d) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- e) Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

- 1) Com exceção do item "a", os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros co-autores.
- 2) 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:

- a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- b) Nome completo de cada autor, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- c) Nome, endereço completo, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhadas as correspondências;
- d) 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. Pre-conditioning 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 1^o World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

JBT J Bras Transpl 2007; 10:783-784

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)

- **myfortic™** mantém a eficácia pós-transplante no longo prazo⁴
- **myfortic™** apresenta eficácia e segurança comparáveis ao MMF¹
- A conversão para **myfortic™** de pacientes com complicações GI associadas ao MMF reduziu o impacto dos sintomas GI^{5,6}

Apresentações:

- Caixas com 120 comprimidos revestidos gastro-resistentes de 360 mg
- Caixas com 120 comprimidos revestidos gastro-resistentes de 180 mg



Informações Importantes de Segurança: **myfortic™ 180 mg e 360 mg** - comprimidos gastro-resistentes. **Apresentação:** Micofenolato de sódio. Comprimidos gastro-resistentes contendo 180 mg ou 360 mg de micofenolato de sódio. **Indicações:** Profilaxia de rejeição aguda de transplante em pacientes recebendo transplantes renais alógenos em combinação com ciclosporina para micro-emulsão e corticosteróides. **Dosagem:** A dose recomendada é de 720 mg duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Os pacientes com insuficiência renal crônica severa (taxa de filtração glomerular < 25 ml·min⁻¹ x 1,73 m²), devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência muito limitada em crianças. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato metilil, ou a qualquer um de seus excipientes. **Precauções / Advertências:** Risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e outras malignidades, especialmente da pele. Excesso de expressão do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada à infecção. Os pacientes com doença óssea séria do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipoxantina – guanina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar **myfortic™**. Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de depressão até que seja obtido um teste negativo para gravidez. **myfortic™** não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando claramente necessário. Não deve ser usado pelas mães durante a lactação, a não ser quando claramente justificado pela avaliação de risco / benefício. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas atenuadas. **Interações:** Não devem ser administradas vacinas vivas. Deve ser tomada precaução com o uso concomitante de ciclosporina e medicamentos que interferem com a circulação enterohepática. Deve ser adotada precaução com o uso concomitante de aciclovir, ganciclovir, antiácidos contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, como também contraceptivos orais. Não deve ser usada azaboprina visto que a administração concomitante com **myfortic™** não foi estudada. A concentração sistêmica de **myfortic™** pode mudar por ocasião da mudança de ciclosporina para tacrolimus e vice-versa. **Reações adversas:** As reações adversas à droga associadas com a administração de **myfortic™** em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróides incluem: Muito comuns: infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, enxaqueca, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispnéia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, fadiga, piroxia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. Incomuns: infecção do ferimento, sepsis, osteomielite, linfocela, linfopenia, neutropenia, linfadenopatia, tremores, insônia, congestão pulmonar, sibilância, sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, halitose, ileo, oesofagite, úlcera péptica, sub-ileo, descoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do duto da parótida, doença de refluxo gastro- esofágico, hiperplasia da gengiva, peritonite, doença de gripe, edema dos membros inferiores, dor, calafrios, sede, fraqueza, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, contusão, taquicardia, edema pulmonar, extrasístoles ventriculares, conjuntivite, visão turva, artrite, dor de costas, câibras musculares, papiloma cutâneo, carcinoma celular basal, sarcoma de Kaposi, distúrbio linfoproliferativo, carcinoma de célula escamosa, sonhos anormais, percepção de desidusão, hematúria, necrose tubular renal, estreitamento da uretra, impotência. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico como efeitos da classe: colite, esofagite, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, ileo, infecções sérias, neutropenia, pancitopenia. **Embalagens e preços:** Específicos do país. **Nota:** Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al; on behalf of the ERL B301 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2003;4:231-236. 2. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al; on behalf of the ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant.* 2003;4:237-243. 3. Bula do produto: Myfortic™. 4. Salvadori M, Holzer H, Civiati G; on behalf of the ERL B301 Study Group. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS; myfortic) is safe in kidney transplant patients. *Clin Nephrol.* 2006;66(2):112-119. 5. Bolin P, Tannover B, Zibari GB, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients with gastrointestinal symptoms receiving cyclosporine or tacrolimus: results of a prospective three-month multicenter trial. Transplantation. In press. 6. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation.* 2006;81(9):1290-1297. **Material destinado exclusivamente a classe médica.**