

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 10, Número 4, Out - Dez 2007



APRESENTAÇÃO DE PROGRAF® XL O NOVO PROGRAF® UMA VEZ AO DIA



Nenhuma razão para
pensar duas vezes

1
UMA
VEZ
AO DIA

Prograf® XL, cápsulas de liberação prolongada (tacrolímol) Forma farmacéutica e apresentações: cápsulas em blister, em caixas com 50 cápsulas de 1 mg ou 50 cápsulas de 5 mg. **Uso oral adulto e pediátrico.** Indicações e posologia: indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que receberam transplantes alógenos de fígado e rim, concomitantemente com corticosteróides de acordo com prescrição médica. **Prograf® XL** deve ser administrado uma vez ao dia, pela manhã. A dose inicial depende do órgão transplantado e de outros agentes imunossupressores. **Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações no sangue total respectivamente. Adultos - Transplante renal:** 0,2 mg/kg/dia, mês 1 - 3: 1-10 mg/dia, mês 4 - 12; 5-15 mg/dia. **Adultos - Transplante hepático:** 0,10 - 0,15 mg/kg/dia, mês 1-12; 5-20 mg/dia. **Crianças - Transplante hepático:** 0,15 - 0,20 mg/kg/dia, mês 1 - 12; 5-20 mg/dia. Para a conversão de pacientes estíves, usar o mesmo monitoramento do intervalo alvo de concentração mínima e concentração no sangue total usado para **Prograf®**. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição, tolerabilidade e para manter a concentração mínima no sangue total mencionada acima. Os pacientes convertidos de **Prograf®** para **Prograf® XL** devem receber uma dose única de **Prograf® XL** pela manhã, equivalente a dose total em mg/dia que ele utilizava de **Prograf®**. Doses menores de **Prograf® XL** podem ser suficientes como tratamento de manutenção, a critério médico. As doses subsequentes de **Prograf® XL** devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àsquelas anteriores à conversão. **Transplantes Hepáticos -** dose inicial de **Prograf® XL** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. Dose oral inicial recomendada de **Prograf® XL** cápsulas é de 0,15-0,15 mg/kg/dia administrado uma vez ao dia pela manhã. **Transplantes Renais:** A dose oral inicial recomendada de **Prograf®** é 0,2 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose inicial de **Prograf® XL** pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). **Pacientes Pediátricos:** Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática presente requerem e toleram doses proporcionalmente mais elevadas de **Prograf®** que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que em pacientes pediátricos a terapia seja iniciada com uma dose inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia, pela manhã. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é mais limitada do que em adultos. **Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática:** Devido à duração reduzida e a meia-vida prolongada, os pacientes com insuficiência hepática grave (P-apt ≥ 10) podem necessitar de doses menores de **Prograf® XL**. É obrigatório monitorar as concentrações de tacrolímol no sangue. Devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. Em geral, a terapia de **Prograf® XL** deve ser adiada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória. **Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro:** **Prograf® XL** não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. **Prograf® XL** ou ciclosporina devem ser descontinuadas no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de **Prograf® XL** ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada. Os pacientes receptores de transplante renal ou hepático podem ser convertidos de **Prograf®** para **Prograf® XL** uma vez ao dia, com base na dose total diária (11,1 mg/mg) para obter as concentrações adequadas de tacrolímol no sangue. **Contra-indicações:** é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolímol ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **ADVERTÊNCIAS:** medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose; a susceptibilidade aumentada a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma podem ser resultado da imunossupressão. O tacrolímol tem sido associado a hiperglicemia, diabetes mellitus pós-transplante e aparecimento intolerância a glicose, definida como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, uso de insulina ≥ 20 dias ou uso de hipoglicemiantes oral. **Prograf®** pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente em doses elevadas. Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolímol com outros medicamentos nefrotóxicos. Hipotensão leve a grave foi relatada. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e distúrcios pupolares de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com **Prograf® XL**. Neurotoxicidade, incluindo tinores, dores de cabeça, e outras alterações na função motora, no nível mental, e nas funções sensoriais foram relatadas. Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos.

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.4, p. 789-840, out/dez 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. - SP
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 Societè
Francophone de Transplantation*
D. Glotz (Paris-França)
Y. Lebranchu (Tours-França)

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

Diretorias Anteriores

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

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

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.10, n.4, p. 789-840, out/dez 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 Couple on a Bench, Conversation in a Park

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 - 14º andar - Cj. 1408 - 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	796
EDITORIAL ESPECIAL EM HOMENAGEM AO "DIA MUNDIAL DO RIM"	798
<i>George L. Bakris, MD1 and Eberhard Ritz, MD2 on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*</i>	
ARTIGOS ORIGINAIS	
Prevalência de doadores de órgãos e tecidos entre estudantes do ensino médio e superior	802
<i>Vanessa dos Santos Silva, Bartira de Aguiar Roza, Alessandra dos Santos Silva, Janine Schirmer</i>	
Doador renal – um estudo qualitativo em uma análise psicológica	807
<i>Marina de Castro Nascimento</i>	
Prevalência de doença arterial coronariana em candidatos a transplante simultâneo de pâncreas e rim	814
<i>Juliano Cé Coelho, Rodrigo Moraes de Siqueira, Túlio Cícero Franco Farret, Mariane Fritsch, Renata Fedrizzi, Maurício Goldbaum Jr; Leonardo V. Kroth, Marcelo Hartmann, Manlio Falavigna, Moacir Alexandre Traessel, Domingos d'Avila, Salvador Gullo Neto, David Saitovitch</i>	
Conversão para icofenolato de sódio em pacientes receptores de transplante renal em manutenção: análise multicêntrica retrospectiva	817
<i>Mario Abbud-Filho, Maria Alice S F Baptista, Deise B M Carvalho, Jose Maria G Figueiro, Valter Duro Garcia, Luiz Felipe S Gonçalves, Renato T Gonçalves, Elizete Keitel, Kikumi Kozaki, Roberto C Manfro, Tereza A Matuck, Geraldo Majella M Paula, André B Pereira, Glaucia Prismich, Abrahão Salomão-Filho, Eduardo R Silveira, Leon G A Soares</i>	
ARTIGOS DE REVISÃO	
Tacrolimo de liberação modificada	822
<i>Claudia Rosso Felipe, Jose Osmar Medina Pestana, Helio Tedesco Silva Jr.</i>	
Impacto da não-adesão do receptor nos desfechos em longo prazo de transplante. Revisão da literatura e experiência da Universidade de Minnesota	828
<i>Arthur J. Matas, MD</i>	
RELATO DE CASO	
Relato de caso de Histoplasmose em Transplante Renal	832
<i>Marcus Vinícius de Pádua Netto, Henrique Vieira de Lima, Ana Paula de Souza Borges, Eduardo Moreira dos Santos, Émerson Nunes Costa, Luiz Cláudio Pádua Netto, Alisson Augusto da Silva Gomes, Célio José Victal de Carvalho, Marcelo Simão Ferreira, Aécio Sebastião Borges</i>	
Normas de Publicação	836

EDITORIAL

Aderência ou Concordância: em busca da melhor sobrevida para os transplantes.

Não-Aderência ao tratamento (NAT) é um dos grandes problemas da medicina, evidente no tratamento da hipertensão arterial, onde apenas 30% a 50% dos pacientes tomavam regularmente a medicação anti-hipertensiva prescrita.¹

Aderência ao tratamento é definida pela Organização Mundial de Saúde como sendo “o grau de colaboração que uma pessoa, fazendo uso de medicamento, seguindo orientação dietética e/ou adotando mudanças no estilo de vida, demonstra após concordar com as recomendações feitas pelo profissional responsável pelos cuidados com sua saúde.”²

A busca pela adesão completa ao tratamento merece especial atenção dos profissionais de saúde e começa pelo correto entendimento das palavras. Aderência (do inglês “compliance”) pode ter conotação negativa para a relação médico-paciente pois permite a interpretação de subordinação do paciente e conseqüente superioridade do médico. Por esse motivo a Real Sociedade Farmacêutica da Inglaterra recomendou o uso da palavra “concordância”, argumentando que a mesma descreveria uma relação proporcional entre as partes e, portanto uma aliança terapêutica.³

Na área dos transplantes de órgãos a Aderência ao protocolo imunossupressor estabelecido assume crucial importância em virtude de suas conseqüências diretas: rejeição aguda, disfunção crônica, perda do enxerto e mesmo a morte do receptor.

Como raramente são feitas avaliações específicas para verificar o grau de adesão do paciente ao tratamento proposto, a real prevalência da NAT em transplantes é desconhecida e conseqüentemente subestimada. Recente artigo de revisão incluindo 17 trabalhos sobre o assunto estimou a prevalência da NAT em transplante renal entre 2% e 67% (média de 28%).⁴

Portanto, a identificação do paciente não-aderente ou não-concordante com o tratamento, e dos fatores de risco que levam a NAT são fundamentais para o sucesso dos transplantes.

Como definição, “um transplantado não-aderente ao tratamento é um paciente com baixa frequência de comparecimento às consultas e/ou realização de exames laboratoriais, que demora em notificar problemas ocorridos, com antecedentes de pobre aderência à dieta e/ou controle do peso e uso de medicações prescritas previamente.”⁵

Estudos sobre NAT também identificam a existência da NAT- clínica e subclínica sendo a primeira referente à identificação de pacientes com conseqüências diretas da NAT, como rejeição ou perda do enxerto, e a segunda à pacientes que são NAT mas ainda não apresentaram seus efeitos adversos.¹

Os fatores de risco para NAT em receptores de transplante renal podem ser sócio-econômicos (adolescentes, custo da medicação, falta de suporte ou isolamento social, instabilidade familiar), relacionados à condição ou doenças (analfabetismo, depressão/ansiedade, fumo, uso de drogas ilegais), devido a problemas do paciente (hostilidade, crenças sobre a doença ou medicação, NAT a tratamento prévio), relacionados ao tratamento proposto (tempo prolongado, complexidade, efeitos adversos experimentados) ou ainda como conseqüência do sistema de saúde vigente (seguro saúde, reembolso dos custos, tempo reduzido das consultas, comunicação autoritária ou falta de diálogo com o profissional de saúde).⁴

Existem ainda implicações éticas e econômicas relacionadas à NAT. Eticamente, um paciente que perde o enxerto por NAT deve ser menos considerado para retransplante em virtude da carência de órgãos? Como justificar perante os outros pacientes que aguardam a mesma oportunidade (menosprezada pelo paciente) na lista de espera?

Economicamente, o paciente que perde o enxerto por NAT e retorna para a diálise, causa um duplo impacto socioeconômico, tanto pelo aumento do custo do próprio transplante, com as complicações inerentes à sua evolução

para cronicidade e falência total do órgão (difícil de obter em qualquer sociedade), como pelo retorno ao tratamento dialítico, sabidamente mais oneroso para o sistema público de saúde.

Neste número da revista, os trabalhos de Matas e de Felipe e cols chamam atenção para a devida importância que é devida à NAT. Neste número do JBT, Matas mostra os problemas inerentes aos trabalhos realizados para identificação da NAT, seu impacto sobre o desfecho do transplante renal em longo prazo e nos mostra a experiência da Universidade de Minnesota. Interessantemente, usando dispositivos computadorizados acoplados às tampas dos frascos, o autor conseguiu monitorizar a abertura dos mesmos e indiretamente do uso de Azatioprina, Micofenolato Mofetil e Sirolimo. Após quase 9 anos seguindo 180 receptores de transplante renal, Matas concluiu que os grupos analisados diminuíam a aderência com passar do tempo, e que receptores com baixa aderência, nos 3 meses iniciais, eram mais acometidos por rejeição aguda, perda do enxerto e morte. Ainda foi possível definir um grupo de receptores de alto risco para desfecho ruim devido à NAT. Matas nos mostra também a política adotada nos casos de retransplante renal devido a perda do enxerto por NAT.

Também neste mesmo número da revista Felipe e cols revisam a eficácia e segurança de uma nova formulação de Tacrolimo de liberação modificada (TAC- MR) que permite a administração de uma dose única diária e apresentam a experiência adquirida pelo Hospital do Rim e Hipertensão com o uso da droga. Tanto os estudos em receptores estáveis de transplante renal de novo, como em transplante renal ou transplante hepático que foram convertidos de Prograf® para TAC-MR, mostraram que a nova formulação do Tacrolimo

apresenta farmacocinética, eficácia e segurança muito semelhante à do Prograf®.

Embora ainda sem grande experiência entre os transplantadores, a simplificação posológica oferecida pelo (TAC- MR) oferece uma perspectiva bastante otimista para uso da nova formulação do Tacrolimo.

Matas e Felipe e cols, cada um de forma diferente, contribuem significativamente para nos conscientizar e trabalhar para minimizar as nefastas consequências da NAT.

Mais do que simples questão semântica, a Aderência ou Concordância do receptor de órgãos transplantados ao protocolo de imunossupressão é vital para o sucesso dos transplantes. É fundamental que na busca de melhor sobrevida do enxerto os transplantadores brasileiros devam mais atenção aos fatores de risco que podem levar ao uso incorreto das drogas prescritas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Laederach-Hofmann K. & Bunzel B. Noncompliance in Organ Transplant Recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychi* 22:412 – 424, 2000.
2. Sabatè E. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: from compliance to concordance. London, Official Brochure, 1997.
4. Denhaerynck K et al. Prevalence, consequences and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant Int* 18: 1121 – 1133, 2005.
5. Rodriguez A. et al. Psychosocial profile on noncompliance transplant patients. *Transplant Proc* 23:1807 – 1809, 1996.

Mario Abbud Filho
Editor Chefe do JBT

EDITORIAL ESPECIAL EM HOMENAGEM AO "DIA MUNDIAL DO RIM"**The Message for World Kidney Day:
Hypertension and Kidney Disease: a marriage that should be prevented**

George L. Bakris, MD¹ and Eberhard Ritz, MD² on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

¹Department of Medicine, Hypertensive Diseases Unit, University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL USA and ²Department of Medicine, Ruperto Carola University of Heidelberg, Heidelberg, GERMANY

* (**World Kidney Day Steering Committee:** William Couser, Paul Beerkens, co-Chairmen. Tom Reiser, Jan Lantink, Project Directors. Georgi Abraham, Alan Collins, John Feehally, Joel Kopple, Philip Li, Miguel Riella, Bernardo Rodriguez-Iturbe, Anne Wilson.)

Correspondence to: angela@worldkidneyday.org

Word count: 2324-including references

Introduction

The kidney is both a cause and victim of hypertension. High blood pressure is a key pathogenetic factor that contributes to deterioration of kidney function. Presence of kidney disease is a common and underappreciated pre-existing medical cause of resistant hypertension^[1]. Therefore, treatment of hypertension has become the most important intervention in the management of all forms of chronic kidney disease (CKD). For this reason, the forthcoming World Kidney Day (WKD) on March 12th 2009 will emphasize the role of hypertension for renal disease.

How does one recognize the presence of chronic kidney disease?

In contrast to a decade ago, today most laboratories around the world report estimated glomerular filtration rate (eGFR) instead of or in addition to serum creatinine. This

now provides the physician with information about kidney function that is, in general, more informative. As a result, a greater percentage of patients with diabetes or hypertension and their physicians have a better knowledge of their kidney function. Assessment of eGFR as an index of kidney function should be complemented by assessing urine for protein or albumin (preferred).

In spite of these laboratory updates, recent data demonstrate that a given patient's knowledge that he or she has CKD is very low. In a recent analysis of almost half a million people in Taiwan who took part in a standard medical screening program, 12 percent had CKD^[2]. It was noteworthy that less than four percent of those with CKD were aware of their condition. People with CKD are several times more likely to die from cardiovascular (CV) causes than those without CKD, thus, hypertension is a major risk factor in this context^[3]. The combination of CKD and hypertension, therefore, is a major public health issue;

because of the costly treatments necessary for end-stage renal disease (ESRD), end-stage CKD has also become a substantial burden to health budgets.

What is the worldwide frequency of chronic kidney disease?

The frequency of CKD continues to increase worldwide as does the prevalence of end-stage renal disease (ESRD)^[4,5]. The most common, but not only, causes of CKD are hypertension and diabetes. The presence of CKD is associated with a large increase in cardiovascular (CV) risk. Moreover, CV risk increases proportionally as eGFR falls below 60 ml/min. Lastly, death from CV causes is higher in CKD and much higher than is cancer in CKD; as a result the identification and reduction of CKD has become a public health priority^[6].

The reported prevalence of CKD stages 1-4 in the most recent NHANES (national health and nutrition examination survey) between 1999 and 2006 was 26 million out of a population base of approximately 200 million. This represented United States residents aged 20 and older adult; of these, 65.3% had CKD stage 3 or 4. Those with diabetes and hypertension had far greater prevalence of CKD (37% and 26%, respectively) compared to those without these conditions (11% and 8%, respectively)^[7]. In a more recent, yet unpublished report from the CKD surveillance group, the prevalence or amount of CKD stages 1-4 in the general population increased 30%, from 1994 to 2006.

The most recent report of the United States Renal Data System estimates that nearly one-half million patients in the United States were treated for ESRD in the year 2004^[8], and by 2010 this figure is expected to increase by approximately 40%. Patients destined to progress to ESRD, i.e. the elderly, are a growing segment of the population. Additionally, males and African-Americans with pre-existing hypertension and CKD are also at much higher risk for ESRD^[9]. This observation has also been confirmed throughout the developed world: Europe, Asia, Australia and regions of India and Africa^[4,5].

The role of hypertension

Hypertension is a global problem, and the situation is projected to get worse. It is the major risk factor for development and progression in nondiabetic and diabetic CKD.

The world population is getting older and aging is the most common risk factor for the development of hypertension and diabetes as well as CKD. Nearly one

billion people worldwide have high blood pressure (defined as > 140/90 mmHg), and that number is expected to increase to 1.56 billion people by 2025^[10]. The prevalence of hypertension is predicted to increase by 24 percent in developed countries and by 80 percent in developing regions such as Africa and Latin America. One report noted that 333 million adults in economically developed regions such as North America and Europe had high blood pressure in 2000, and an additional 639 million people in developing countries have this condition.

In 1999-2006, the prevalence of hypertension in U.S. adults was 43.4% when defined as >140/90mmHg and similar figures have been reported from many Western countries^[9]. The rates of hypertension were highest in participants who were 60 years or older, i.e. 68-80% versus 25% in those between 20-to 39-years, in non-Hispanic blacks (53%) versus Caucasians (43% versus Mexican-Americans (34%). Furthermore, hypertension was more common in individuals with a higher body mass index (BMI) (60% for BMI \geq 35 vs. 32% for BMI of 23). Slightly more than half of adults with hypertension were aware of their disease in 1999-2004; fewer than half were treated for their hypertension with medications; and less than two-thirds were controlled to <140/90 mmHg with medication^[9]. This trend in poor blood pressure control is observed worldwide.

The hypertension control rate is substantially less in patients with CKD particularly those with diabetes and CKD^[1,9]. This is illustrated by the National Kidney Foundation's (USA) Kidney Early Evaluation Program (KEEP), a US-based health-screening program for individuals at high risk for kidney disease^[9]. The prevalence (86.2%), awareness (80.2 %), and treatment (70.0%) of hypertension in the screened cohort were high, however, blood pressure control rates were low (13.2%). The proportion of hypertensive patients increased with advancing stages of CKD.

Which blood pressure component is most relevant for renal and cardiovascular risk, systolic or diastolic?

There is now consensus, based on the totality of the data, that systolic rather than diastolic blood pressure poses the greater risk for cardiovascular events and kidney disease progression. Against this background, it is relevant that in the KEEP study elevated systolic blood pressure accounted for the majority of patients with inadequate control. Male gender, non-Hispanic black race, and BMI of 30 kg/m² or more were inversely related to blood pressure control.

What is the blood pressure target for CKD patients? According to the different guidelines published by the major kidney societies, systolic blood pressure should be lowered to values < 130 mmHg. One has to be aware, however, that as a predictor of adverse CKD or cardiovascular events, office blood pressure may be inferior compared to ambulatory blood pressure measurement^[11]. This issue is particularly relevant in CKD because of the tendency for nighttime blood pressure to be elevated (little or no nocturnal-dip in blood pressure) and the fact that central (aortic) blood pressure tends to be higher than peripheral (brachial) blood pressure^[11;12]. In patients with diabetes, guidelines all recommend that lower blood pressure targets may provide further benefit, but prospective trials have thus far, failed to confirm this epidemiological observation.

The role of diabetic nephropathy

As indicated above, diabetes and hypertension are the most common causes of CKD. There are currently over 240 million people with diabetes worldwide. This figure is projected to rise to 380 million by 2025, largely due to population growth, aging, urbanization, unhealthy eating habits, increased body fat and a sedentary lifestyle. By 2025, the number of people with diabetes is expected to more than double in South-East Asia, the Eastern Mediterranean and Middle East, and Africa. It is projected to rise by nearly 20% in Europe, 50% in North America, 85% in South and Central America and 75% in the Western Pacific region. The top five countries with the highest prevalence of diabetes in order include India, China, the United States, Russia and Japan. Worldwide more than 50% of people with diabetes are unaware of their condition and are not treated.

The same behaviors that increase obesity are shared with those predisposed to diabetes, i.e. family history, presence of hypertension, ageing, excess body weight, lack of exercise and unhealthy dietary habits. It is important to identify these risks early to reduce the development of diabetes and CKD, since CKD greatly amplifies the risk of cardiovascular events in the diabetic patient.

The remaining challenge

Under diagnosis and under treatment of CKD is a worldwide problem: not only is CKD awareness low worldwide, but the relative lack of CKD risk factor awareness by physicians i.e. hypertension and diabetes is even more disturbing. Moreover, even awareness of these

risk factors does not ensure adequate treatment; this could relate either to the behavior of the patient, the provider or both. Thus, the problem of CKD remains a challenge as exemplified by recent data showing that between 1999-2006, <5% of people with an eGFR <60 ml/min/1.73 m² and proteinuria were aware of having CKD; of those with CKD stage 3, awareness was only 7.5%; for stage 4, awareness was less than 50%. Awareness rates among those with CKD stages 3 or 4 were higher if co-morbid diagnoses of diabetes and hypertension were present, but even then, they were quite low (20% and 12%, respectively).

One barrier to overcome in order to ensure greater awareness is a more focused education of physicians, since they are the purveyors of the patients' medical condition. In one survey, more than one-third of primary care physicians in the US were not aware that family history was a risk factor for CKD, while almost one-quarter did not perceive African-American ethnicity as a CKD risk factor; in contrast, nearly all perceived diabetes (95%) and hypertension (97%) as risk factors for CKD. Even more problematic was the fact that while diabetes and hypertension were acknowledged as CKD risk factors the achieved control rates (defined as reaching guideline goals) sadly remains well below 50% among those treated.

What can be done about this problem?

There have been many consensus panels over the past decade to approach ways to achieve better blood pressure control and educate physicians to the stages of CKD^[13;14]. The road to improve outcomes is to focus on public awareness and screening programs as well as programs to educate both patients and physicians. Data from the KEEP screening program in the US has also noted that blood pressure values are most likely to be at goal once a patient is aware they have kidney disease^[15]. Data from Bolivia highlights the observation that once kidney disease is diagnosed more appropriate interventions to reduce CKD risk factors such as hypertension are instituted^[13].

Programs to address these issues have started around the world including KEEP type programs. As a major focus of **World Kidney Day** this year the issue is hypertension in CKD (<http://www.worldkidneyday.org>)

Because of the aging world population and consequent increasing prevalence of hypertension and diabetes, CKD rates will continue to increase. This has and will continue to place an undue economic burden on societies given the costs for an ESRD program. In 2005, the US spent \$32

billion dollars on such programs. These facts mandate that measures be put forth to ensure timely detection and prevention of CKD progression. The key to ensure successful prevention of CKD is screening for hypertension, improved testing and diagnosis of predisposing co-morbidities such as diabetes and aggressive treatment to guideline goals.

The International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations (IFKF) have an ambitious long-term goal that worldwide, that every individual, particularly the patient with diabetes, knows his or her blood pressure values. Additionally, they should be aware that prompt treatment is necessary once blood pressure values are no longer in the normal range. Finally our societies strongly encourage public health authorities to support efforts to raise public awareness of CKD and promote moves to reduce the risk of developing hypertension. Such governmental public health initiatives are exemplified by countries like the United Kingdom, Finland and Japan reducing salt in the diet and mandating labels have sodium content as in the US. These initiatives have proven highly successful based on reduction in cardiovascular mortality and morbidity.

REFERENCE LIST

1. Sarafidis PA, Bakris GL: State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 10:130-139, 2008
2. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK et al.: All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462,293 adults in Taiwan. *Lancet* 371:2173-2182, 2008
3. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE et al.: Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 167:1122-1129, 2007
4. Atkins RC: The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* S14-S18, 2005
5. Alebiosu CO, Ayodele OE: The global burden of chronic kidney disease and the way forward. *Ethn Dis* 15:418-423, 2005
6. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al.: Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117:e25-146, 2008
7. Ostchega Y, Yoon SS, Hughes J, Louis T: Hypertension Awareness, Treatment, and Control - Continued Disparities in Adults: United States, 2005-2006. NCHS Data Brief-www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db03.pdf-1-8, 2008
8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298:2038-2047, 2007
9. Sarafidis PA, Li S, Chen SC et al.: Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 121:332-340, 2008
10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al.: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217-223, 2005
11. Peterson GE, de BT, Gabriel A et al.: Prevalence and correlates of left ventricular hypertrophy in the African American Study of Kidney Disease Cohort Study. *Hypertension* 50:1033-1039, 2007
12. Townsend RR: Analyzing the radial pulse waveform: narrowing the gap between blood pressure and outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16:261-266, 2007
13. Perico N, Plata R, Anabaya A et al.: Strategies for national health care systems in emerging countries: the case of screening and prevention of renal disease progression in Bolivia. *Kidney Int Suppl* S87-S94, 2005
14. Whelton PK, Beevers DG, Sonkodi S: Strategies for improvement of awareness, treatment and control of hypertension: results of a panel discussion. *J Hum Hypertens* 18:563-565, 2004
15. Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G: Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 51:S30-S37, 2008.

PREVALÊNCIA DE DOADORES DE ÓRGÃOS E TECIDOS ENTRE ESTUDANTES DO ENSINO MÉDIO E SUPERIOR

Prevalence of organs and tissues donors among High school and college students

Vanessa dos Santos Silva, Bartira de Aguiar Roza, Alessandra dos Santos Silva, Janine Schirmer

RESUMO

Mudanças na Lei 9.434/97, por meio de medida provisória e posterior alteração (Lei 2.211/2001), relacionadas aos tipos de doação, transformado-a de doação presumida (1997) para consentida (2001) podem ter colaborado, entre outros fatores, para a dificuldade de incorporação da cultura de doação em nosso país. Conhecer a opinião de estudantes é, portanto, uma condição necessária para desenvolver estratégias de educação e auxiliar na construção de legislação que represente, de fato, a moral vigente de uma população. **Objetivo:** investigar a prevalência de doadores de órgãos e tecidos entre estudantes do ensino médio e superior e seu conhecimento sobre o consentimento familiar como prerrogativa para a doação no Brasil. **Métodos:** Estudo de abordagem quantitativa, baseado na comparação entre variáveis semelhantes de duas pesquisas sobre o conhecimento de graduandos em saúde de uma comunidade universitária e estudantes do último ano do ensino médio do município de São Paulo, realizadas em períodos diferentes, 2002/2003 e 2005/2006, respectivamente. **Resultados:** 47,0% (363) dos estudantes do ensino médio e 50,6% (316) dos estudantes do ensino superior não sabiam que a doação de órgãos e tecidos no Brasil é consentida. Há evidências de que haja um maior percentual de não doadores entre os alunos de graduação e um maior percentual de doadores entre os alunos do ensino médio. **Conclusão:** A prevalência de doadores entre os estudantes em geral foi de 66,3% (946), enquanto os não doadores representaram 23,1% (329); 8,9% (127) não sabem e 1,8% (25) não informaram. Portanto, estratégias educacionais, e não somente informativas, precisam fazer parte do currículo da educação básica brasileira, para o desenvolvimento de uma cultura de doação no país, que subsidiaria a decisão de ser ou não doador. Essas estratégias dependerão não somente da regulamentação dos governos, mas também da vontade dos principais envolvidos nesse processo para que funcionem.

Descritores: Estudantes, Transplante, Opinião Pública, políticas, Bases de Conhecimento.

INTRODUÇÃO

Na década de 1960 iniciou-se a atividade de transplante de órgãos e tecidos no Brasil e, em 1965, foram realizados os dois primeiros transplantes do país na cidade de São Paulo.¹

Devido ao baixo sucesso dos transplantes na época citada, pouco se difundiu sobre o assunto. Após alguns anos, com o desenvolvimento tecnológico e científico, o transplante estabeleceu-se como uma opção terapêutica, sendo necessário criar regulamentações para a doação e transplante de órgãos.

Em 1997 foi promulgada a Lei nº 9.434, que definiu o processo de doação/transplante no Brasil e criou o Sistema Nacional de Transplante, pela qual todo e qualquer cidadão brasileiro passava a ser doador, a menos que não houvesse seu consentimento, sendo necessário expressar sua vontade na carteira nacional de habilitação ou no registro geral (doação presumida).^{2,3}

Devido à grande polêmica gerada por essa lei, foi criada uma medida provisória, em 6 de outubro de 1998, que acrescentou um parágrafo ao art. 4º da Lei nº 9.434/97, aonde a família passa a decidir pela doação ou não, nos casos de ausência da manifestação expressa nos documentos previstos em lei, pelo potencial doador.^{4,5}

Instituição:

Universidade Federal de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil

Correspondência:

Vanessa dos Santos Silva

Endereço: Rua Azagaia, 20A, Vila Rica, São Paulo - SP - CEP: 03912-170

Fax: (11) 6910-0526

E-mail: nessinha4ever@hotmail.com

Recebido em: 10.10.2007

Aceito em: 02.01.2008

A Medida Provisória assumiu o caráter de Lei nº 10.211, em março de 2001, introduzindo o Registro Nacional de Doadores, no qual as pessoas poderiam se declarar doadoras e transformava a doação de presumida fraca para consentida, ou seja, no *post mortem* valeria a autorização do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau inclusive, firmado em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte.⁶

A doação de órgãos e tecidos no Brasil, quando comparada a de outros países, apresenta menor taxa de doadores por milhão de população (pmp). Na Europa, existem cerca de 40 doadores pmp, já no Brasil há por volta de seis doadores pmp.⁷

Estes dados permitem refletir sobre os motivos que levam às baixas taxas de doação de órgãos e tecidos para transplantes no Brasil, tendo em vista que a doação é um ato de solidariedade, que implica em diversos conceitos preexistentes, muitos dos quais adquiridos ao longo da vida.

A falta de conhecimento ou informação sobre o processo de doação ou diagnóstico de morte encefálica, o desconhecimento da família em relação à vontade/desejo do seu parente falecido, ou a insatisfação em relação à assistência prestada, são hoje considerados fatores dificultadores para a família autorizar a doação.

Sabemos que educar é diferente de informar, sendo este, o ato ou efeito de informar, transmitir notícias; e a educação, o aperfeiçoamento das faculdades físicas intelectuais e morais do ser humano; disciplinamento, instrução, ensino.⁸

Ambas as estratégias podem ter impacto sobre as taxas de doação e transplante, mas, na formação de recursos humanos em saúde, a metodologia de educação andragógica deve ser utilizada para capacitar os profissionais de saúde, pois existem evidências de que essas estratégias tanto para profissionais quanto para a sociedade são fatores determinantes do sucesso ou fracasso dos programas de transplante.⁴

Além disso, essa capacitação focada em competências e resultados que contribuem para a melhoria contínua do processo de doação, gera cultura de segurança para as famílias doadoras, exigência fundamental para a sustentabilidade dos serviços de saúde, sinônimo de qualidade.

Estudo realizado entre médicos e enfermeiros em uma comunidade universitária da cidade de São Paulo, sobre a legislação de transplantes, mostrou que: 73% dos profissionais conheciam parcialmente o conteúdo da lei; 42% não concordavam com a nova legislação e o número de doadores passou de 14 para 34%.⁵

Estudos semelhantes mostram que, em Uppsala, Suécia, apesar de favoráveis, apenas 50% dos estudantes do ensino médio interessam-se em doar seus próprios órgãos e 20%, os de seus pais.⁹

Em Seattle, EUA, ao realizar um estudo que avaliava o conhecimento e a opinião também de estudantes do ensino médio quanto ao processo de doação e transplante de órgãos e tecidos, encontrou-se que mais de 50% dos estudantes não souberam responder 13 das 16 questões da pesquisa.¹⁰

Em Torino, Itália, uma pesquisa foi realizada com o objetivo de avaliar o impacto causado por programas educacionais feitos com estudantes de ensino médio sobre o interesse destes quanto à doação, aonde 76,8% dos estudantes responderam que são favoráveis à doação e transplante de órgãos e tecidos, e aproximadamente

98% deles apreciaram o programa educacional e sugeriram que a experiência fosse estendida a outras escolas.¹¹

O estudo teve por objetivo investigar a prevalência de doadores de órgãos e tecidos entre estudantes do ensino médio e superior e o conhecimento sobre o consentimento familiar como prerrogativa para a doação no Brasil. Foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa UNIFESP (nº 0024/05).

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de abordagem quantitativa, baseado na comparação entre variáveis semelhantes de duas pesquisas sobre o conhecimento de estudantes do último ano do ensino médio, graduandos em saúde de uma comunidade universitária do município de São Paulo, realizadas em períodos diferentes, entre 2002 e 2006.^{12,13,14}

A partir da unificação dos dois bancos de dados totalizou-se uma população de 1.427 estudantes (conforme Quadro abaixo) do último ano do ensino médio de escolas públicas e privadas, do município de São Paulo; e alunos da Universidade Federal de São Paulo, dos cursos de Enfermagem, Medicina, Tecnologia Oftálmica, Biomedicina e Fonoaudiologia.

Quadro Amostral

Ano/Curso	N	%
2002/2003 (Ensino Universitário)	645	45,2
2005/2006 (Ensino Médio)	782	54,8
Total	1427	100,0

Permitindo dessa forma, a identificação de informações em relação ao conhecimento sobre a legislação brasileira de doação de órgãos e o desejo de serem doadores, que foram obtidos por meio de formulário específico.

Os dados compilados foram submetidos à análise estatística descritiva para caracterizar o perfil dos estudantes utilizando medidas de tendência central (média, mediana, desvio-padrão (DP), valor mínimo e máximo. Foram utilizadas, também, variáveis qualitativas apresentadas por meio de frequências absolutas (N) e relativas (%).

Para analisar as comparações entre os tipos de cursos utilizou-se o teste Qui-Quadrado, para o qual foi considerado um nível de significância de 5% (p-valor<0,05).

Entre os cruzamentos onde houve evidência de associação estatística e mais do que duas categorias de resposta, foi utilizada a análise de resíduo para a identificação de quais pares de categorias correspondiam a um valor acima do esperado, ou seja, quais categorias se diferenciavam entre os grupos. Um valor de resíduo padronizado (Z_{res}) acima de 1.96, indica significância estatística.

As variáveis consideradas para o estudo foram:

- Variáveis qualitativas: curso, sexo, natureza do ensino médio (público ou privado), conhecimento do conceito de morte encefálica, o que é preciso para ser doador e se os estudantes eram doadores ou não;
- Variável quantitativa: idade

Tabela 1: Porcentagem de respostas à pergunta: "para ser doador é preciso?", São Paulo, 2002 a 2006.

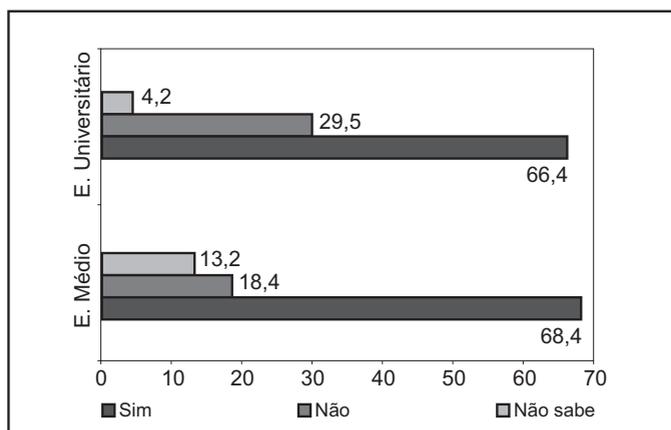
Para ser doador é preciso:	Curso												p-valor
	Biomedicina		Enfermagem		Fonoaudiologia		Medicina		Tecnologia		Ensino		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Declaração	2	2,4%	19	7,4%	2	1,8%	4	2,2%	1	7,1%	67	8,6%	<0,001
Registro em RG ou CNH	41	50,0% (3,2)	92	35,7% (3,2)	58	52,7% (5,2)	92	50,8%	5	35,7%	195	24,9%	
Comunicação à família ou o responsável	25	30,5%	124	48,1% (5,8)	33	30,0%	65	35,9%	3	21,4%	216	27,6%	
Todas as anteriores	11	13,4%	21	8,1%	16	14,5% (2,3)	7	3,9%	4	28,6% (2,7)	63	8,1%	
Outras	3	3,7%	2	0,8%	1	0,9%	13	7,2%	1	7,1%	241	30,8%	

RESULTADOS

A média das idades foi de 18,9 anos com um máximo de 47 e mínimo de 16 anos; DP de $\pm 2,7$ anos, havendo uma variância de 7,3 anos. Havia uma maior prevalência de adolescentes, pois 54,8% do total dos estudantes (1.427) eram do terceiro ano do ensino médio e tinham idades entre 16 e 19 anos (89,5%), sendo que a maioria era do sexo feminino.

Quanto ao tipo de ensino médio que os estudantes cursaram ou estavam cursando, a maioria dos graduandos (91,5% biomedicina, 92,4% enfermagem, 69,1% fonoaudiologia, 92,3% medicina), fez o ensino médio privado, com exceção dos estudantes de tecnologia oftálmica (42,8%), enquanto que 80,9% dos estudantes do ensino médio cursavam a rede pública.

Para a variável "Para ser doador é preciso?", há evidências de que, dos estudantes do ensino médio, 27,6% sabiam que a doação de órgãos e tecidos no Brasil é consentida, mas 24,9% deles ainda confundiam o tipo de doação com presumida (na qual o doador deve expressar seu desejo em carteira de identidade ou carteira nacional de habilitação). 30,8% deles escolheram alternativas que configuraram uma miscelânea de informações (Tabela 1).

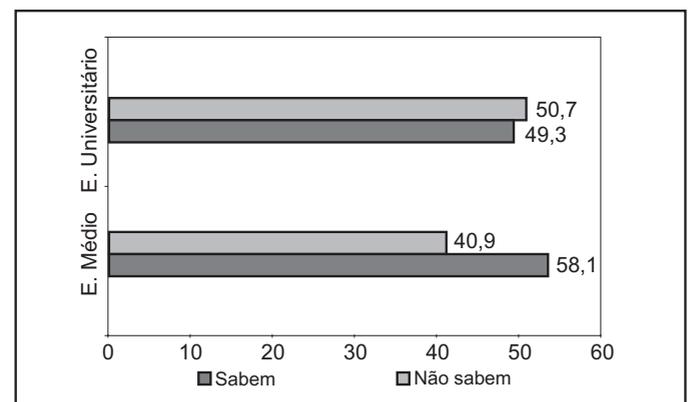
Figura 1. Percentagem de Doadores do Ensino Universitário (2002/2003) e Médio (2005/2006)

A maioria dos adolescentes e adultos jovens dos cursos na área da saúde acreditava que, para ser doador, era preciso registrar seu desejo em registro geral ou carteira nacional de habilitação, sendo 50,0% biomedicina, 35,7% enfermagem, 52,7% fonoaudiologia, 50,8% medicina e 35,7% tecnologia oftálmica.

Considerando a resposta ainda não sabe na pergunta se "É doador?", por haver diferença entre os anos de 2002/2003 e 2005/2006 ($p < 0,05$) e ter havido mais de duas possibilidades de resposta, foi realizada a análise de resíduo na comparação desta variável. Após a análise de resíduos foi possível constatar evidências de que: há um maior percentual de não doadores entre os alunos de 2002/2003 e um maior percentual de alunos que ainda não sabem se serão doadores entre os alunos de 2005/2006 (Figura 1).

Excluindo a resposta *ainda não sabe* na pergunta se "É doador?", há evidências de que há um maior percentual de não doadores entre os alunos de 2002/2003 e um maior percentual de doadores entre os alunos de 2005/2006 (Figura 2).

Com relação ao critério para ser um doador, apesar de haver indicações de que o percentual de alunos que respondem corretamente ("comunicar a família") nos anos de 2005/2006 seja maior, não há evidências estatísticas ($p > 0,05$) de que haja diferença entre os anos.

Figura 2. Percentagem de Conhecimento sobre o critério para ser um doador de órgãos e tecidos em relação ao Ensino Universitário (2002/2003) e Médio (2005/2006).

DISCUSSÃO

Agrupando-se os dados, percebe-se que não há uma diferença estatística entre a natureza do ensino médio (público e privado). Provavelmente, esta análise pode ter sido prejudicada devido a um maior número de participantes que cursavam o ensino médio na rede pública (54,8%).

Quando analisamos as respostas dos alunos do ensino médio quanto ao tipo de doação vigente no Brasil, percebemos dúvidas ainda existentes. Já entre os adolescentes e adultos jovens dos cursos na área da saúde, percebemos um impacto maior com relação às mudanças legislativas, pois a maioria deles acreditava que para ser doador ainda seria preciso registrar seu desejo em documento de identidade, talvez, pelo fato da pesquisa ter sido realizada após a mudança da legislação e isso proporcionar maior discussão na imprensa falada.

Há evidências de que a informação cria resultados em curto prazo e a educação gera a médio e longo prazo, sendo assim necessária a incorporação desse tema nas bases de ensino com o intuito de criar/sedimentar uma cultura de doação entre os estudantes que seriam também transmissores do conhecimento adquirido.

Os percentuais e os resultados apresentados quanto ao critério de doação brasileiro, levam-nos a crer que seja um fator dificultador do processo de doação, já que as famílias desconhecem o desejo de seu ente querido em ser doador; o que já fora explorado e evidenciado em outras pesquisas como sendo um dos motivos de recusa familiar para a doação. Sabe-se que, quando as famílias conhecem mais sobre doação, tendem a ser doadoras.^{6,15}

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados permitem sugerir que a mudança no tipo de doação de órgão e tecidos para transplante continua representando um importante fator de dúvida para estudantes do ensino médio, pois 47,0% (363) não sabem qual é o critério para se tornarem doadores.

Por outro lado, os estudantes do ensino superior também desconhecem o critério e apresentam conhecimento inferior quando

comparados aos do ensino médio, pois 50,6% (316) não sabiam que para ser um doador era necessário comunicar a família.

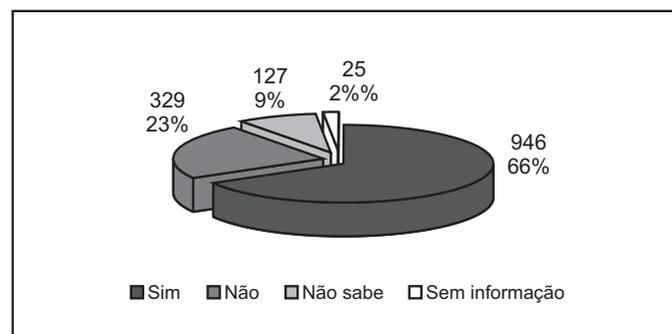
A prevalência de doadores entre os estudantes em geral foi de 66,3% (946), enquanto os não doadores representaram 23,1% (329), 8,9% (127) não sabiam e 1,8% (25) não informaram (Figura 3).

Talvez isto signifique que os esforços educacionais individuais e as pequenas campanhas ou feiras de ciências no ensino médio, tenham colaborado, mesmo que em pequena proporção, para a incorporação modesta de um novo cenário.

Os resultados mostram que, apesar da mudança na lei dos transplantes, alguns princípios básicos para se construir uma educação permanente nessa área, não se desenvolveram, sugerindo que o atraso cultural de dez anos indicado por alguns juristas, após a aprovação do tipo de doação, fez-se presente na amostra estudada.

Por fim, estratégias educacionais, e não somente informativas, precisam fazer parte do currículo da educação básica brasileira, para o desenvolvimento de uma cultura de doação no país, o que subsidiaria a decisão de ser ou não doador. Para que funcionem, essas estratégias dependerão, não somente da regulamentação dos governos, mas também da vontade dos principais envolvidos nesse processo.

Figura 3. Prevalência de doadores entre os estudantes



ABSTRACT

Changes in Brazilian law 9.434/97, by a provisory standard with a posterior alteration by the law 2.211/2001, relation to the ways of donation, transforming the donation from presumed (1997) to consented (2001), these could have collaborated, trough other elements, to the difficult of a donation culture incorporation among our country. Knowing students opinions is, therefore, a necessary condition to develop educational strategies and help to build a legislation that represents, in fact, the population morality. **Purpose:** to investigate the prevalence of donors of organs and tissues among high school and college students, and their knowledge about the family consent as prerogative to donation in Brazil. **Methods:** study of a quantitative approach, based on a comparison of similar variables from two researches about the knowledge of health college students and high school students at the last year, at São Paulo city, made in different periods, 2002/2003 and 2005/2006, respectively. **Results:** 47% (363) students from high school and 50,6% (316) from college did not know that in Brail the organ donation is consented. There are evidences of a greater percentage of not donors among college students; and the opposite happens with high school students who had a bigger percentage of donors. **Conclusion:** the prevalence of organ donors among students generally speaking was 66,3% (946), while not donors were 23,1% (329), 8,9% (127) did not know and 1,8% (25) did not informed. Therefore, educational strategies, and not only informative, need to be part of the Brazilian basic school curriculum, to development of a donor culture at the country, to give a subsidy to decide being or not a organ donor. These strategies will depend not only of government regulation, but also of the intentions of the principal involved on this process for its success.

Keywords: Students, Transplantation, Public Opinion, policies, Knowledge Bases.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à saúde: Relatório de gestão da secretaria de assistência à saúde, 2a. Ed. revisada e modificada. 2002.
2. Lei n. 9.434, de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília; 1997. p. 2191-3.
3. Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 2007. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, Brasília; 2001. p. 06- Edição Extra.
4. Garcia VD. Por uma política de transplante no Brasil. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda; 2000.
5. Roza BA: Impacto da Legislação dos Transplantes de Órgãos sobre Médicos e Enfermeiros de uma Comunidade Universitária. [Tese de Mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 2000.
6. Roza BA: Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares:intencionalidade de uma nova doação. Tese de Doutorado apresentada à Universidade Federal de São Paulo, 2005.
7. RBT - Registro Brasileiro de Transplantes - ABTO - Ano XII - nº 2 - Janeiro / dezembro 2006.
8. MICHAELIS: pequeno dicionário da língua portuguesa - São Paulo: Companhia Melhoramentos; 1998. termos pesquisados: Informar e educação.
9. Sanner MA: A Swedish survey of young people's views on organ donation and transplantation .Transplantation Proceedings. 2004;36:431-2
10. Spigner C, Weaver M, Cardenas V, Allen MD. Organ donation and transplantation:ethnic differences in knowledge and opinions among urban high school students. Ethn Health . 2002;7:87-101.
11. Piccoli GB, Soragna G, Putaggio S, Burdese M, Longo P, Rinaldi D, et al. Efficacy of an educational program on dialysis, renal transplantation, and organ donation on the opinions of high school students: a randomized controlled trial. Transplantation Proceedings. 2004;431-2.
12. Perón AL, Rodrigues AB, Leite DA, Lopes JL, Ceschim PC, Alter R. Conhecimento e opinião dos alunos de graduação da UNIFESP sobre doação de órgãos e transplantes no Brasil. São Paulo, 2002.
13. Silva AS, Schirmer J, Roza BA, Fujinami TI. Estudo das opiniões de estudantes do ensino médio sobre doação e transplante de órgãos e tecidos, São Paulo, 2005.
14. Silva VS; Schirmer J, Roza BA, Silva AS, Fujinami TI. Estudo das opiniões de estudantes do ensino médio sobre doação e transplante de órgãos e tecidos, São Paulo, 2006.
15. Moraes EL. A recusa familiar no processo de doação de órgãos e tecidos para transplante. 142 p. São Paulo, 2007.

DOADOR RENAL – UM ESTUDO QUALITATIVO EM UMA ANÁLISE PSICOLÓGICA

Kidney donor - a qualitative research on the analytic psychology

Marina de Castro Nascimento

RESUMO

O transplante renal é vivido como uma situação de crise não apenas pelo receptor, mas também pelo doador. A decisão de doar um órgão vai além da escolha individual, sendo perpassada pela dinâmica familiar e social. É uma intervenção não apenas no corpo (procedimento cirúrgico), mas também na psique (significado emocional) e no convívio social (manejo de expectativas do meio, afastamento temporário do trabalho e da vida social). **Objetivos:** Verificar a compreensão e a percepção do doador frente ao transplante, pesquisar as motivações e emoções do doador com relação ao transplante renal e compreender o lugar do doador na dinâmica familiar. **Método:** Pesquisa qualitativa com seis doadores em pré-transplante renal, por meio de entrevista semidirigida e testes projetivos (Desenho da Família e Desenho Temático). **Resultados:** Os doadores indicaram como sua principal motivação o desejo de ajudar o outro e proporcionar uma melhor qualidade de vida para o receptor. Fatores sociais como cumprir com o seu papel familiar e desejo de evitar, além do sofrimento do paciente, o seu próprio e de outros familiares, também se mostraram importantes na decisão. Mostraram-se pouco informados sobre o transplante e, ao lado da satisfação em ajudar, emoções como tristeza, medo e insegurança também estão presentes. **Conclusão:** O presente estudo indica a importância do atendimento psicológico com os doadores como espaço para trabalhar questões emocionais relativas ao transplante, buscando contribuir para o desenvolvimento pessoal do indivíduo.

Descritores: Transplante de Rim, Doadores Vivos, Psicologia.

INTRODUÇÃO

Os rins fazem parte do sistema urinário e suas funções são basicamente, de regulação, controle e filtragem. A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é o resultado da perda lenta e progressiva das funções renais¹. Até que tenha perdido cerca de metade de sua função renal, os pacientes permanecem quase sem sintomas. As queixas dos pacientes com I.R.C. são variadas, como mal estar generalizado e náuseas, e dependem do estágio da doença.¹

Os tratamentos são hemodiálise, diálise, uso de medicações, dieta alimentar, e, a partir da década de 80, os transplantes renais passaram a ser uma importante opção terapêutica para pacientes portadores de IRC,² além de ser um recurso favorável à melhor qualidade de vida de pacientes com IRC terminal.³

Em 1997, a Legislação Brasileira definiu a política para a prática dos transplantes, com o intuito de garantir acesso amplo e democrático, além de avanços éticos nessa prática.⁴ Já em 1998 foi implementada a Coordenação Nacional do Sistema Nacional de Transplante, cujas responsabilidades, entre outras, são a captação e a distribuição de órgãos.⁵

O transplante é uma técnica cirúrgica que consiste na colocação de um rim saudável no paciente com IRC terminal, podendo ser este de um doador-cadáver ou de um doador-vivo. A opção que oferece melhores resultados com relação à sobrevida do paciente e do enxerto é a de doadores vivos.³

A doação de órgãos é uma forma singular de doação. Além da importância biológica da cirurgia como recurso terapêutico, o

Instituição:

Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo – SP – Brasil

Correspondência:

Marina de Castro Nascimento
Rua Marquês de Praia Grande, nº 540 apt 151 bloco B, Vila Prudente – CEP: 03129-110
São Paulo – SP
Tel: (11) 9109-1533
E-mail: marinacn@uol.com.br

Recebido em: 28.11.2007

Aceito em: 02.01.2008

transplante tem um significado emocional para a dupla doador-receptor e para a família. A doação de órgãos envolve, além dos riscos da cirurgia, sentimentos, expectativas e faz com que tanto o receptor quanto o doador se deparem com a possibilidade da morte.

A presença da doença e suas repercussões exigem mudanças de hábitos na rotina do paciente e de seus familiares, resultando na necessidade de processos adaptativos, podendo assim ser vivida como uma crise familiar.⁶

O transplante pode intensificar essa crise, pois a dinâmica familiar é afetada a partir dessa possibilidade de tratamento que implica em responder: quem será o doador?

A decisão de ser doador engloba, além das expectativas e pressões familiares, questões emocionais, a ambivalência em querer doar e os medos e conflitos desencadeados pela situação.^{2,7,8}

Alguns autores^{6,8,9,10} sugerem que as motivações para a doação de órgãos não são sempre conscientes, podendo existir num mesmo indivíduo motivações inconscientes e antagônicas geradoras de conflitos. Tais motivações podem ser conteúdos do inconsciente, pessoal ou coletivo, ou seja, conteúdos que não se tornaram conscientes, por não terem sido integrados pelo Ego, centro regulador da psique.¹¹

Cada vivência tem certo número de elementos desconhecidos por nós, pelo fato de não termos acesso a toda a realidade concreta, uma vez que nossa consciência não consegue abranger tudo.¹¹

A doença ou as experiências corporais, como o transplante renal, são situações significativas e, sob a ótica da Psicologia Analítica, não podemos pensá-las como algo desvinculado da experiência psíquica, por serem essas experiências as bases formadoras de símbolos estruturantes do Ego.¹¹

O Ego faz o elo entre o consciente e o inconsciente, sendo que as duas instâncias têm uma dimensão individual/pessoal, tendo sua origem nas aquisições do indivíduo e conteúdos esquecidos ou reprimidos, e outra coletiva que tem sua origem desconhecida, embora seus elementos não sejam adquiridos e sim próprios do humano: os arquétipos.¹²

A possibilidade do sujeito, no caso o doador, entrar em contato com conteúdos inconscientes e poder integrar na psique vivências como o transplante, é algo de grande valor para o processo de desenvolvimento, ou seja, de individuação.

Uma possibilidade de se trabalhar com a experiência do transplante é através de técnicas projetivas, e, pela análise simbólica, com a amplificação dos conteúdos, isto porque somos seres simbólicos e a maior parte de nós é inconsciente. Jung¹¹ indica: “a consciência é como uma superfície ou película cobrindo uma vasta área inconsciente, cuja extensão é desconhecida [...] estamos mergulhados no inconsciente, que contém todas as possibilidades humanas.”

A proposta desta pesquisa foi pensar, sob a ótica da Psicologia Analítica, o significado da doação do rim, tendo como objetivos: verificar a compreensão e a percepção do doador frente ao transplante, pesquisar as motivações e emoções do doador com relação ao transplante renal, e compreender o lugar do doador na dinâmica familiar.

Por fim, a literatura² indica que há ainda poucos estudos sobre a experiência e o significado emocional do transplante para o doador, sendo importantes trabalhos referentes a este tema.

MÉTODO

Este estudo foi realizado adotando-se como metodologia de pesquisa a abordagem qualitativa, por ser mais congruente com os princípios da Psicologia Analítica, na qual se entende que cada sujeito tem uma história, embora seja possível uma compreensão mais generalizada quando se pensa nos motivos coletivos e sociais para a doação.¹³

O grupo de investigação foi composto por seis doadores, sendo quatro homens e duas mulheres, com o seguinte grau de parentesco: irmãos(4), pai(1) e mãe(1). A idade variou entre 32 e 67 anos. Os critérios de inclusão no grupo foram: ser adulto (entre 21 e 70 anos), ser parente consanguíneo do paciente e estar na etapa final de seleção para ser doador.

As vias de acesso para avaliar as motivações e emoções frente ao transplante foram:

1. entrevista semidirigida¹⁴ abordando os itens: Informações relativas ao transplante, Motivações, Expectativas e Emoções.
2. técnicas projetivas gráficas: Desenho da Família (“Faça uma família”. Caso o sujeito perguntasse que família, a orientação foi: “Qualquer família”) e Desenho Temático (“Desenhe como é, para você, o transplante”) ou Imaginação Semidirigida (quando o doador referia dificuldade em realizar o Desenho Temático).

Enquanto a entrevista permite a manifestação mais consciente do sujeito, os desenhos permitem as manifestações de conteúdos menos conscientes ou inconscientes.¹⁵

As respostas obtidas com a entrevista foram analisadas a partir de 3 campos de investigação e relacionadas com os desenhos e seus respectivos inqueritos. As análises dos Testes Projetivos foram feitas conforme os pressupostos teóricos de seus autores.^{16, 17,18}

Os encontros foram individuais e tiveram em média duração de uma hora e trinta minutos. Antes do início da coleta, explicou-se o objetivo da pesquisa e cada doador recebeu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, autorizando o registro e o uso dos dados coletados para fins deste estudo.

RESULTADOS

Com relação ao gênero dos doadores houve o predomínio de homens (quatro homens para duas mulheres), embora em Livramento² haja indicação de um predomínio de mulheres pela questão da “maternagem”. Como o número de participantes desse estudo era quantitativamente pequeno, não foi possível avaliar a relação entre gênero e número de doadores, e, por isso, esse dado não fez parte do foco de interesse da pesquisa.

Os resultados foram organizados a partir de três campos de investigação: cognitivo, afetivo-pessoal e social-familiar.

- **Cognitivo:** relativo às informações dos doadores acerca da doença do receptor e do transplante, observadas a partir de questões da entrevista (Qual o seu conhecimento sobre a doença (I.R.C) e o tratamento (hemodiálise, diálise peritoneal)? O que você sabe sobre transplante?) e do Desenho Temático (Desenhe como é, para você, o transplante).

Os doadores, de modo geral, relatam saber pouco sobre IRC, os tratamentos pelos quais o receptor é submetido e o próprio transplante. Alguns referiram ainda dificuldade em compreender o que lhe era dito.

Alguns exemplos são: “[...] mesmo que falem, eu não guardo nas idéias as coisas”, “[...] conversar com os outros, eles só dão medo na gente... eu vim fazer um exame nas virilha, e todo mundo falando que era duro, que era isso, e aquilo. Eu não achei não” e “Você sabe que está fazendo uma cirurgia, mas você não sabe a gravidade ou se tem gravidade. Eu não sei nenhum tipo de informação de se isso pode me prejudicar depois ou não.” Indicara, via desenho, fragilidade, insegurança e distanciamento frente à situação vivida. Um doador relatou imaginar a situação de transplante como “[...] os médicos quando estão assim (operando), faz a maior farra, a maior festa. Eu sei porque já fiz uma cirurgia” e “O que tiver que ser será”.

- **Afetivo-pessoal:** relativo às motivações e emoções referentes ao transplante observadas a partir de questões da entrevista (Por que decidiu ser doador e como foi o processo de escolha dentro da família? O que você sente em relação ao transplante? O que você tem sentido do processo de seleção (consultas, exames, etc?).

A doação aparece como uma oportunidade para fortalecer laços com o receptor ou com a família, mas também como um momento de preocupações com relação à cirurgia, e pressões por parte da família atual (filhos, esposas).

Com relação às motivações foi possível verificar que a decisão dos doadores, num primeiro momento, não foi espontânea, e sim por exclusão (nenhum outro familiar poderia ser o doador por motivos de saúde ou por motivos pessoais, como medo), por escolha da família (no caso de um sujeito, pelo fato de sua família ter feito uma “reunião” e ele ter sido o escolhido, mesmo não estando nesse dia por ter tido outro compromisso); apenas um sujeito relatou que um outro irmão e a mãe também tinham se prontificado a doar.

Apesar deste momento “arbitrário”, os doadores referem querer doar para ajudar o receptor e para que ele tenha melhor qualidade de vida, além de fatores relacionados à postura do receptor, percebida pelo doador como força de vontade, desejo de viver, e sofrimento com o tratamento. Há ainda, como motivação, o lugar que o doador ocupa ou imagina ocupar na dinâmica familiar, como será observado mais adiante.

Assim, cinco dos seis sujeitos submeteram-se ao processo de doação para melhorar a qualidade de vida do receptor e/ou para ajudá-lo, dois dos seis sujeitos resolveram doar para cumprir com o papel familiar e com as expectativas da família e deles próprios com relação à responsabilidade de ser irmão, e apenas um doador indicou como motivação influência religiosa.

Com relação às emoções, indicaram afeto pelo receptor, sentimento de fraternidade, tristeza ao ver o receptor vivenciando o tratamento para IRC, além de insegurança em relação ao transplante.

- **Social-familiar:** relativo ao lugar do doador na dinâmica da família, observado a partir de questões da entrevista (Qual a constituição familiar? O que você acha da sua relação com o paciente? Por que decidiu ser doador? Como foi o processo de escolha dentro da família?) e do Desenho da Família.

De modo geral, nos Desenhos da Família, em especial quando há a ilustração de pessoas, é possível observar um investimento reduzido, retraimento, fragilidade e falta de apoio.

Dois sujeitos não desenharam suas próprias famílias, e não incluem o receptor e nem eles mesmos; uma doadora representa

a família por meio de flores, dois doadores desenharam a família que desejam ter no futuro, e apenas um doador desenharam sua família atual (esposa e filhos).

Com relação ao lugar na dinâmica familiar, é possível verificar o lugar em que o doador se coloca (dar a salvação ao receptor, cumprir com o papel familiar) ou lugar em que é colocado pela família (corajoso, saudável). Falaram sobre o receptor como alguém que vivencia dificuldades e sofrimentos, mas que tem força de vontade, não desanima.

Os doadores indicaram, também, insegurança e expectativas sobre as repercussões do transplante em sua vida pessoal e social.

DISCUSSÃO

Na pesquisa realizada para este trabalho, todos os doadores indicaram uma postura comprometida durante a coleta.

Com relação ao campo cognitivo, a falta de informação pode ser em decorrência do conflito vivido, de querer saber e de ter medo em saber, além de uma dificuldade de compreensão e elaboração, ou ainda por receberem pouca informação, segundo o discurso trazido por dois doadores entrevistados para esta pesquisa.

Com relação ao campo afetivo-pessoal, foi possível observar, no discurso de alguns doadores, que o transplante atua como um elemento de aproximação com o receptor, sendo aspectos comuns em quatro doadores, sentimento de insegurança, além de afetividade e preocupação com o receptor.

Já com relação ao campo social-familiar, alguns sujeitos indicaram uma sensação de obrigatoriedade em doar, à medida que outros familiares ou o próprio paciente referiam ser ele a única esperança, tornando este processo mais difícil para os doadores.¹⁹

Na literatura estudada,^{6,20} aparece a questão do transplante como situação de crise, tanto pessoal quanto familiar, e isso pode ser verificado no discurso dos sujeitos, um afirmando que “toda família já ficou nervosa com a situação”, outro relatando a ocorrência de uma reunião familiar para decidir quem seria o doador. Para o doador o transplante é vivenciado como uma crise, pelos sentimentos de fragilidade, luto, e por exigir o afastamento temporário de sua rotina, como pôde ser observado nos Resultados sobre os possíveis impactos que o transplante pode gerar.

Observando as repostas dos sujeitos, a não ser no caso de um deles, foi possível perceber que a religião não tem ou tem pouca influência direta sobre a decisão de doar, diferentemente do indicado em estudos de Simmions (apud LIVRAMENTO²), no qual a religião é um fator intrínseco que exerce grande influência na decisão.

O transplante surge como um recurso importante que a ciência desenvolveu para auxiliar a vida de muitos indivíduos, sendo também uma das possibilidades de se exercer cidadania e ajudar o próximo. É também uma situação onde elementos arquetípicos podem se fazer presentes (por exemplo o do herói, do curador, da grande mãe, etc), além de conteúdos da sombra, e o contato com emoções, desejos, medos, todos elementos importantes para o desenvolvimento do indivíduo, processo de individuação, caso possam ser trabalhados e re-significados.

O doador não tem insuficiência renal e nunca fez hemodiálise, mas compartilha com o receptor a condição de paciente, quando inicia os exames de seleção, os preparativos pré-cirúrgicos e a recuperação no pós-operatório.

A literatura indica a importância do doador, na primeira entrevista, ser avaliado sobre o grau de motivação e voluntarismo, e ser informado a respeito de todas as avaliações e procedimentos pelos quais irá passar,⁶ e ser submetido a uma avaliação psicológica para receber orientações e suporte.²

A avaliação psicológica em pré-transplante é importante, também, para prevenir futuras complicações, à medida que a avaliação possibilita o acesso a informações sobre a história do sujeito. Na avaliação deve ser garantida a confidencialidade ao sujeito.⁸

A avaliação e a intervenção em saúde mental com os doadores para transplante é conduta necessária para a abordagem adequada das questões emocionais envolvidas, buscando na avaliação identificar, entre outras coisas, o contexto em que se deu a decisão de ser doador, os fatores motivacionais envolvidos, o vínculo anterior e atual com o receptor, a dinâmica familiar, etc.²¹

A avaliação psicológica integra o protocolo de procedimentos nos centros transplantadores, com o intuito de verificar o estado mental do doador, assegurando se o candidato tem capacidade para esta tomada de decisão, e ainda verificar o processo de tomada de decisão e as questões psicossociais envolvidas.¹⁹ No preparo psicológico há conteúdos importantes a serem trabalhados como a significação que o doador dá ao órgão, o conhecimento real ou fantasioso da situação, as expectativas, etc.²²

Sendo responsabilidade do psicólogo promover e garantir saúde e qualidade de vida, além de favorecer o desenvolvimento do indivíduo, sua função no Setor de Transplantes é dar espaço, como indica a literatura e os dados apresentados, quer através de trabalho em grupo ou individual, para que o doador possa expressar suas dúvidas, seus medos e suas fantasias, tendo um profissional qualificado do campo

“psi” desenvolvendo um trabalho que possibilite reflexões e uma decisão com a maior inteireza e consciência possível.

CONCLUSÃO

As questões colocadas ao longo do trabalho são relevantes por buscarem compreender a vivência do transplante para o sujeito que assume ser doador. Fazendo um trabalho pré-transplante com instrumentos como entrevista e testes projetivos, através da leitura simbólica, é possível verificar o que essa doação está revelando de modo que a vivência possa ser um instrumento para a ampliação da consciência favorecendo o processo de individuação, à medida que se integram novos conteúdos, emoções e idéias.

O desenvolvimento de um trabalho multiprofissional em uma configuração de grupo psicoeducativo durante o processo de seleção do doador, e acompanhamento psicológico pós-cirúrgico, podem contribuir com este importante processo terapêutico, que é repleto de emoções, muitas vezes ambivalentes, como indica o presente trabalho e a literatura, além de oferecer informações e oportunidade de troca de experiências.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Hospital e aos doadores pela oportunidade de realizar este trabalho.

Agradeço à minha Orientadora, Prof^a Líliliana Liviano Wahba, e aos professores Heloísa D.S.Galan, Sandra Amorim e Arnaldo Motta.

Agradeço também à Prof^a Patrícia L. Bellodi por sua tutoria e contribuições.

ABSTRACT

The kidney transplantation is experienced as a critic situation both by patients and donors. The decision to donate an organ goes beyond a personal choice, as it is influenced by the family and the social dynamic. Is an intervention into the body (surgical procedure), in the psyche (emotional meaning, beliefs) and in social relationships (expectations, pressures, and doubts from the society, added to the temporarily absence from work and social life). **Purpose:** To check the donor's comprehension on the transplantation, researching the donor's motivations and emotions concerning the kidney transplantation and comprehension of his role inside the family. **Method:** qualitative research, sample consisted of six individuals, kidney pre-transplantation donors, being the instruments: semi-guided interview and projective tests (Family's Drawing and Thematic's Drawing). **Results:** Donors indicated their motivation was a wish to help another person, providing him a better quality of life. Factors such as the desire to play his role into the family or wishing to avoid their or others' suffering or from their relatives were important as well. Donors indicated they lack information on the transplantation, and the emotions involved were sadness, preoccupation and insecurity. **Conclusion:** This work indicates the importance the work from a psychologist with donors as an opportunity to talk about the emotions of a transplant, trying to contribute to the personal development.

Keywords: Kidney Transplantation, Living Donors, Psychology

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ianhez LE. Transplante Renal: aspectos clínicos e práticos. São Paulo: Produtos Roche; 2001.
2. Livramento ML. Aspectos psicológicos da doação renal: um estudo exploratório em um hospital universitário [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2002.
3. Paula FJ de, Alvarenga EC, Azevedo LS. Evaluación y selección de receptores y donantes para transplante renal. In: Noronha IL, Manfro RC, Pacheco-Silva A, Casadei D. Manual de transplante renal. Barueri/SP: Manoele; 2007. p. 35-62.
4. Ferraz AS. La legislación y los aspectos éticos del transplante no Brasil. In: Noronha IL, Manfro RC, Pacheco-Silva A, Casadei D. Manual de transplante renal. Barueri/SP: Manoele; 2007. p. 421-6.

5. Mendes FDR, Junior PR de S. El Sistema Nacional de Transplante (SNT): aspectos políticos, económicos y operacionales del transplante. In: Noronha IL, Manfro RC, Pacheco-Silva A, Casadei D. Manual de transplante renal. Barueri/SP: Manoele; 2007. p. 427- 45.
6. Mello Filho J de. A significação psicológica do implante para o paciente e sua família. *Inf psiquiatr.* 1983 Jan/Março;1(4):3-8.
7. Quintana AM, Muller AC. Da saúde à doença: representações sociais sobre a insuficiência renal crônica e o transplante renal. *Psicol argum.* 2006 jan/mar;24(44):73-80.
8. Manfro GG, Blaya CL. Los aspectos psiquiátricos del transplante renal. In: Noronha, IL et al. Manual de transplante renal. In: Noronha IL, Manfro RC, Pacheco-Silva A, Casadei D. Manual de transplante renal. Barueri/SP: Manoele; 2007. p. 379-92.
9. Uryn MB. Transplantes renais. In: Mello Filho J (org), editor. *Psicossomática hoje.* São Paulo: Artes Médicas; 1992. p.279-86.
10. Murray EJ. *Motivação e emoção.* Rio de Janeiro: Zahar; 1967.
11. Jung CG. *Fundamentos de Psicologia Analítica.* 4ª ed. Petrópolis: Vozes; 1987. p. 1-31, p. 32-64.
12. Byington C. *Dimensões simbólicas da personalidade.* São Paulo: Ática; 1988.
13. Penna EMD. Um estudo sobre o método de investigação da psique na obra de Carl Gustav Jung [dissertação]. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica; 2003.
14. Alves-Mazzotti AJ, Gewndszanajder F. *O método das ciências naturais e sociais.* São Paulo: Pioneira; 2002.
15. Ocampo MLS e col. *O processo psicodiagnóstico e as técnicas projetivas.* São Paulo: Martins Fontes; 1990.
16. Hammer E. *Aplicações clínicas dos desenhos projetivos.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 1991.
17. Wahba LL. *Consciência de si através da vivência corporal [dissertação].* São Paulo: Pontifícia Universidade Católica; 1982.
18. Farah RM. *Integração psicofísica: o trabalho corporal e a psicologia de Carl Gustav Jung.* Soulo DT, editor. São Paulo: Robe Editorial; 1995.
19. Lazzarett CT. Considerações éticas no transplante hepático com doador vivo. *Rev SBPH.* 2005 Jan/Jun;8(1):p.15-26.
20. Caiuby AVS. *Análise do discurso dos doadores renais: uma abordagem psicológica [tese].* São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 2001.
21. Rodrigues RTS, Lima MGS, Amorim SF. Transplante renal e hepático , a intervenção psicológica no hospital geral. In: Bruscato WL, Benedetti C, Lopes SR de A. *A prática da Psicologia Hospitalar na Santa Casa de São Paulo: novas páginas em uma antiga história.* Gunter IB, Chinalli M, editores. São Paulo: Casa do psicólogo; 2004. p.135-53.
22. Garcia MLP, Souza AMA, Holanda TC. *Intervenção psicológica em uma unidade de transplante renal de um hospital universitário.* *Psicol.cienc.prof.* 2005 Set;25(3): p. 472-83.

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 vacinacões 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, trombotocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombotocitopenia 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 superdosagens humanas 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. Lehmkühl 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-13. 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.

PREVALÊNCIA DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE SIMULTÂNEO DE PÂNCREAS E RIM

Prevalence of coronary artery disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation candidates.

Juliano Cé Coelho¹, Rodrigo Moraes de Siqueira¹, Túlio Cícero Franco Farret¹, Mariane Fritsch¹, Renata Fedrizzi¹, Maurício Goldbaum Jr¹; Leonardo V. Kroth², Marcelo Hartmann², Manlio Falavigna², Moacir Alexandre Traessel², Domingos d'Avila², Salvador Gullo Neto², David Saitovitch².

RESUMO

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência e o grau de doença arterial coronariana (DAC) em candidatos a transplante simultâneo de pâncreas e rim (TxPR) em um centro sul-brasileiro de transplantes. **Métodos:** Estudo retrospectivo onde foram avaliados 40 candidatos a TxPR, incluídos em lista de espera entre maio 2002 e maio 2007, portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e doença renal crônica (DRC). Os pacientes, todos assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, foram divididos em dois grupos, de acordo com a arteriografia coronariana: grupo 1 – pacientes com DAC; grupo 2 – pacientes sem DAC. Também foi avaliado o grau de comprometimento coronariano nos pacientes com lesão. **Resultados:** Dos 40 pacientes incluídos no estudo, 52,5% eram do sexo masculino com idade média de 35,7 ± 9,01 anos. A prevalência de DAC nos candidatos a TxPR foi de 40%. Destes, 81,25% apresentaram lesão severa. **Conclusão:** Diabéticos, candidatos a TxPR e assintomáticos, apresentam alta prevalência de DAC. Não foram encontrados fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DAC na presente análise.

Descritores: Diabetes Mellitus; Insuficiência Renal Crônica; Transplante de Rim; Transplante de Pâncreas; Coronariopatia; Prevalência.

INTRODUÇÃO

A melhor opção terapêutica para pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e insuficiência renal crônica (IRC) em estágio 5 é o transplante simultâneo de pâncreas e rim (TxPR), com melhora significativa da qualidade de vida.¹

Pacientes portadores de DM1 apresentam mais risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC). Entre as principais causas de morte pós-transplante estão: eventos cardiovasculares, principalmente quando associados a DAC.² Como a insuficiência coronariana pode cursar de forma oligo ou assintomática em portadores de DM1, há controvérsias na literatura médica a respeito de realização de coronariografia antes do transplante.

Desta maneira, uma análise dos candidatos a TxPR é de extrema importância, podendo gerar debates e proposições em torno do modo de abordagem e procedimentos aos quais esses pacientes são submetidos.

MÉTODOS

Os dados foram coletados através de revisão dos prontuários. A amostra constituiu-se de 40 pacientes, 21 (52,5%) do sexo masculino com idade média de 35,7 ± 9,01 anos, diabéticos tipo 01 (tempo médio de DM 19,4 ± 6,32 anos), com insuficiência renal crônica em estágio 5 e sem sintomas cardiovasculares, incluídos em lista de espera para TxPR (entre maio de 2002 e maio de 2007). A presença ou ausência de lesão coronariana e sua gravidade,

Instituições:

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Correspondência:

David Saitovitch

Serviço de Nefrologia, Hospital São Lucas da PUCRS

Avenida Ipiranga 6.690 – CEP 90610-000 – Porto Alegre – RS

Tel/Fax: (51) 3336-7700

E-mail: dsaitov@terra.com.br

Recebido em: 15.10.2007

Aceito em: 12.12.2007

quando presente, foi avaliada através de coronariografia. Foram consideradas lesões significativas estenoses superiores a 50%. As lesões foram classificadas em grau I quando a estenose obstruía de 50-75% e grau II para obstruções $\geq 75\%$ da luz vascular.

Aplicou-se o teste qui-quadrado para análise estatística.

RESULTADOS

A prevalência observada de DAC foi de 40% (16). Destes, 18,75% (03) apresentaram lesão coronariana de grau I e 81,25% (13) apresentaram lesão de grau II. De todos os pacientes com DAC, 75% (12) tinham lesão em duas ou mais coronárias e 25% (04) tinham lesão em apenas uma artéria coronariana (Figura 1). A coronária mais afetada foi a descendente anterior, com presença de lesão em 75% (12) dos casos, seguida da circunflexa em 56,25% (9) pacientes.

Foram analisadas co-morbidades associadas ao diabetes com a intenção de identificar os pacientes com maior risco de desenvolver DAC. No grupo com lesão, 31,3% (05) apresentaram doença vascular periférica (DVP), 81,3% (13) hipertensão arterial sistêmica (HAS), 62,5% (10) dislipidemia, 87,5% (14) retinopatia e 75% (12) neuropatia. Já no grupo sem lesão, 12,5% (03) apresentaram DVP, 91,7% (22) HAS, 33,3% (08) dislipidemia, 87,5% (21) retinopatia e 62,5% (15) neuropatia. Não foram detectadas diferenças estatísticas entre os dois grupos (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Estudos populacionais já demonstraram que o surgimento precoce de doença cardiovascular é altamente prevalente em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, especialmente quando associados à nefropatia,^{3,4} características essas presentes no grupo estudado. É evidente o real benefício de TxPR para aqueles pacientes, tanto em relação ao sistema cardiovascular quanto à qualidade de vida pós-transplante.¹

Em nosso estudo, avaliou-se 40 pacientes candidatos a TxPR. Todos esses pacientes foram submetidos a cateterismo para estratificar o risco cardiovascular pré-cirúrgico. Encontramos prevalência de 40% de lesão significativa nos pacientes, dado este que confirma a alta taxa já relatada previamente na literatura.⁶

Apenas 25% dos pacientes apresentaram lesão em somente uma coronária, e a grande maioria, 75%, apresentou de duas a quatro

artérias coronárias afetadas, de acordo com o esperado. Comprovou-se dano mais freqüente na artéria coronária descendente anterior, seguido da artéria coronária circunflexa. Em relação à coronária direita, a qual é mais afetada em pacientes diabéticos quando comparado com a população em geral,^{5,7} encontramos uma prevalência de 36,5% de lesão, sendo que em apenas um dos casos essa lesão era única.

Análises multivariáveis de grandes estudos prospectivos já realizados evidenciaram que a alta taxa de incidência de CAD em diabéticos não pode ser explicada apenas pela maior incidência de fatores de risco nesses pacientes, quando comparados com a população em geral. Quando consideramos os três principais fatores (hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo), diabéticos apresentam três a seis vezes mais risco de desenvolverem CAD.⁵

Não foram encontrados preditores isolados para doença arterial coronariana, devido a semelhança entre os grupos com e sem lesão. A análise retrospectiva, associada a um número "n" limitado de pacientes analisados dificulta o aprofundamento dessa comparação. Além disso, muitas variáveis como tabagismo e tempo de DM pré-transplante não estavam disponíveis nos prontuários estudados.

Outros fatores de risco analisados sugerem diferença clinicamente significativa, mas como o número de pacientes estudados foi pequeno, não foi encontrada significância estatística. Isto se evidencia no caso da dislipidemia e DVP onde a prevalência no grupo com lesão foi de duas a três vezes maior.

Fazem-se necessários estudos mais amplos e prospectivos, que analisem a mortalidade de pacientes que foram submetidos ao tratamento de revascularização para prevenção de eventos cardiovasculares após diagnóstico por coronariografia.

De qualquer maneira, acreditamos que se justifica a utilização de coronariografia na avaliação pré-cirúrgica desses pacientes, já que eventos cardiovasculares são a principal causa de morte no grupo estudado. A elevada prevalência de DAC encontrada, principalmente de lesões graves, reforça esse posicionamento.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo estão de acordo com a literatura recente, apontando para uma alta prevalência de DAC em pacientes candidatos a TxPR. Também evidencia-se que quando a doença se faz presente, ela freqüentemente se apresenta de maneira agressiva, justificando a realização de angiografia pré-operatória. Não se evidenciou preditores isolados para desenvolvimento de DAC.

Figura 1. Apresentação de DAC

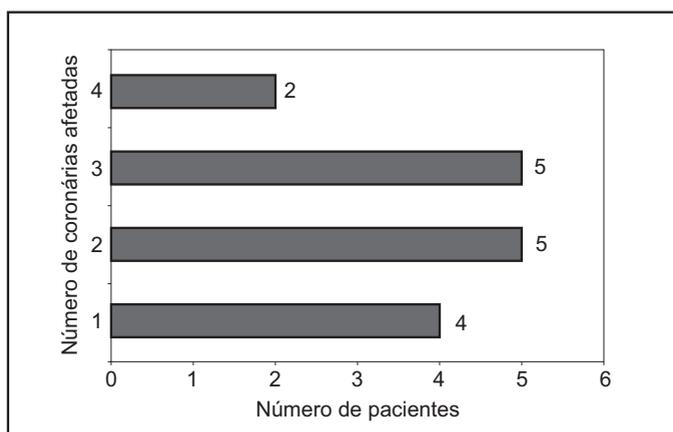


Tabela 1: Distribuição das co-morbidades nos grupos com ou sem doença arterial coronariana.

CO-MORBIDADE	COM DAC	SEM DAC	Valor p*
DISLIPIDEMIA	62,5%	33,3%	0,106
HAS	81,3%	91,7%	0,394
DVP	31,3%	12,5%	0,229
NEUROPATIA	75%	62,5%	0,503
RETINOPATIA	87,5%	87,5%	1,00

DAC: Doença Arterial Coronariana; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DVP: Doença Vascular Periférica. * χ^2

ABSTRACT

Purpose: The purpose of the study was to assess the prevalence and degree of coronary artery disease (CAD) in asymptomatic simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation candidates in a Southern Brazilian transplant center. **Methods:** This retrospective study included 40 SPK transplantation candidates, enrolled on the transplant waiting list between May 2002 and May 2007, with type 1 Diabetes Mellitus (DM1) and Chronic Renal Failure (CRF). They were divided in two groups according to the coronary angiography: group I, patients with CAD, and group II, patients without CAD. The severity of the coronary illness was also assessed. **Results:** 52.5% were men and the mean age was 35.7 ± 9.01 years-old. The prevalence of coronary artery disease in simultaneous pancreas-kidney transplantation candidates was 40%, and 81.25% of them presented severe injury. **Conclusions:** Asymptomatic patients enrolled in the transplant waiting list for SPK presented a high prevalence of CAD. No independent risk factors for the CAD development have been found in the present analysis.

Keywords: Diabetes Mellitus; Chronic Renal Insufficiency; Kidney Transplantation; Pancreas transplantation; Coronary Disease; prevalence.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ojo AO, Meier-Kriesche H, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe R, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, and Kaplan B. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*. 2001;71(1):82-90.
2. Eschertzhuber S, Hohlrieder C, Pomaroli A, Steurer W, Junker T, Margreiter R and Hoermann C. Incidence of coronary heart disease and cardiac events in patients undergoing kidney and pancreatic transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37(2):1297-300.
3. Kroslewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 1987;59:750-5.
4. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
5. Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, et al. Angiographic Study of Coronary Disease in Diabetic Patients in Comparison with Nondiabetic Patients. *Angiology*. 1999;50(12):997-1006.
6. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1985;28:590-6.
7. Jost S, Deckers J, Nikutta P, et al. Progression of coronary artery disease is dependent on anatomic location and diameter. *Journal of American College Cardiology*. 1993;21:1330-46.

CONVERSÃO PARA MICOFENOLATO DE SÓDIO EM PACIENTES RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL EM MANUTENÇÃO: ANÁLISE MULTICÊNTRICA RETROSPECTIVA

Conversion from Mycophenolate Mofetil to Mycophenolate Sodium in maintenance renal transplant recipients: a multicenter retrospective analysis

Mario Abbud-Filho¹, Maria Alice S F Baptista¹, Deise B M Carvalho², Jose Maria G Figueiro³, Valter Duro Garcia⁴, Luiz Felipe S Gonçalves⁵, Renato T Gonçalves⁶, Elizete Keitel⁴, Kikumi Kozaki⁷, Roberto C Manfro⁵, Tereza A Matuck², Geraldo Majella M Paula⁸, André B Pereira⁹, Glaucia Prismich¹⁰, Abrahão Salomão-Filho¹¹, Eduardo R Silveira¹², Leon G A Soares¹³

RESUMO

O micofenolato de mofetila (MMF) é um imunossupressor que pode ter os resultados prejudicados por causa de reduções de dose ou suspensão da medicação necessárias em caso de eventos adversos (EA). Uma formulação com revestimento gastro-resistente, o micofenolato de sódio (EC-MPS), foi desenvolvida na tentativa de reduzir os EA do trato gastrointestinal (GI). **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar as razões da mudança da terapia imunossupressora (conversão) de qualquer droga adjuvante para EC-MPS em adultos receptores de transplante renal (RTx) em fase de manutenção. **Casística e Método:** foram avaliados 109 RTx que foram convertidos de qualquer terapia imunossupressora adjuvante para EC-MPS em 12 centros de transplante no Brasil. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (62%), 71% caucasianos, com idade média de 43 ± 13 anos e 53% receptores de doadores vivos. Após um período de 13 ± 10 meses os pacientes foram convertidos para EC-MPS, em grande parte (35%) por causa de eventos adversos. **Resultados:** Oitenta e três pacientes (76%) foram convertidos de MMF e em 36 deles (33%) a conversão foi exclusivamente por EA-GI, sendo a diarreia o motivo mais freqüente (83%). Um mês e 10 meses após a conversão de MMF para EC-MPS 57% e 13% e 62% e 5% dos pacientes com sintomas GI apresentaram melhora total ou parcial, respectivamente. Alterações das doses pré e pós conversão foram observadas respectivamente em 83% e 14%. A creatinina sérica média, o peso e os parâmetros hematológicos não mudaram significativamente antes e após a conversão. **Conclusão:** as principais razões de conversão para EC-MPS relatadas pelos centros foram: eletiva e por eventos adversos gastrointestinais. A conversão em pacientes com eventos adversos gastrointestinais em uso de MMF para EC-MPS foi clinicamente segura e melhorou as queixas totalmente ou parcialmente em 67% dos pacientes.

Descritores: imunossupressão, micofenolato de sódio, micofenolato de mofetila, Transplante Renal

Instituições:

¹ Instituto de Urologia e Nefrologia e CINTRANS-HB/FAMERP, São Jose do Rio Preto, São Paulo, Brasil

² Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brasil

³ Hospital Felício Rocho, Minas Gerais, Brasil

⁴ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁵ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁶ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brasil

⁷ Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo, Brasil

⁸ Hospital São Francisco de Assis, Minas Gerais, Brasil

⁹ Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

¹⁰ Novartis Biociências SA, São Paulo, Brasil

¹¹ Hospital das Clínicas de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

¹² Hospital Vera Cruz, Minas Gerais, Brasil

¹³ Hospital Santa Marcelina, São Paulo, Brasil

Correspondência:

Mario Abbud Filho, MD

Instituto de Urologia e Nefrologia São Jose do Rio Preto

Rua Voluntários de São Paulo, 3826 – São José do Rio Preto – SP – Brasil

Tel: (17) 4009-9191 Fax: (19) 4009-9151

E-mail: mabbud@terra.com.br

Recebido em: 15.12.2007

Aceito em: 10.01.2008

INTRODUÇÃO

O micofenolato de mofetila (MMF) – uma pró-droga do ácido micofenólico (MPA) – está estabelecido como terapia adjuvante na prevenção de rejeição aguda no transplante renal.¹⁻³ Entretanto, sua eficácia pode ser prejudicada por ajustes de dose ou descontinuação da medicação por causa de eventos adversos (EA), particularmente as complicações gastrointestinais (EA-GI).⁴⁻⁶

O micofenolato de sódio na forma de comprimidos revestidos gastro-resistentes (EC-MPS) foi desenvolvido para reduzir os EA especialmente relacionados ao GI superior. O EC-MPS é uma formulação para liberação lenta do MPA no intestino delgado, diferente do MMF que tem sua liberação no estômago.⁷ A equivalência terapêutica entre as duas drogas foi comprovada por vários estudos e a eficácia e segurança do EC-MPS foi demonstrada em pacientes receptores de transplante renal de novo e em manutenção.⁸⁻¹²

Além disso, pacientes adultos receptores de transplante renal (RTx) em uso de MMF podem ser convertidos com segurança para a terapia com EC-MPS sem comprometer a eficácia.¹² A incidência de eventos adversos GI foi semelhante para o MMF e EC-MPS, apesar de uma tendência a menor gravidade dos EA-GI nos RTx com EC-MPS em fase de manutenção.¹² Ainda, a conversão de MMF para EC-MPS foi associada com melhora na intensidade dos sintomas GI e na qualidade de vida dos pacientes receptores de transplante renal.¹⁴ Relatos anteriores mostraram que menor número de RTx em uso de EC-MPS *de novo* precisaram de reduções de dose, retirada ou suspensão da medicação por causa de eventos adversos GI, em comparação com RTx em uso de MMF.^{10,11}

O objetivo deste estudo foi identificar as razões que levaram à conversão dos pacientes receptores de transplante renal de qualquer terapia adjuvante para EC-MPS na prática clínica e avaliar os resultados dessa estratégia, especialmente naqueles convertidos por EA GI.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram coletados dados dos pacientes receptores de transplante renal (RTx) de ambos os sexos e de qualquer idade de 12 centros brasileiros. Todos os pacientes incluídos eram receptores de transplante renal de doador vivo ou falecido e receberam regime imunossupressor inicial com qualquer terapia adjuvante exceto EC-MPS, que em algum momento no pós-transplante foram convertidos para EC-MPS. Os registros desses pacientes foram avaliados visando avaliar as razões que levaram à troca de medicação, as características demográficas e os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes após a conversão. O estudo foi aprovado pelos Comitês

de Ética em Pesquisa. A análise estatística foi feita usando o teste T de Student e o teste de Wilcoxon para os valores paramétricos e não-paramétricos e os resultados foram expressos em média e desvio padrão (DP). Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software Graph Pad InStat (Chicago, USA) versão 3.0 e os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Dados clínicos e laboratoriais de 109 RTx foram disponibilizados para análise. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (n=68; 62%), caucasiana (n=77; 71%), com idade média de 43 ± 13 anos e com tempo de acompanhamento pós-transplante de 48 ± 34 meses. Cinquenta e três por cento (58/109 pacientes) eram receptores de doadores vivos e a imunossupressão inicial foi realizada com inibidores de calcineurina (CIN; 95%) em associação com micofenolato de mofetila (MMF; 76%) e prednisona (100%). Trinta e quatro pacientes (31%) tiveram pelo menos uma droga modificada no regime antes da conversão para EC-MPS.

Oitenta e três (76%) RTx com MMF e 26 (24%) com outra medicação foram convertidos para EC-MPS. O tempo médio de acompanhamento após a conversão para EC-MPS foi de 13 ± 10 meses e as principais razões alegadas para troca de medicação foram: eletiva (n=41/109; 38%), EA-GI (n=37/109; 34%) disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (n=14/109; 13%). Outras razões para conversão incluíram: febre, pielonefrite, dislipidemia e pancitopenia. A Tabela 1 mostra que os valores médios para os parâmetros laboratoriais permaneceram estáveis após a conversão para EC-MPS.

Ocorreram três episódios de rejeição aguda que necessitaram de tratamento com esteróides após a conversão para EC-MPS, um deles cinco dias após a conversão; três pacientes que apresentavam valores de creatinina sérica > 3mg/dl, antes da introdução do EC-MPS, perderam o enxerto e retornaram à diálise depois de 3, 10 e 11 meses, respectivamente. Um paciente morreu de septicemia seis meses após a conversão.

Três subgrupos de pacientes convertidos de MMF para EC-MPS foram avaliados: 1-RTx em terapia com MMF (n=83); 2- pacientes convertidos em virtude de apresentarem quadro clínico de disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (n=14); 3- RTx apresentando apenas EA-GI (n=36).

No subgrupo de 83 pacientes em terapia com MMF e convertidos para EC-MPS a maioria era do sexo masculino (n=49; 59%) e caucasiana (n=61; 73%). A média de idade na época do transplante era 39 ± 14 anos e a média de tempo de acompanhamento pós-transplante de 16

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais pré e pós conversão para EC-MPS (média \pm DP)

	Antes N = 109	1 mês N = 99	p	Última visita N = 103	p
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,9 \pm 0,7	1,8 \pm 0,9	NS	1,8 \pm 1,3	NS
Hemoglobina (g/dl)	12,2 \pm 5,4	12,1 \pm 4,5	NS	12,7 \pm 4,5	NS
Leucócitos / mm ³	7939 \pm 1975	8392 \pm 1675	NS	7803 \pm 1539	NS
Plaquetas (x 10 ³)	232 \pm 67	243 \pm 89	NS	233 \pm 67	NS
Peso (Kg)	64,7 \pm 18	64,3 \pm 19	NS	65,2 \pm 17	NS

Tabela 2. Imunossupressão inicial de 83 RTx na época da conversão para EC-MPS

Regime imunossupressor	n (%)
Ciclosporina + MMF + prednisona	49 (59%)
Tacrolimo + MMF + prednisona	29 (35%)
Sirolimo + MMF + prednisona	2 (2%)
MMF + prednisona	3 (4%)

± 11 meses. Quarenta e quatro pacientes (53%) receberam rins de doadores vivos e a imunossupressão inicial utilizada está descrita na Tabela 2. Trinta e dois RTx (38,5%) apresentaram pelo menos uma mudança de medicação no regime imunossupressor antes da conversão para EC-MPS e as razões alegadas para conversão foram: EA-GI (44,5%; n=37), conversão eletiva (42%) e disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (5%); outras razões alegadas foram leucopenia e pancitopenia. Avaliação dos parâmetros laboratoriais desses pacientes não mostrou mudanças significativas em relação aos valores basais após conversão para EC-MPS, exceto por um aumento significativo no peso corporal observado na última visita (Tabela 3).

No grupo de 83 pacientes, ocorreram duas perdas de enxertos e três episódios de rejeição aguda. Em relação à dose de MMF, no momento da conversão para EC-MPS, observou-se que 50/83 pacientes (61%) foram convertidos para mesma dose equimolar do MMF, 18 (22%) receberam doses de EC-MPS maiores que a dose equimolar e 14 (17%) deles receberam EC-MPS em doses menores que as doses equimolares de MMF.

No subgrupo de pacientes convertidos para EC-MPS por disfunção crônica do enxerto ou deterioração da função renal (n=14), análise da função renal mostrou que a creatinina sérica desses pacientes permaneceu estável após um período de acompanhamento de 6,5 meses, com tendência para redução desses valores após 10 meses. Os valores da creatinina sérica foram: pré-conversão: $2,1 \pm 0,5$ mg/dl vs. $2,0 \pm 0,6$ mg/dl um mês após a introdução do EC-MPS (p=NS) vs. $1,7 \pm 0,3$ mg/dl na última visita (p=0,059).

Para verificar se os pacientes em terapia com MMF referindo EA-GI poderiam obter melhora dos sintomas após a mudança de tratamento, foi avaliado um subgrupo de 36 RTx que haviam sido convertidos para EC-MPS. Nos RTx desse grupo o evento adverso relatado com maior frequência foi a diarreia (80%, n=31), seguido de dor abdominal associada à diarreia (8%), diarreia e náusea (5%) e dor abdominal isolada em um paciente.

Tabela 3. Parâmetros clínicos e laboratoriais de 83 RTx em uso de MMF que foram convertidos para EC-MPS (média ± DP)

	Pré conversão	Última visita	p
	N =83	N = 33	
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,88 ± 0,93	1,8 ± 1,3	NS
Hemoglobina (g/dl)	12,1 ± 2,2	12,7 ± 2,0	NS
Leucócitos / mm ³	8120 ± 2908	7825 ± 2557	NS
PLaquetas (x 10 ³)	231,5 ± 77	239 ± 74	NS
Peso (Kg)	63,5 ± 16	65,5 ± 16	0,021

Rejeição aguda ocorreu em 11 (31%) desses pacientes antes da conversão para EC-MPS e em apenas um (3%) paciente após a conversão. Em relação às mudanças nas dosagens de MMF, 32/36 (89%) pacientes apresentaram pelo menos uma modificação de dose, 11/36 (31%) apresentaram pelo menos duas modificações de dose e 2/36 (6%) pacientes apresentaram mais que três alterações de doses. Após a conversão para EC-MPS apenas cinco (14%) pacientes necessitaram ajustes de doses devido à diarreia (n=3), infecção (n=1) e em um paciente não foi possível recuperar a informação. Não foram observadas alterações de peso corporal ou nos valores de hemoglobina, plaquetas e creatinina após a conversão quando comparados com seus respectivos valores basais. Na última visita foi observada significativa diminuição do número de leucócitos depois da conversão para EC-MPS (Tabela 4).

Um mês após a conversão de MMF para EC-MPS, 21 (58%) e cinco (14%) pacientes com sintomas GI apresentaram melhora total ou parcial dos sintomas, respectivamente. Na última visita, após 10 meses de seguimento, 62% e 5% referiam melhora total ou parcial dos sintomas, respectivamente.

DISCUSSÃO

Os dados obtidos nessa análise multicêntrica corroboram achados de estudos anteriores mostrando que RTx podem ser convertidos, de forma segura, de MMF para EC-MPS.^{12,13}

No presente estudo observamos que os EA-GI relatados em 34% dos pacientes que participaram dessa análise foram os principais motivos alegados pelos transplantadores para conversão de MMF para EC-MPS. A conversão não alterou o peso, a creatinina sérica e não teve impacto nos parâmetros hematológicos avaliados após um período médio de acompanhamento de 10 meses. Quando o regime imunossupressor continha MMF em combinação com outra medicação os EA-GI foram responsáveis pela conversão para EC-MPS em 44,5% dos casos.

Análise do subgrupo de pacientes convertidos devido à disfunção crônica do enxerto, embora sem significância estatística, mostrou uma tendência para níveis menores de creatinina sérica após 6,5 meses de acompanhamento. Talvez essa observação esteja relacionada aos EA-GI crônicos que regrediram depois da troca de medicação. Da mesma maneira, e corroborando esse achado, a melhora dos EA-GI poderia também explicar o aumento significativo de peso corporal observado após a conversão para EC-MPS no subgrupo de 83 RTx.

Dentro do subgrupo de 36 RTx que foram convertidos para EC-MPS exclusivamente por causa de EA-GI foi observada redução

Tabela 4: Parâmetros clínicos e laboratoriais de 36 RTx convertidos de MMF para EC-MPS em consequência de efeitos adversos GI.

	Antes	Última visita	p
	n = 36	n = 33	
Creatinina sanguínea (mg/dl)	1,99 ± 0,89	2,07 ± 1,7	NS
Hemoglobina (g/dl)	11,2 ± 2,2	11,8 ± 2,4	NS
Leucócitos /mm ³	8363 ± 2905	6584 ± 1937	<0,01
Plaquetas (x10 ³)	278 ± 83	262 ± 110	NS
Peso (Kg)	65 ± 19	64,7 ± 17,5	NS

significante no número de leucócitos após a conversão. É possível que esse fato seja resultado da menor necessidade de ajustes de doses e, conseqüentemente, de melhor absorção do EC-MPS, gerando níveis sanguíneos de MPA mais elevados nesse grupo.

No presente estudo, 61% dos 83 RTx em terapia com MMF apresentando qualquer tipo de evento adverso puderam ser convertidos para doses equimolares de MMF, 18 (22%) para doses maiores que a dose equimolar enquanto 14 RTx (17%) receberam EC-MPS em doses menores que a dose equimolar de MMF. Esses dados confirmam o estudo de Massari et col. relatando que apenas 24/218 (11%) dos pacientes convertidos de MMF para EC-MPS necessitaram redução de dose por EA-GI. Esses autores concluíram ainda que a conversão podia se feita com segurança a partir de diferentes doses de MMF para a dose padrão de EC-MPS.¹³

Chan et al relataram que pacientes apresentando AE-GI, relacionados ao uso do MMF que foram convertidos para EC-MPS,

obtiveram melhora significativa na intensidade dos sintomas e na qualidade de vida depois da conversão.¹⁴ Quando avaliamos os 36 RTx em uso de MMF convertidos para EC-MPS devido a EA-GI, observamos que após 10 meses, 67% desses pacientes referiram melhora parcial ou total dos sintomas, sem alteração nos parâmetros laboratoriais. Além disso, nosso estudo demonstrou que após conversão, apenas 14% desses pacientes necessitaram alterar suas doses por causa de diarreia contra 86% dos pacientes antes da conversão para EC-MPS.

CONCLUSÃO

Concluímos que pacientes com eventos adversos GI em uso de MMF podem ser convertidos com segurança para EC-MPS. Essa conversão proporcionou melhora total ou parcial dos sintomas gastrintestinais para 67% dos pacientes convertidos até 10 meses de seguimento.

ABSTRACT

Mycophenolate mofetil (MMF) is an effective immunosuppressive agent but its benefits can be jeopardized if dose reductions/discontinuations are required due to adverse events (AE). An enteric-coated formulation of mycophenolate sodium (EC-MPS) has been designed to reduce AEs in the upper gastrointestinal (GI) tract. **Purpose:** The aim of this retrospective analysis was to evaluate the reasons of conversion from any immunosuppressive adjuvant therapy to EC-MPS in adult renal transplant recipients and in addition to study the outcome of this group of patients. **Casistic and Method:** One hundred and nine renal transplant recipients converted from any immunosuppressive adjuvant drug to EC-MPS, were evaluated in 12 transplant centers from Brazil. The recipients were predominantly male (62%), 71% Caucasian, with a mean age of 43 ± 13 years and 53% of them were recipients of living related donors. After a follow up time of 13 ± 10 months, patients were converted to EC-MPS mostly (35%) due to gastrointestinal adverse events (GI-AEs). **Results:** Most of the patients (n=83; 76%) were switched from MMF therapy and in 36 (33%) the conversion was exclusively due to GI-AE of which diarrhea was the most frequent reported GI-AE (83%). One month after the conversion from MMF to EC-MPS 57% and 13% of the patients with GI symptoms reported resolution of the symptoms (RS) or partial improvement (PI), respectively. After a mean time of follow-up of 10 months, 62% and 5% of the patients reported resolution or PI, respectively. Changes of drug dosage pre- and post-switch were 83% and 14%, respectively. The mean serum creatinine, weight and hematological parameters did not change significantly before and after conversion. **Conclusion:** The main reasons reported by centers to switch patients to EC-MPS were electiveness and GI adverse events. Conversion of patients with GI AEs from MMF to EC-MPS is clinically safe and provided resolution or partial improvement of GI symptoms in 67% of these patients.

Keywords: immunosuppression, mycophenolate mofetil, mycophenolate sodium, renal transplantation.

REFERÊNCIAS

1. European Mycophenolate Mofetil Study Group: Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*. 1995;345:1321.
2. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61:1029.
3. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*. 1995;60:225.
4. Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhammas EA, Rajab A, et al: The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17:200.
5. Machnicki G, Ricci JF, Brennan DC, Schnitzler MA. Economic impact and long-term graft outcomes of mycophenolate mofetil dosage modifications following gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:951.
6. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C.. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2381.
7. Bjarnason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc*. 2001;32:3238.
8. Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2005;9:199.
9. Granger DK. Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials. *Transplant Proc*. 2001;33:3241.
10. Salvadori M. Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001;33:3245.

11. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4:231.
12. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant.* 2004;4:237.
13. Massari P, Duro-Garcia V, Girón F, Hernández E, Juárez F, Castro C, et al. Safety Assessment of the Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Stable Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2005;37:916
14. 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;81:1290

TACROLIMO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Modified-release Tacrolimus

Claudia Rosso Felipe, Jose Osmar Medina Pestana, Helio Tedesco Silva Jr.

RESUMO

Tacrolimo de liberação modificada (TAC-MR) é uma nova formulação de (?) que permite a administração de uma dose única diária. Em voluntários sadios e em receptores de transplante de rim e fígado, a exposição ao tacrolimo (ASC – área sob a curva da concentração durante o intervalo de dosagem) e as concentrações residuais foram semelhantes após a administração de TAC ou TAC-MR. A conversão de TAC para TAC-MR (1:1 mg) é eficaz e segura, utilizando a mesma estratégia de monitoramento e a mesma faixa terapêutica. A equivalência terapêutica entre TAC-MR e TAC foi comprovada em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e aberto que incluiu 638 novos receptores de transplante renal. As médias das doses e das concentrações sanguíneas residuais de tacrolimo, a influência da etnia e a dificuldade para atingir a faixa terapêutica foram semelhantes entre os receptores de transplante renal que receberam TAC ou TAC-MR. Também não foram observadas diferenças na proporção de pacientes que apresentou falha de eficácia (desfecho composto por rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, óbito ou perda de seguimento) e no perfil de segurança. Os resultados desses estudos indicam que TAC-MR, administrado em dose única diária apresenta eficácia e segurança semelhante à do TAC, permitindo a utilização da mesma estratégia de monitoramento terapêutico. Estudos de seguimento prolongado são necessários para avaliar a influência de TAC-MR na adesão do paciente ao tratamento, bem como se as diferenças farmacocinéticas podem resultar em redução significativa de reações adversas, fatores com reconhecido impacto na sobrevida do paciente transplantado.

Descritores: Tacrolimo, Transplante renal, Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

A ampla utilização clínica de novas drogas imunossupressoras nas últimas duas décadas foi um dos fatores determinantes da redução progressiva na incidência de rejeição aguda e do aumento significativo na sobrevida do enxerto no primeiro ano após o transplante de órgãos vascularizados.¹

Tacrolimo (TAC) foi aprovado nos Estados Unidos para profilaxia da rejeição aguda após transplante hepático (1994) e renal (1997), e no Brasil obteve seu registro junto ao Ministério da Saúde em 1999. TAC é uma droga imunossupressora com eficácia amplamente comprovada. Em uma recente meta-análise dos principais estudos clínicos randomizados, TAC mostrou eficácia superior na prevenção da rejeição aguda (39% de redução no risco relativo de rejeição aguda comprovada por biópsia) e da perda do enxerto (10% de redução no risco relativo de perda do enxerto, incluindo óbito com rim funcional), ao final do primeiro ano do transplante, quando comparado com a ciclosporina. O risco de rejeição aguda resistente ao tratamento com esteroides também é menor em pacientes recebendo TAC comparado com aqueles recebendo ciclosporina (51% de redução no risco relativo). Esses achados são independentes do uso de indução com preparação de anticorpos mono ou policlonais e do tipo de droga imunossupressora coadjuvante – azatioprina, micofenolato mofetil, sirolimo.² A incidência de rejeição aguda sub-clínica, fator de risco para deterioração progressiva da função renal e para a perda precoce do

Instituição:

Hospital do Rim e Hipertensão – Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

Correspondência:

Helio Tedesco-Silva Junior, MD.
Rua Borges Lagoa, 960, Vila Clementino, São Paulo – SP – Brazil – CEP 04038-002
Tel: (11) 5087-8056 Fax: (11) 5087-8008.
E-mail: heliotedesco@hrim.com.br

Conflito de interesse: Helio Tedesco-Silva Junior recebeu financiamento da Janssen-Cilag Farmacêutica.

Recebido em: 11.12.2007

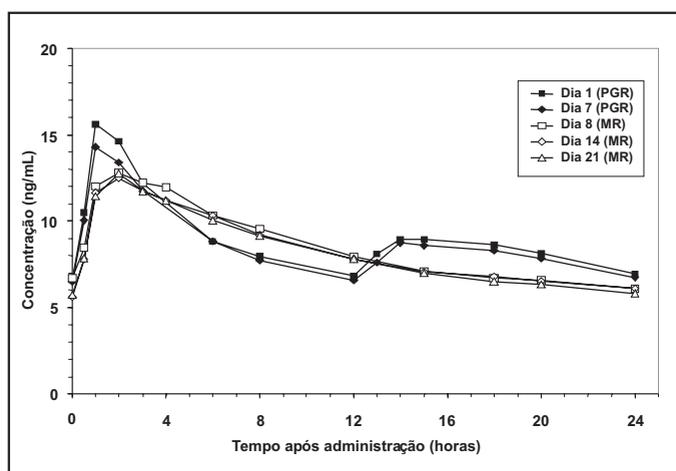
Aceito em: 10.01.2008

enxerto também é menor em pacientes em uso de TAC comparado com a ciclosporina.³ Por outro lado, TAC está associado a uma maior incidência de diabetes melito dependente de insulina (risco relativo 70% maior comparado com a ciclosporina) e reações adversas neurológicas e gastrointestinais após o transplante. Finalmente, o uso de TAC está associado ao melhor controle da pressão arterial, menor concentração de colesterol e melhor função renal (1.4 versus 1.7, $p=0.0014$) em longo prazo comparado com a ciclosporina.^{2,4}

TAC é administrado em duas doses diárias iguais e requer monitoramento rotineiro da sua concentração no sangue (concentração residual medida imediatamente antes da administração da dose matinal) para reduzir o risco de rejeição aguda – associado a concentrações reduzidas – e o risco de reações adversas – associado a concentrações elevadas. Entretanto, a absorção do TAC é significativamente menor no período noturno,⁵ sugerindo que a administração de uma dose única diária poderia ser clinicamente eficaz, desde que alcançasse concentrações sanguíneas residuais semelhantes àquelas observadas com duas doses diárias. Uma vez que a falta de adesão ao tratamento está associada a um maior risco de perda do enxerto, essa facilidade posológica poderia reduzir esse risco, e possivelmente prolongar a sobrevida do enxerto.

Através de estudos farmacêuticos em voluntários sadios utilizando quatro formulações modificadas de TAC (MR-1, MR-2, MR-3 e MR-4) foi observado que a administração de uma dose única diária da formulação MR4 produzia uma absorção similar àquela observada com TAC em duas tomadas diárias. Essa característica farmacocinética, bem como a eficácia e segurança clínicas foram confirmadas posteriormente em estudos com receptores de transplante renal e hepático.⁶ TAC-MR (tacrolimo de liberação modificada, MR4) é uma nova formulação de tacrolimo de liberação modificada, que permite a administração de uma dose única diária produzindo concentrações residuais terapêuticas equivalentes à formulação original (Figura 1).

Figura 1. Curva da concentração sanguínea de tacrolimo em receptores de transplante renal após a administração de TAC (pontos preenchidos) ou TAC-MR (pontos abertos).



* A nomenclatura MR (Modified Release) foi utilizada nos estudos clínicos referidos nesta revisão, mas no Brasil esta medicação está registrada como Tacrolimo, cápsulas de liberação prolongada.

MECANISMOS DE AÇÃO E FARMACODINÂMICA

TAC é um imunossupressor macrolídeo que inibe tanto a resposta imune celular quanto a humoral através de vários mecanismos de ação. TAC forma um complexo molecular com a imunofilina FKBP12 (*FK506 binding protein 12*) bloqueando a atividade da enzima calcineurina, uma serina-treonina fosfatase. Essa inibição previne a migração nuclear de fatores de transcrição citoplasmáticos que promovem a ativação de genes relacionados à ativação da célula T. TAC inibe a produção de citocinas envolvidas no processo de rejeição aguda mediada por células assim como citocinas envolvidas na estimulação de linfócitos B e na produção de anticorpos.⁷

A potência relativa do TAC na inibição da resposta imune é 10 a 100 vezes maior que a observada com ciclosporina. Apesar dessa maior potência farmacodinâmica, não há necessariamente uma variação do número ou da gravidade das reações adversas. Da mesma forma que a ciclosporina, TAC pode causar nefrotoxicidade através de vários mecanismos, incluindo a ativação do fator nuclear $\kappa\beta$, aumento dos níveis de endotelina e tromboxane A2 e aumento da expressão de genes associados a fibrose, tais como TGF- β , colágeno e metaloproteinase proteolítica da matriz. O efeito diabetogênico do TAC, caracterizado pela redução da sensibilidade à insulina e das reservas insulínicas das células β e as reações adversas neurológicas possivelmente relacionadas ao aumento de apoptose nas células endoteliais dos capilares do cérebro são maiores que os observados em pacientes em uso de ciclosporina. Em contrapartida, TAC apresenta menor efeito na concentração plasmática de colesterol, quando comparado com a ciclosporina.^{7,8}

ESTUDOS EM VOLUNTÁRIOS SADIOS

Em voluntários sadios, TAC-MR foi bem tolerado e apresentou um perfil de segurança similar ao de TAC. Nos estudos de dose única ou doses repetidas, não se observou diferença nas concentrações de TAC (ASC : área sob a curva da concentração de TAC durante o intervalo de dosagem). No estado de equilíbrio, a razão das médias geométricas das concentrações de tacrolimo após a administração de TAC-MR ou de TAC [$ASC_{(0-24h)}/(ASC_{dia(0-12h)}+ASC_{noite(0-12h)})$] atingiu o critério de bioequivalência (80-125%) recomendado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), apesar da concentração máxima de tacrolimo (C_{max}) ter sido menor após administração de TAC-MR (Figura 1). As concentrações residuais mínimas (C_{min}) de tacrolimo após a administração de TAC-MR e TAC foram similares nos estudos de doses repetidas (Tabela 1). Além disso, a correlação entre C_{min} e ASC foi numericamente maior após a administração de TAC-MR, sugerindo a possibilidade da sua utilização empregando a mesma faixa terapêutica rotineiramente aplicada em receptores de transplante renal e hepático em uso de TAC.¹

CONVERSÃO DE TAC PARA TAC-MR EM RECEPTORES ESTÁVEIS DE TRANSPLANTE RENAL E HEPÁTICO

Em transplantados renais estáveis ($n=70$) a conversão de TAC para TAC-MR, utilizando doses diárias totais equivalentes (1:1) foi bem tolerada; o perfil de eventos adversos não foi diferente e as concentrações obtidas foram similares. No estado de equilíbrio, a razão entre as médias geométricas das concentrações (ASC) de tacrolimo após a administração de TAC-MR e TAC foi de 94.7% (Tabela 1). As médias dos valores de C_{min} não foram diferentes, observando-se elevada correlação dessas com a ASC , após a

Tabela 1. Comparação de parâmetros farmacocinéticos de tacrolimo (ASC e Cmin) em receptores de transplante renal e hepático.

Estudo	Parâmetros	TAC	TAC-MR	Razão (90% IC)
Transplantados renais estáveis	ASC (ng,h/mL)	206,6 ± 58,4	197,6 ± 47,5	
	Cmin (ng/mL)	6,73 ± 1,99	5,83 ± 1,63	94,97
	R	>0,80	>0,86	(90,72 - 99,41)
	Dose (mg)	5,8 ± 3,5	6,1 ± 3,5	
Transplantados hepáticos estáveis	AUC (ng,h/mL)	215,6 ± 77,8	187,9 ± 58,1	
	Cmin (ng/mL)	7,1 ± 2,5	5,8 ± 1,8	88,79
	R	>0,86	>0,88	(85,42 - 92,29)
	Dose (mg)	5,2 ± 3,48	5,3 ± 3,36	
Transplantados hepáticos pediátricos	AUC (ng,h/mL)	179,58	181,22	
	Cmin (ng/mL)	5,35	4,91	100,9
	R	0,94	0,90	(90,8 - 112,1)
	Dose (mg)	5,3 ± 3,27	5,4 ± 3,40	

administração de TAC ($r > 0,80$) ou de TAC-MR ($r > 0,86$). Entre pacientes de etnia negra, a variabilidade intra-individual nas concentrações de tacrolimo foi até quatro vezes menor após o uso de TAC-MR comparado com TAC (relação TAC-MR/TAC = 0,235, $p = 0,024$).^{9,10} Resultados semelhantes foram observados em receptores de transplante hepático adulto¹¹ e pediátrico¹² após conversão de TAC a TAC-MR (Tabela 1).

Após dois anos de seguimento no estudo em transplantados renais, 59 receptores estavam estáveis. Quatro pacientes desenvolveram episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia. Oito pacientes interromperam o uso de TAC-MR devido à ocorrência de um evento adverso; perdeu-se o seguimento de um paciente e um paciente perdeu a função do enxerto devido a nefropatia por poliovírus, retornado ao tratamento dialítico.¹³ No estudo em transplantados hepáticos, 57 receptores estavam estáveis após dois anos. Quatro pacientes desenvolveram episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia. Três desenvolveram diabetes melito após o transplante, oito interromperam o uso de TAC-MR devido à ocorrência de um evento adverso, cinco retiraram o consentimento informado para o estudo e um paciente faleceu como consequência de uma neoplasia pulmonar.¹⁴ Entre os receptores pediátricos de transplante hepático não foi observado qualquer episódio de rejeição aguda, perda do enxerto ou óbito. O tratamento com TAC-MR não foi descontinuado em nenhum receptor e não houve ocorrência de diabetes melito.¹⁵

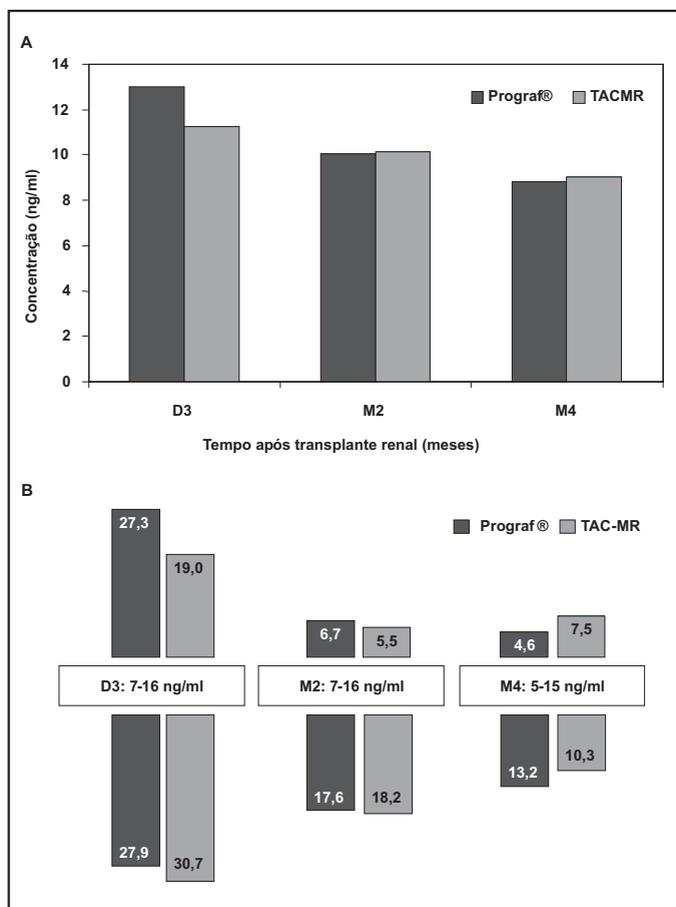
Esses estudos demonstraram a eficácia e segurança da conversão de TAC para TAC-MR em receptores estáveis de transplante renal e hepático. A biodisponibilidade (ASC) do tacrolimo e a faixa terapêutica da concentração sanguínea residual (Cmin) observadas após a conversão para TAC-MR (1:1) foram equivalentes às observadas durante a administração de TAC TAC, sem a necessidade de alteração significativa na dose de TAC-MR. A correlação entre a exposição (AUC₀₋₂₄) e a Cmin observada após a conversão para TAC-MR é adequada para o monitoramento terapêutico após o transplante.

ESTUDOS EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL DE NOVO

Em um estudo piloto randomizado, aberto e multicêntrico que incluiu 66 receptores de transplante renal (TAC, $n = 32$ vs. TAC-MR, $n = 34$), a incidência de rejeição aguda foi de 15% e 13%, respectivamente. Nesse estudo, os valores da ASC de TAC-MR e TAC foram comparáveis em estado de equilíbrio (dia 14 e semana 6). Houve boa correlação entre ASC e Cmin, tanto para TAC-MR quanto para TAC (aproximadamente $r = 0,9$ para ambas formulações).¹⁶ Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo com desenho semelhante, envolvendo receptores de transplante hepático (TAC, $n = 32$ vs. TAC-MR, $n = 45$). A incidência de rejeição aguda foi de 27% nos dois grupos.¹⁷ Nesses dois estudos não se observou diferença no perfil de segurança comparando as duas formulações de TAC.

A equivalência terapêutica (similar incidência de rejeição aguda e de reações adversas) do TAC-MR comparada com TAC observada nesses estudos pilotos permitiram a realização do primeiro estudo de fase III, prospectivo, multicêntrico, randomizado e aberto, que incluiu 638 novos receptores de transplante renal seguidos por um ano. Todos os receptores receberam indução com basiliximab, micofenolato mofetil (2 g/dia) e prednisona. Os 214 receptores do grupo controle receberam ciclosporina microemulsão (Neoral®) enquanto que 214 receptores TAC e outros 219 receberam TAC-MR. Aproximadamente 50% eram receptores de transplantes de doador falecido, 20% de etnia negra, 26% portadores de diabetes melito e 19% apresentaram função retardada do enxerto. As doses médias de TAC ou TAC-MR necessárias para atingir a faixa terapêutica de tacrolimo proposta pelo estudo foram semelhantes. Não foram observadas diferenças estatísticas nas médias das concentrações residuais de tacrolimo nos dois grupos (Figura 2A). Também não foram observadas diferenças na proporção de pacientes que atingiram as faixas terapêuticas de tacrolimo proposta pelo estudo, confirmando que TAC-MR não

Figura 2. A) Médias das concentrações residuais de tacrolimo no dia 3 (D3) e meses 2 (M2) e 4 (M4) em receptores de transplante renal que receberam TAC ou TAC-MR. B) Proporção de pacientes (%) recebendo TAC e TAC-MR que não atingiu a faixa de concentração sanguínea de tacrolimo preconizada pelo estudo.



oferece maior dificuldade para implementação do monitoramento terapêutico rotineiro (Figura 2B). Como já reportado para TAC, pacientes de etnia negra também necessitaram de doses maiores de TAC-MR para atingir concentrações sanguíneas comparáveis às observadas em pacientes brancos.

Ao final de um ano, a proporção de pacientes que apresentou falha de eficácia (desfecho composto por rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, óbito ou perda de seguimento) foi semelhante nos dois grupos (Tabela 2). A incidência de rejeição aguda clínica foi menor nos pacientes tratados com TAC, mas não entre pacientes tratados com TAC-MR quando comparados e observados entre pacientes que receberam ciclosporina. A incidência de rejeição aguda mais grave tratada com anticorpos policlonais foi menor nos pacientes tratados com TAC e TAC-MR, quando comparada e observada entre pacientes que receberam ciclosporina. A sobrevida dos enxertos e dos pacientes foi semelhante entre os grupos (Tabela 2).

A proporção de pacientes que completaram um ano de estudo recebendo a mesma medicação foi maior entre aqueles que receberam TAC ou TAC-MR comparado com ciclosporina (Tabela 3). Isso foi consequência tanto de maior segurança (descontinuação devido à reação adversa) como melhor eficácia (mudança após episódio de rejeição). O perfil geral de segurança do TAC-MR foi semelhante ao do TAC, observando-se diferenças significativas nas incidências de reações adversas comparadas com a ciclosporina. Pacientes recebendo TAC-MR ou TAC apresentaram melhor função renal, menores concentrações de colesterol, porém maior incidência de intolerância à glicose e diabetes melito após o transplante (Tabela 4). Com relação às reações adversas, pacientes recebendo TAC-MR ou TAC apresentaram tipicamente maior incidência de diarreia, alopecia, tremor e insônia e aqueles que receberam ciclosporina mais hipertricose, hirsutismo, edema periférico e hiperplasia gengival (Tabela 4).¹⁸

Estes estudos indicam que TAC-MR, através da administração de uma dose única diária apresenta eficácia e segurança muito semelhante à do TAC, permitindo a utilização da mesma estratégia de monitoramento terapêutico amplamente empregado em pacientes

Tabela 2. Parâmetros de eficácia.

	TAC-MR (n=214)	TAC (n=212)	CsA (n=212)
Falha de eficácia, n (%)	30 (14,0)	32 (15,1)	36 (17,0)
Óbito, n	3	9	5
Perda do Enxerto, n	5	9	4
Rejeição aguda comprovada por biópsia, n (%)	22(10,3)	16 (7,5)	29(13,7)
Perda de seguimento, n	3	4	1
Risco Relativo (RR) vs. CsA	0,83	0,89	
Diferença na incidência (% vs. CsA)	-3,0	-1,9	
Rejeição aguda tratada clinicamente (%)	18,2	11,8**	21,2
Rejeição aguda tratada com anticorpos (%)	3,7*	2,8*	8,5
Sobrevida do Paciente, (%)	98,6	95,7	97,6
Sobrevida do Enxerto, (%)	96,7	92,9	95,7

Falha de tratamento: rejeição aguda comprovada por biópsia, óbito, perda do enxerto ou perda de seguimento.

Tabela 3. Taxas de descontinuação da medicação de estudo após um ano de transplante.

Parâmetros (%)	TAC-MR (n=214)	TAC (n=212)	CsA (n=212)
Completaram o estudo recebendo a medicação de estudo randomizada.	85,5*	84,4*	71,2
Descontinuação da medicação de estudo devido a Eventos Adversos	8,9**	10,8	17,5
Descontinuação da medicação de estudo devido a Perda do Enxerto	0,9	1,4	0,5
Descontinuação da medicação de estudo devido a Rejeição	0,5*	0*	7,5
Conversão a	4,7*	2,8*	18,4
Outros***	4,2	3,3	3,3

a Foi permitida a conversão de TAC-MR para TAC ou CsA, de TAC para CsA e de CsA para TAC.

* <0,001; ** <0,01; *** incluindo os não-aderentes, retiradas de consentimento e perdas de seguimento.

que recebem TAC. Estudos futuros com um número maior de pacientes seguidos por mais tempo podem determinar a influência da simplificação posológica na adesão do paciente e se as diferenças na farmacocinética do TAC podem resultar em menor incidência de reações adversas, principalmente a nefrotoxicidade. A confirmação dessas premissas certamente terá influência positiva e decisiva na sobrevida do receptor de transplante renal.

Tabela 4. Principais parâmetros de segurança e reações adversas.

Parâmetros de segurança	TAC-MR (n = 214)	TAC (n = 212)	CsA (n = 212)
Creatinina (mg/dL)	1,39*	1,42	1,48
Clearance de Creatinina (mL/min)	58,7*	57,7*	54,6
Colesterol total (mg/dL)	189*	182*	202
LDL colesterol (mg/dL)	102*	97*	113
Triglicéridos (mg/dL)	184	177	196
Glicemia em jejum > 126 mg/dL ^a	56,4	64,0*	52,6
Uso de insulina > 30 dias	5,5	6,0	2,6
Uso de hipoglicemiantes orais ^b	14,1*	10,0*	3,3
Reações adversas			
Diarréia	45,3***	44,3***	25,5
Alopecia	6,5*	7,1*	1,9
Tremor	35,0***	34,4**	19,8
Insônia	25,7	30,2*	21,2
Diabetes Mellitus	14,0*	11,3	6,6
Hipertricose	0**	0*	3,3
Hirsutismo	0***	0***	8,5
Edema Periférico	35,5*	34,9*	45,8
Hiperplasia Gengival	0,5**	0**	4,7
Hiperlipidemia	16,4*	17,5	24,5

^a pelo menos uma glicemia de jejum igual ou acima de 126 mg/dL durante o primeiro ano do transplante.

^b proporção de pacientes recebendo hipoglicemiante oral ao final do primeiro ano de transplante.

* < 0,05; ** <0,01; *** < 0,001; TAC-MR vs. CsA ou TAC vs. CsA.

ABSTRACT

TAC-MR (TAC-MR) is a new extended release tacrolimus formulation that allows a unique daily dose. In health volunteers and in kidney and liver transplant recipients, tacrolimus exposition (AUC – area under the plasma-concentration curve) and residual concentration were similar after TAC or TAC-MR administration. The switch of TAC to TAC-MR is effective and safe, using the same monitoring strategy and same therapeutic range. Therapeutic equivalence between TAC and TAC-MR was proved in a prospective, randomized open study that included 638 new kidney transplant recipients. The average of tacrolimus doses and residual blood concentration, the ethnical influence and the difficulty to reach the therapeutic range were similar between renal transplant recipients that received TAC and TAC-MR. Differences in patients proportion that presented failure in the efficacy (endpoint composed by acute rejection proven by biopsy, graft loss, death or discontinuation) and in the safety profile.

Results of these studies indicate that TAC-MR, administered in a unique dose presents efficacy and safety similar to TAC, allowing the same therapeutic monitoring strategy. Expanded access programs studies are necessary to evaluate the TAC-MR influence in patient adherence to treatment, as well as if the pharmacokinetics differences could result in significantly adverse effects reduction, factor with a recognized impact on the recipient subject survival.

Keywords: Tacrolimus, Kidney Transplantation, Immunosuppression.

REFERÊNCIAS

1. First R, Fitzsimmons W. Modified release tacrolimus. *Yonsei medical journal* 2004;45(6):1127-31.
2. Webster A, Woodroffe R, Taylor R, Chapman J, Craig J. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.
3. Seron D, O'valle F, Moresco F, Goma M, Huesco M, Grinyó J, et al. Immunophenotype of infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies from tacrolimus-versus cyclosporine-treated patients. *Transplantation*. 2007;83(5):649-52.
4. Vincenti F, Jensik S, Filo R, Miller J, Pirsch J. A long term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*. 2002;73(5):75-782.
5. Sung In P, Felipe CR, Pinheiro-Machado PG, Garcia R, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO. Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2007;21:191-7.
6. Brochura do investigador, FK506E (MR4) Tacrolimus INN. Astellas, 2007.
7. Scott LJ, McKeage K, Keam S, Plosker G. Tacrolimus A further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2003;63(12):1247-97.
8. Cross S, Perry C. Tacrolimus Once-Daily Formulation: In the Prophylaxis of Transplant Rejection in Renal or Liver Allograft Recipients. *Drugs*. 2007;67(13):1931-43.
9. Wente M, Sauer P, Mehrabi A, Weitz J, Buchler M, Schmidt J, et al. Review of the clinical experience with a modified release form of tacrolimus [FK506E (MR4)] in transplantation. *Clinical Transplantation*. 2006;20(17):80-4.
10. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from twice daily Prograf- based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplantation Proceedings*. 2005;37:867-70.
11. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Lake K, Bak T, Klein A, et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proceedings*. 2005;37(2):1211-3.
12. Heffron T, Pescovitz M, Florman S, Kalayoglu M, Emre S, Smallwood G, et al. Once-daily tacrolimus extended- release formulation: 1-year post- conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2007;7:1609-15.
13. Alloway R, for the tacrolimus modified release kidney transplant conversion study group. A two years follow up study of stable kidney transplant recipients converted from twice daily Prograf to once daily modified release tacrolimus. *American Journal Transplant*. Abstract #752, 2006.
14. Florman S, for the tacrolimus modified release liver transplant conversion study group. A two year follow up study of stable liver transplant recipients converted from twice daily Prograf to once daily modified release tacrolimus. *American Journal Transplant*. Abstract #1936, 2006.
15. Heffron T. for the modified release pediatric liver conversion study group. *American Journal Transplant*. Abstract #801, 2006.
16. Undre A. For the Tacrolimus Modified Release Kidney Study Group. Use of once a daily modified release tacrolimus regimen in de novo kidney transplant recipients. *American Journal Transplant*. 5:190, 2005. Abstract # 132.
17. Undre A. For the Tacrolimus Modified Release Kidney Study Group. Use of once a daily modified release tacrolimus regimen in de novo liver transplant recipients. *American Journal Transplant* 5:374, 2005. Abstract # 859.
18. Tedesco HT, Yang H, Abouljoud M, Kuo P, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, et al. One-Year results with extended release tacrolimus/ MMF, tacrolimus/ MMF and cyclosporine/ MMF in de novo kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2007;7:1-14.

IMPACTO DA NÃO-ADESÃO DO RECEPTOR NOS DESFECHOS EM LONGO PRAZO DE TRANSPLANTE. REVISÃO DA LITERATURA E EXPERIÊNCIA DA UNIVERSIDADE DE MINNESOTA

*Impact of Recipient Non-adherence on Long-Term Transplant Outcome.
Literature review and experience of the University of Minnesota.*

Arthur J. Matas, MD

RESUMO

Nas últimas duas décadas houve um aumento significativo na sobrevida do paciente e do enxerto no pós-transplante. Entretanto, não houve melhora paralela nos resultados em longo prazo. Uma causa potencialmente remediável da perda tardia de enxerto é a não-adesão ao tratamento imunossupressor. Não é possível quantificar com precisão a percentagem de perda de enxerto atual devida à não-adesão, porque existem muitos aspectos envolvidos (ex., ingestão de medicação imunossupressora e outras, além do acompanhamento clínico). Ainda não há uma métrica uniforme de avaliação e existe uma falta de definição clara do que seja não-adesão. Vários estudos em transplante renal, cardíaco e hepático mostraram associação entre não-adesão e maior incidência de episódios de rejeição aguda, crônica, perda tardia de enxerto e necessidade de re-transplantes. Esses resultados têm conseqüências econômicas significativas para o Sistema de Saúde. Deve-se considerar alguns fatores para a decisão de se fazer um re-transplante em um paciente com perda de enxerto por não-adesão. Em pacientes transplantados de coração ou fígado, a recusa ao re-transplante levará ao óbito mas, para pacientes com insuficiência renal, a diálise é uma opção de tratamento. Nossa conduta é considerar tais pacientes para um segundo transplante, se eles demonstrarem que são aderentes ao regime de diálise por um mínimo de seis meses. Não será feito terceiro transplante em pacientes que tenham perdido os dois transplantes prévios por não-adesão.

Descritores: Transplante, Rejeição de Enxerto, Imunossupressão, Terapia.

INTRODUÇÃO

Nas últimas quatro décadas, o índice de sobrevida em curto prazo (um ano) do enxerto renal melhorou consideravelmente, mas com pequena melhora concomitante na sobrevida do enxerto no longo prazo. Nos Estados Unidos, o Registro Científico de Resultados de Transplantes (SRTR) relata um índice de sobrevida dos enxertos em dez anos em transplantes de órgãos sólidos de cerca de 50% ou menos (comunicação pessoal). Para o transplante renal, o índice de sobrevida do enxerto em dez anos contabilizado por óbito com doador vivo é de apenas 64% e com doador falecido, 52%.

Na Universidade de Minnesota estudamos as causas da perda de enxerto ao longo do tempo em pacientes receptores de transplante renal.^{1,2} Conseguimos demonstrar que nos anos 80 (comparativamente aos 70), o índice de perda de enxerto por rejeição aguda foi significativamente menor, porém, não foi demonstrada qualquer alteração no índice de perda de enxerto por rejeição crônica (nefropatia crônica do enxerto [NCE]).¹ Para transplantes renais realizados nos anos 90 em nossa instituição, a rejeição crônica persistiu como causa importante da perda de enxerto pós-transplante. Quando subdividimos os receptores com perda de enxerto por motivo de perda, observamos que a trombose por questões técnicas e o óbito com enxerto funcionante foram as causas

Institution

Department of Surgery, University of Minnesota, 328, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA.

Address:

Arthur J. Matas, MD

Department of Surgery, University of Minnesota

328, 420 Delaware Street SE, Minneapolis, MN 55455, USA.

E-mail: matas001@umn.edu

Com apoio financeiro da NIH #DK13083

Arthur J. Matas recebeu apoio financeiro da Janssen-Cilag Farmacêutica.

Recebido em: 11.12.2007

Aceito em: 10.01.2008

mais comuns no primeiro ano pós-transplante, enquanto o óbito com enxerto funcionante e rejeição crônica (NCE) foram as causas mais comuns após o primeiro ano.² Contudo, a clara falta de adesão (que definimos como admissão explícita por parte dos receptores que cessaram completamente ou diminuíram a ingestão da medicação) associou-se com perda do enxerto em todos os intervalos de tempo que estudamos. Por exemplo, no intervalo de um a cinco anos pós-transplante, cerca de 11% das perdas de enxerto foram devidas à não-adesão, e, após cinco anos de 9%.

Entretanto, é provável que o impacto da não-adesão sobre a perda de enxertos seja sub-relatada. Em uma publicação inicial, Gaston et al. estudaram a perda tardia do enxerto em 1085 receptores com sobrevida de enxerto por seis meses.³ Dos 1084 receptores, 184 subsequentemente perderam seus enxertos. Aqueles autores observaram que quatro dessas perdas (2%) estavam declaradamente relacionadas com a não-adesão ao tratamento. Os autores fizeram então uma revisão detalhada da ficha dos 184 receptores com perda do enxerto, e observaram que era possível documentar uma não-adesão significativa em 48 dos 184. Após a revisão, a não-adesão foi documentada como a segunda causa mais comum de perda do enxerto na população de pacientes.

QUESTÕES REFERENTES A ESTUDOS DE NÃO-ADESÃO

Os achados desses autores auxiliam na elucidação de um dos problemas principais na tentativa de compreender o impacto da não-adesão nos resultados do enxerto – isto é, a não-adesão é mal definida nos registros médicos. Recentemente, Dew & Dimartini observaram três fatores que limitam o progresso na compreensão da não-adesão pós-transplante: deixar de considerar todos os aspectos da não-adesão, falta de mensurações úteis e poucas tentativas de uma síntese entre estudos.⁴ Esses autores notaram que a maioria dos estudos enfatiza apenas um aspecto da não-adesão do receptor (por exemplo, após transplante renal, deixar de tomar a medicação; após transplante hepático, voltar ao uso de álcool). Porém, a adesão ao regime terapêutico pós-transplante compreende múltiplos componentes, que incluem a tomada dos imunossuppressores e de outras medicações, comparecimento às consultas agendadas, realização dos exames de sangue, monitoramento dos sinais vitais, manutenção de uma dieta e um nível de atividade física adequados para redução do risco de obesidade e evitar o abuso de álcool, tabagismo ou uso de substâncias ilícitas. Dew et al. observaram que a definição e a documentação desses tipos individuais de não-adesão variaram amplamente entre estudos e entre tipos de não-adesão.⁵ Por exemplo, identificaram que a não tomada das medicações imunossupressoras foi documentada mais freqüentemente do que ausência às consultas agendadas. Eles também demonstraram que o tipo de não-adesão (medido por casos - 100 pessoas/ano) variou amplamente conforme o órgão transplantado. Segundo a literatura de revisão, 36% dos receptores de rim foram identificados como não aderentes quanto à tomada das medicações imunossupressoras, em comparação com 15% dos receptores de coração e 7% dos receptores de fígado. Por outro lado, 47% dos receptores de coração foram não-aderentes quanto ao monitoramento dos sinais vitais, em comparação com 6% dos receptores de rim. Também foi relatado dificuldades na tentativa de desenvolver uma perspectiva global da não-adesão e observaram que poucas variáveis psicossociais significativas estavam associadas de forma coerente nos estudos de não-adesão.⁵ Embora talvez se possa sugerir que alguns grupos (por

exemplo, adolescentes) têm maior risco de não-adesão, a previsão de não-adesão de um receptor individual é impossível.

Dew et al. demonstraram que a não-adesão quanto à tomada das medicações imunossupressoras tendeu a se associar com a declaração de estado de saúde desfavorável, pouco apoio social e etnia não branca. Da mesma forma, a não-adesão quanto ao acompanhamento de saúde associou-se ao pouco suporte social e etnia não branca. O fator mais importante na previsão do comportamento pós-transplante foi o abuso de substâncias.

Em nossa prática clínica a história relevante de abuso de substâncias só foi observada em poucos receptores. É digno de nota que fatores de risco comumente aceitos para não-adesão, como a idade do receptor, não foram bons preditores.

IMPACTO DA NÃO-ADESÃO NO RESULTADO EM LONGO PRAZO

Schweitzer et al. observaram inicialmente o impacto da não-adesão no resultado pós-transplante em estudo de 538 receptores de rim, 50 de coração e 13 de fígado.⁶ Em estudo retrospectivo de 260 receptores de rim, observaram que a não-adesão ocorreu em 18% deles; 91% dos receptores não aderentes perderam o enxerto ou morreram e em outro estudo prospectivo de 196 receptores de rim observaram que a não-adesão ocorreu em 15%. Duas importantes observações feitas e corroboradas por outros estudos subsequentes foram: (1) a não-adesão podia ocorrer muitos anos após o transplante (o que foi observado nos três tipos de transplante estudados – coração, fígado e rim); (2) a não-adesão foi, em geral, não-previsível e freqüentemente não tinha uma razão identificável.

Mais tarde, De Geest et al. observaram que 23% dos receptores de transplante renal entrevistados mais de um ano após o transplante eram não-aderentes à tomada das medicações imunossupressoras.⁷ A não-adesão se associou a um índice mais elevado de episódios agudos de rejeição ($p=0,003$) e com um índice significativamente mais baixo de sobrevida do enxerto aos cinco anos ($p=0,03$).

Recentemente, Takamoto et al. estudaram a adesão em receptores cujo seguro-saúde era fornecido pela *Medicare* pela determinação do índice de fornecimento de uma nova prescrição (definindo adesão como o novo fornecimento de prescrições).⁸ Eles agruparam os pacientes em quartis, com base na adesão (alta, média, baixa e ruim). Os receptores com alta adesão tiveram um índice de sobrevida do enxerto significativamente mais alto, quando comparado a cada um dos outros grupos).

De Geest et al, utilizando *chips* de computador nas tampas das medicações imunossupressoras, estudaram o impacto da não-adesão em receptores de coração.⁹ Agruparam os receptores no que denominaram “excelente adesão” (84%), “não aderentes mínimos sub-clínicos” (7%) e “não aderentes moderados sub-clínicos” (9%). A não-adesão se associou com aumento significativo no índice de rejeição aguda tardia ($p=0,01$).

Em um seguimento de cinco anos, Dobbels et al. observaram que os grupos de não aderentes tinham um risco 4,9 vezes maior de rejeição aguda tardia, risco 5,4 vezes maior de necessidade de retransplante e risco uma vez maior de arteriopatia coronariana no transplante.¹⁰ Em outro estudo de receptores de coração, Dew et al. observaram que os receptores não aderentes tiveram um índice 4,2 vezes maior de rejeição aguda e risco 6,9 vezes maior de doença arterial coronária no transplante.¹¹

Em adolescentes receptores de fígado, Berquist et al. observaram: 1) que os receptores não aderentes tiveram um risco significativamente maior de rejeição aguda tardia ($p < 0,001$) e de rejeição aguda tardia sem terem apresentado um episódio precoce de rejeição aguda ($p < 0,001$); 2) necessidade de retransplante devido a rejeição crônica ($p < 0,006$) e de óbito por rejeição crônica ($p < 0,05$).¹²

O'Carroll *et al.* observaram que receptores de fígado que faltaram ou cancelaram >25% de suas consultas após o transplante tinham maior probabilidade de óbito no acompanhamento tardio (em comparação com receptores que compareceram às visitas agendadas); semelhantemente, pacientes com rejeição celular tardia (> 6 meses), quando comparados aos sem rejeição, tiveram maior probabilidade de óbito no acompanhamento tardio.¹³

Duas metanálises verificaram o impacto da não-adesão no resultado do transplante renal, cada uma delas em períodos de tempo diferentes. Butler *et al.* em estudos publicados de 1980 a 2001, selecionaram 36 de 325 estudos que cumpriram os seus critérios de inclusão.¹⁴ Alguns desses 36 estudos eram populacionais e descreviam a prevalência da não-adesão em uma população clínica de receptores com enxertos funcionantes e neles, o índice de não-adesão foi em média 22% (variando de 12% a 26%). Em 86/325 cujos estudos eram de coorte, isto é, incluíram uma população de receptores em um período de tempo definido, o índice de não-adesão foi em média 15% (variando entre 5% e 20%). Nos estudos de coorte, 36% das perdas de enxerto se associaram à não-adesão. Na metanálise geral dos 36 estudos, Butler et al. observaram que as tendências à perda do enxerto foram sete vezes maiores em receptores não aderentes (em comparação com aderentes) [$p < 0,001$].

Na segunda metanálise, que envolveu literatura de 1988 até 2004, Denhaerynck *et al.* observaram a prevalência de não-adesão em 28% e concluíram que a não-adesão contribuiu para 20% dos episódios de rejeição aguda tardia e 16% das perdas de enxerto.¹⁵

EXPERIÊNCIA DA UNIVERSIDADE DE MINNESOTA

Em nossa universidade, utilizamos *chips* de computadores nos frascos de medicações imunossupressoras de nossos receptores com a finalidade de medir a adesão ao tratamento. Os *chips* registram se o frasco foi aberto por tempo suficiente para retirar o comprimido. Com este método, presumimos que se um receptor abriu o frasco de medicação por aquele intervalo de tempo, também terá tomado a medicação.

Originalmente, monitoramos os frascos para os comprimidos de azatioprina (tomada uma vez ao dia) e posteriormente, monitoramos os frascos dos comprimidos de micofenolato mofetil ou de sirolimo. Dessa forma, presume-se também que um receptor que abre um de diversos frascos de comprimidos, provavelmente abrirá os demais e também tomará as demais medicações.

Em nosso estudo inicial, agrupamos 180 receptores em quartis com base em sua adesão à tomada de azatioprina.¹⁶ É digno de nota que o grupo com adesão mais baixa teve maior índice de rejeição aguda ($p = 0,0006$) e maior índice de perda do enxerto ($p = 0,002$). Os receptores cuja adesão caiu progressivamente nos primeiros três meses de seguimento tiveram o pior resultado pós-transplante ($p = 0,001$). Os receptores no quartil de melhor adesão não tiveram rejeição aguda, nem perda de enxerto durante os dois a quatro anos subsequentes.

Até o momento, seguimos 180 receptores por um tempo médio de 8,7 anos, e uma importante observação é que cada um dos quatro grupos de quartis teve adesão decrescente com o passar do tempo.

Talvez mais importante, foi o fato que os receptores com diminuição de adesão nos primeiros três meses pós-transplante tiveram um aumento significativo de índice de rejeição aguda ($p = 0,001$), rejeição aguda tardia ($p = 0,03$), perda do enxerto ($p = 0,001$) e óbito ($p = 0,04$). Assim, precocemente após o transplante, pode-se definir que um grupo de receptores tem risco significativamente aumentado de perda do enxerto, devido a não-adesão ao tratamento. Atualmente, estamos estudando se a intervenção nesse grupo de alto risco levará a um melhor resultado.

RETRANSPLANTE PARA RECEPTORES COM FALHA DO ENXERTO POR NÃO-ADESÃO

Uma importante consideração é sobre realizar ou não retransplante para receptores com falha do enxerto por não-adesão. Para receptores de coração, pulmão, ou fígado, a não realização do retransplante levará o paciente à morte, contrariamente aos receptores de rim, onde existe a terapia alternativa da diálise.

Por isso, seria possível recusar o retransplante para receptores de rim não-aderentes, e condená-los a passar o resto de suas vidas submetendo-se à diálise. Entretanto, sabemos que a sobrevida do paciente e a qualidade de vida são significativamente melhores com retransplante (em comparação com a diálise).

Na Universidade de Minnesota, nossa conduta é considerar o retransplante para receptores selecionados com perda de enxerto por não-adesão. Fazemos uma extensa reavaliação do candidato a retransplante, inclusive com uma determinação das razões para a não-adesão após o primeiro transplante, e tentamos desenvolver um plano para prevenção da não-adesão após o retransplante. Essa reavaliação inclui uma avaliação psicossocial completa. Em seguida, insistimos em um mínimo de seis meses de tratamento dialítico para verificar se o candidato demonstra adesão a todos os cuidados da diálise, inclusive uso correto das medicações e comparecimento a todas as consultas agendadas. Esclarecemos ao candidato que, se o segundo enxerto for perdido por não-adesão, um terceiro transplante em nossa instituição não será considerado. Quando há envolvimento de doador vivo, apresentamos nossa preocupação com a não-adesão do doador, asseguramo-nos que o doador compreenda as implicações da não-adesão do receptor e solicitamos ao doador que se envolva em um contrato informal com o candidato, pedindo adesão à tomada das medicações imunossupressoras e manutenção de todos os agendamentos de acompanhamento como condição da doação. Apenas se todas as fases desse procedimento forem totalmente cumpridas, consideramos o paciente para retransplante. Até aqui, nossa experiência, não obstante os pequenos números sugere que se os candidatos são selecionados cuidadosamente, um retransplante pode ser bem sucedido, mesmo após a perda do primeiro enxerto por não-adesão.¹⁷

O FUTURO

Pode-se concluir que a não-adesão à tomada das medicações imunossupressoras tem conseqüências muito graves, inclusive causando aumento dos índices de rejeição aguda, rejeição aguda tardia, rejeição crônica, com perda do enxerto, retransplantes e óbito. Contudo, continua difícil definir não-adesão e realizar estudos de prevenção e por isso, é necessário que sejam realizados mais estudos para padronizar as definições e determinar como melhor prevenir e prevenir a não-adesão ao tratamento imunossupressor.

ABSTRACT

In the last 2 decades, there has been a significant after-transplantation improvement of patient and graft survival in short-term. But there has not been a parallel improvement in the long-term outcome. A potentially remediable cause for the late graft loss is the non-adherence. It is not possible to precisely quantify if the percentage of graft loss is actually due to non-adherence. Quantifying the graft loss to the non-adherence is not possible, since there are many aspects in the post-transplant adherence (e.g., intake of immunosuppressive and other medications, attending clinic appointments), we do not have a reliable means to measure, and there is a lack of a clear definition on what is non-adherence (e.g., how much medication and/or how many clinic appointments must a recipient miss to be classified as non-adherent?). Several studies in kidney, heart, and liver transplant recipients have shown a clear association between non-adherence and an increased incidence of acute rejection episodes, chronic rejection (chronic allograft nephropathy, or coronary artery disease), late graft loss, and need for re-transplantation. Such outcomes have significant economic consequences for the Healthcare System. Some factors must be considered, in order to decide whether or not to perform the re-transplantation in patients with graft loss due to non-adherence. For heart and liver patients who refuse the re-transplantation, the consequence is death; but for patients with kidney failure, dialysis provides a treatment option. Our policy is to consider such patients for a second transplant if they can show their adherence to the dialysis regimen for a minimum of 6 months period. We will not perform a third kidney transplant in a patient who lost his previous two ones due to non-adherence.

Keywords: Transplantation, Graft Rejection, Immunosuppression, Therapy.

REFERÊNCIAS

1. Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, et al. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg.* 1991;214(6):679-88.
2. Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ, et al. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int.* 2002;62(2):704-14.
3. Gaston RS, Hudson SL, Ward M, et al. Late renal allograft loss: noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc.* 1999;31(4A):21S-23S.
4. Dew MA, Dimartini AF. The incidence of non-adherence after organ transplant: ensuring that our efforts at counting really count. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1736-40.
5. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, et al. Rates and risk factors for non-adherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation.* 2007;83(7):858-73.
6. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, et al. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation.* 1990;49(2):374-7.
7. De Geest S, Borgermans L, Gemoets H, et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59(3):340-7.
8. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Amer J Transplant.* 2007;7(12):2704-11.
9. De Geest S, Abraham I, Moons P, et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:854.
10. Dobbels F, De Geese S, van Cleemput J, et al. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: a 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(11):1245-51.
11. Dew MA, Kormos RL, Roth LH, et al. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(6):549-62.
12. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, et al. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2006;10(3):304-10.
13. O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, et al. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1862-8.
14. Butler JA, Roderick P, Mullee M, et al. Frequency and impact of non-adherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2004;77(5):769-76.
15. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, et al. Prevalence, consequences, and determinants of non-adherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int.* 2005;18(10):1121-33.
16. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, et al. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int.* 2001;60:1565-70.
17. Troppmann C, Benedetti E, Gruessner RW, et al. Retransplantation after renal allograft loss due to noncompliance: indications, outcome, and ethical concerns. *Transplantation.* 1995;59(4):467-71.

RELATO DE CASO DE HISTOPLASMOSE EM TRANSPLANTE RENAL

HISTOPLASMOSIS AND KIDNEY TRANSPLANTATION: CASE REPORT

Marcus Vinícius de Pádua Netto¹⁻², Henrique Vieira de Lima¹⁻², Ana Paula de Souza Borges¹, Eduardo Moreira dos Santos²; Emerson Nunes Costa¹⁻²; Luiz Cláudio Pádua Netto¹, Alisson Augusto da Silva Gomes², Célio José Victal de Carvalho², Marcelo Simão Ferreira², Aécio Sebastião Borges²

RESUMO:

Este relato descreve o caso de uma paciente de 44 anos branca, mantida em programa de hemodiálise de 2001 a 2005, quando então recebeu transplante renal de doador falecido, terapia imunossupressora inicial constando de Tacrolimus, Prednisona e Micofenolatomofetil, sendo que, no momento da internação, as doses utilizadas eram, respectivamente: 3mg 12/12h, 10mg/dia e 500mg 12/12h. Dois anos após o transplante, a paciente apresentou quadro de lesão papular no lábio superior à direita, que inicialmente apresentou cicatrização espontânea, sem que o diagnóstico tivesse sido estabelecido, não tendo sido avaliada pela equipe de transplante que a acompanhava. Posteriormente retornou com as mesmas lesões, agora com acometimento da asa nasal e lábio superior à esquerda, acompanhadas ainda de febre intermitente, tosse seca seguida de expectoração e disfonia. Foi internada para investigação etiológica, realizada biópsia das lesões nasal e transbrônquica que revelou presença de *Histoplasma capsulatum*. Confirmado o diagnóstico, foi iniciado tratamento com Itraconazol 400mg/dia. No sétimo dia de internação, a paciente passou a apresentar quadro de vômitos incoercíveis, dor e distensão abdominal, parada da eliminação de fezes e flatos, oligúria e hipotensão arterial com piora da função renal, além de hipoalbuminemia e acidose metabólica. Tendo evoluído com severa instabilidade hemodinâmica e importante insuficiência respiratória, a paciente foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva, evoluindo para óbito 24 horas depois. A histoplasmose é uma complicação importante no pós-transplante e deve ser sempre lembrada em nosso meio, por ser o Brasil uma área endêmica e pela trágica evolução que a patologia pode apresentar.

Descritores: Transplante renal; *histoplasma capsulatum*; imunossupressão.

RELATO DO CASO

Mulher, branca, diabética de 44 anos, natural de Lagoa Formosa-MG, residente em Uberlândia-MG há 17 anos, do lar. A paciente foi submetida a transplante renal, doador falecido em março de 2005, mantendo-se em acompanhamento ambulatorial com boa evolução em uso de Tacrolimus (TAC) 3mg 12/12 horas, MicofenolatoMofetil (MMF) 500mg 12/12 horas e Prednisona (PRED) 10 mg/dia.

Em junho de 2007, a paciente procurou o ambulatório devido ao surgimento de lesão papular no lábio superior à direita, não pruriginosa, com aumento progressivo e sem sinais flogísticos, que ulcerou após 15 dias, cicatrizando logo em seguida. No final desse mesmo mês, a paciente notou novas lesões, com as mesmas características descritas anteriormente, porém, agora na asa nasal esquerda e no lábio superior à esquerda, com sinais flogísticos. Associada às lesões, houve febre noturna intermitente, tosse seca seguida de expectoração e disfonia. A paciente então dirigiu-se novamente ao nosso serviço, tendo sido encaminhada ao serviço de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, para investigação do quadro.

Os exames laboratoriais revelaram anemia microcítica e hipocrômica discreta, hepatograma normal e função renal mantida (Tabela 1); radiografia de tórax mostrou infiltrado intersticial bilateral, simétrico, sem consolidação. A laringoscopia evidenciou edema de glote, placas brancacentas nas regiões interaritenóideas

Instituições:

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

² Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – Minas Gerais

Correspondência:

Marcus Vinícius Pádua Netto
Rua Marques Póvoa, 513 apto 801 – CEP 38400-438
Uberlândia – Minas Gerais – Brasil
Tel: (34) 3236-3079
E-mail: marcus@nanet.com.br

Recebido em: 03.01.2008

Aceito em: 25.01.2008

Tabela 1: Exames da admissão

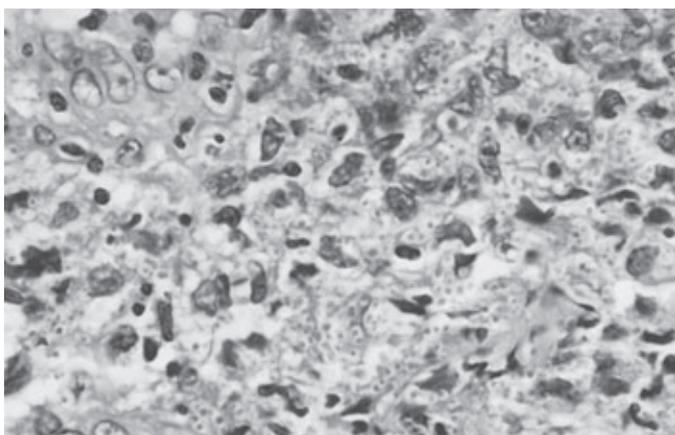
Exame	Valor	Método	Valor de Referência
Uréia	52	Cinético enzimático	16,7-45,9 mg/dL
Creatinina	2,0	Cinético	0,6-1,0 mg/dL

e subglótica, pregas vocais com mobilidade diminuída à direita, quadro esse compatível com laringite fúngica.

Para investigação etiológica, realizou-se biópsia das lesões nasal e transbrônquica, que revelou presença de *Histoplasma capsulatum* (Figuras 1 e 2).

Confirmado o diagnóstico, foi iniciado tratamento com Itraconazol 400mg/dia e, após o 5º dia de uso da medicação, houve melhora da tosse, da disfonia e remissão da febre, porém a lesão nasal progredia com aumento moderado, aparentemente sem resposta ao tratamento.

No sétimo dia de internação, a paciente passou a apresentar quadro de vômitos incoercíveis, dor e distensão abdominal, parada da eliminação

Figura 1: Lesão nasal**Figura 2:** Biópsia da Lesão nasal – HE

de fezes e flatus, oligúria e hipotensão arterial. Laboratorialmente, confirmou-se a piora da função renal, além de hipoalbuminemia e acidose metabólica não compensada (Tabela 2).

Após 12 horas do início do quadro, em severa instabilidade hemodinâmica e importante insuficiência respiratória, a paciente foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva, evoluindo para óbito 24 horas depois. A necropsia não foi autorizada pelos familiares.

DISCUSSÃO

O sucesso do transplante renal depende de um balanço entre atingir uma imunossupressão suficiente para evitar episódios de rejeição aguda ao enxerto e manter um nível suficiente de imunocompetência, para proteger o receptor de infecções. No entanto, a dificuldade em atingir esse nível ideal de imunossupressão pode trazer complicações, como o desenvolvimento de infecções oportunistas, pós-infecção primária ou reativação de patógenos incomuns, como a histoplasmose disseminada, doença essa causada pelo *Histoplasma capsulatum* e que, sem tratamento, tem taxa de mortalidade de 80%.^{1,2}

Histoplasma capsulatum é um fungo dimórfico, saprófita do solo, que cresce na forma micelial a temperatura de 25º. C em associação com solos úmidos, contendo alto teor de nitrogênio, cujo contato inicial se dá através da inalação de esporos e que pode causar desde doenças respiratórias benignas semelhantes ao resfriado, comum a infecções sistêmicas generalizadas com acometimento de múltiplos órgãos.² A infecção em indivíduos imunocompetentes é, geralmente, auto-limitada e associada a poucos ou indetectáveis sintomas, devido ao desenvolvimento de imunidade linfócito-T-mediada; a infecção disseminada ocorre, em geral, em imunodeprimidos.³ Antes da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), casos sistêmicos eram vistos predominantemente em portadores de linfomas e outras neoplasias hematológicas ou em transplantados renais.⁴

A histoplasmose é uma patologia endêmica na América Latina, o que a torna de grande relevância no que diz respeito às complicações que um paciente transplantado possa apresentar nessa região. A doença pode ser reativada em receptor que teve contato prévio ou surgir como infecção primária, e, nos últimos anos, sua incidência entre pacientes imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes de órgãos, vem aumentando consideravelmente.^{1,2,3,4}

Tabela 2: Exames no início da piora clínica

Exame	Valor	Método	Valor de Referência
Uréia	119	Cinético enzimático	16,7-45,9 mg/dL
Creatinina	3,7	Cinético	0,6-1,0 mg/dL
Albumina	2,3	Verde de bromocresol	3,5-5,5g/dL
GASOMETRIA			
pH	7,22		7,35 – 7,45
pCO2	22,6		35 – 45 mmHg
pO2	55,5		83 – 108 mmHg
HCO3	9,0		21 – 28 mmol/L
Saturação O2	80		95 – 99 %

Limaye et al, em um relato de três receptores com enxerto do mesmo doador, sendo este de área endêmica e apresentando sorologia positiva para *Histoplasma capsulatum* e aqueles de áreas não endêmicas e com sorologias negativas, reportou que dois destes receptores desenvolveram *Histoplasma* disseminada, sendo que o receptor que não a desenvolveu, havia recebido o fígado.²

No Brasil, a infecção é descrita em casos esporádicos, tendo relatos de surtos no Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Minas Gerais. No Rio Grande do Sul, um estudo feito por Zembrzski e colaboradores no ano de 1992 realizado com 161 soldados na faixa etária dos 17 aos 19 anos, foi constatada prevalência de *histoplasmoses*, através da reação cutânea positiva para *histoplasmina*. A partir disto, concluiu-se que 48% da população estudada apresentava positividade para aquela reação, caracterizando este local como foco ambiental do fungo.³

A *histoplasmoses* disseminada pode manifestar-se com astenia, perda ponderal, lesões cutâneas e/ou mucosas. Pode ainda apresentar hepatoesplenomegalia e infiltrado pulmonar intersticial, simétrico e bilateral.^{1,3} Existem cinco categorias de lesões cutâneas: 1) lesões ulceradas e granulomatosas na mucosa oral; 2) pápulas, placas e úlceras vegetantes; 3) púrpuras; 4) abscesso, impetigo e furunculose; 5) dermatite.¹ Em 1/3 das lesões, pode desenvolver-se estomatite moriforme e, além disso, haver acometimento da laringe.

No presente relato, a paciente apresentou lesões papulosas com formação de úlceras, que acometiam a região de lábio superior, aleta e septo nasal, concomitante ao acometimento pulmonar, com presença de infiltrado bilateral e laringite.

A doença pode apresentar-se com início agudo, fulminante, semelhante a uma síndrome séptica por bactérias Gram-negativas. Entretanto, a apresentação mais comum é de evolução subaguda que se arrasta por semanas, com sintomas respiratórios e acometimento do sistema macrofágico-linfóide (adenomegalia e hepatoesplenomegalia).⁵

O diagnóstico definitivo de *histoplasmoses* pode ser dado com o crescimento em cultura, porém o fungo demora aproximadamente seis semanas para crescer *in vitro*. Testes de DNA altamente específicos ajudam na identificação do organismo, assim que o crescimento é identificado.⁶ Além disso, o diagnóstico pode ser

dado por sorologia, biópsia, ensaio imunoenzimático e com teste de reação intradérmica com a *histoplasmina*.^{5,6,7,8}

Confirmado o diagnóstico, o tratamento da *histoplasmoses* com drogas antifúngicas depende de alguns fatores, sendo mais importantes para sua indicação além da gravidade do quadro, a forma clínica de apresentação e o estado de imunocompetência do paciente.^{8,9} Casos leves podem ser tratados apenas com medicações sintomáticas, porém, o tratamento antifúngico está indicado para todos os casos de *histoplasmoses* crônica disseminada, bem como na infecção pulmonar severa ou prolongada.¹⁰

Anfotericina B é considerada a droga de escolha para o tratamento dos casos graves de *histoplasmoses* disseminada e, posteriormente, modificado para Itraconazol, que é mantido por até 18 meses, devido ao potencial efeito nefrotóxico visto na anfotericina.^{11,12,13}

No caso aqui relatado, como a forma de apresentação inicial foi leve, sem comprometimento sistêmico importante, fato que levou à opção inicial de tratamento com o Itraconazol, bem como pela alteração da função renal já apresentada quando da internação, foi mantido devido à melhora do estado geral da paciente, embora a lesão nasal permanecesse sem alteração. Apesar da boa resposta inicial, a paciente evoluiu com piora aguda do quadro, não sendo possível afirmar o real motivo do óbito pela negativa da família na realização da necropsia; mas, pela apresentação clínica da piora do quadro, acreditamos que a paciente tenha evoluído com quadro de abdome agudo perfurativo, uma das complicações encontrada em pacientes com *histoplasmoses* disseminada.

CONCLUSÃO

A *histoplasmoses* é uma complicação pós-transplante importante a ser lembrada no nosso meio, posto ser o Brasil uma área endêmica e também por se tratar de uma doença com curso clínico potencialmente trágico para pacientes imunossuprimidos, devido ao risco de desenvolvimento da forma disseminada e a alta taxa de letalidade dessa forma da doença, bem como perda do enxerto secundária à própria patologia ou mesmo à toxicidade do tratamento. A hipótese de transmissão do patógeno via enxerto, apesar dos relatos de casos desse tipo de ocorrência, precisa ainda ser comprovada.

ABSTRACT

This report describes a case of a 44-year-old white woman, who was on hemodialysis from 2001 to 2005, when she received a deceased renal transplant. Immediate postoperative immunosuppression consisted of oral tacrolimus, prednisone and mycophenolate mofetil (MMF), and by that time, her medication consisted of tacrolimus 3mg b.i.d, MMF 500mg b.i.d and prednisone 10mg qd, enalapril 20mg bid. Two years after transplantation, patient developed injury in the upper lip on the right, initially presenting spontaneous improvement, and no diagnosis was established at that moment. After two weeks, she returned to the hospital with the same injuries, now with involvement of the nasal wing and upper lip on the left, fever, cough and dysphonia. Chest radiograph revealed interstitial infiltrated in both lungs without mass. She was admitted in the hospital, and the pathologic evaluation of the nose and lung was performed, revealing *Histoplasma capsulatum*. Confirmed the diagnosis, the treatment started with Itraconazole 400mg/dia. On the seventh hospitalization day, patient developed abdominal pain and distension, vomit, oliguria and hypotension, with worsening of the renal function. She evolved with severe hemodynamic instability and respiratory failure, the patient was sent to the Intensive Care Unit and evolved to death after 24 hours. *Histoplasmosis* is an important post-transplant complication, which must always be remembered, since Brazil is an endemic area, and due to the tragic evolution that the pathology can present.

Keywords: Kidney transplantation; *histoplasma capsulatum*; immunosuppression

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGuinn ML, Lawrence ME, Prola L, Segreti J. Progressive disseminated histoplasmosis presenting as cellulitis in transplant recipient. *Transplantation Proceedings*. 2005;37: 4313-14.
2. Limaye AP, Connolly PA, Sagar M, Fritsche TR, Cookson BT, et al. Transmission of *Histoplasma capsulatum* by organ transplantation. *N Engl J Med*. 2000; 343 (16):1163-66.
3. Zembrzuski MM; Bassanezi MC; Wagner LC; Severo LC. An Intradermal Test With Histoplasmin and Paracoccidioidin in 2 Regions of Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade de Medicina Tropical*. 1996 v. 1:1-3.
4. Goodwin RA, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Desprez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:1-33.
5. Woods J. P. Knocking on the right door and making a comfortable home: *Histoplasma capsulatum* intracellular pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*. 2003;6:327-33
6. Padi VR, Hariharan S, First MR. Disseminated histoplasmosis in renal allograft recipients. *Clin Transpl*. 1996;10:160-65.
7. Delfino VDA; Matni AM; Gordan PA; Mocelin AJ. Micoses profundas em transplantados renais: indicação de alerta clínico. *J Bras.Nefrol*. 1994;16(3):143-48
8. Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995;8:146-59.
9. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D. Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2000;30:688-95.
10. Wheat J. Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine*. 1997;76:339-54.
11. Johnson PC, Wheat J, Cloud GA. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002;137:105.
12. Sridhar NR, Tchervenkov JI, Weiss MA, Hijazi YM, First MR. Disseminated histoplasmosis in a renal transplant patient: a cause of renal failure several years following transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(6):719-21
13. Walsh TJ, Gonzalez C, Lyman CA, Chanoock SJ, Pizzo PA. Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1996;11:187-290.

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.

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)

Rapamune®

sirolimo

Drágeas de 1mg, 2 mg e Solução Oral 1mg/mL
Preserva a função renal.

Protege o hoje. Preserva o amanhã.

O único imunossupressor com uma recomendação de dosagem específica para pacientes de alto risco imunológico.¹

Taxas baixas de rejeição aguda¹

- A maior parte dos casos foi classificada entre leve e moderada e a maior parte não resultou na perda do enxerto aos 12 meses.

Excelente sobrevida do enxerto e do paciente em 12 meses¹

Função renal preservada¹

- TFG preservada aos 12 meses.
- Função renal similar aos 12 meses tanto em pacientes negros como não negros.



S@C
08000-160625
sacvy@wyeth.com

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1.017 - 0º - 9º - 10º andares - Itam Bibi - São Paulo - SP - CEP 04530-001
Direitos reservados - é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização da Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Wyeth®

meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas, e a dose de Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações sanguíneas mínimos variando de 16 a 24 ng/ml (método cromatográfico HPLC - UV) no primeiro ano. Após este ano, as concentrações pretendidas do sirolimo devem ser de 12 a 20 ng/ml (método cromatográfico). Atenção cuidadosa deve ser feita aos sinais/sintomas clínicos, biópsia e parâmetros laboratoriais. Após a retirada de ciclosporina, a dose de Rapamune® (sirolimo) necessitará ser aproximadamente 4 vezes maior para responder pela ausência da interação farmacocinética (aumento aproximado de 2 vezes) e a necessidade aumentada de imunossupressão na ausência de ciclosporina (aumentada em, aproximadamente, 2 vezes). Uma vez ajustada a dose de manutenção de Rapamune® (sirolimo), os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sanguínea. **Pacientes de alto risco imunológico; Terapia com Rapamune® (sirolimo) em Associação:** Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado em associação a tacrolimo e corticosteróides ou ciclosporina e corticosteróides no primeiro ano - após o transplante em pacientes de alto risco imunológico (definidos como receptores de transplante negros e/ou receptores de retransplante renal que perderam um alóenteo anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alto painel de anticorpos reativos [PRA; nível máximo de PRA-80%]). Para pacientes que recebem Rapamune® (sirolimo) com tacrolimo, a terapia com Rapamune® (sirolimo) deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 10 mg nos dias 1 e 2 após o transplante. Com início no dia 3, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/ml. Para pacientes que recebem Rapamune® (sirolimo) com ciclosporina, a terapia com Rapamune® (sirolimo) deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 15 mg no dia 1 após o transplante. Com início no dia 2, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/ml. A dose inicial do tacrolimo deve ser de até 0,2 mg/kg/dia, administrada em doses divididas, e a dose deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas no sangue total de 10-15 ng/ml até a semana 2, 5-10 ng/ml, da semana 2 à semana 6 e 3-5 ng/ml, da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada na dose de no mínimo 5 mg/dia. A dose inicial da ciclosporina deve ser de até 7 mg/kg/dia em doses divididas e a dose deve ser subsequentemente ajustada para atingir as concentrações mínimas no sangue total de 200-300 ng/ml, até a semana 2, 150-200 ng/ml, da semana 7 à semana 26 e 100-150 ng/ml, da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada em dose de no mínimo 5 mg/dia. Pode-se utilizar terapia de indução com anticorpos. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados em proporção simples: nova dose de Rapamune® (sirolimo) = dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Deve-se considerar uma dose de ataque além da nova dose de manutenção quando for necessário aumentar de modo considerável as concentrações mínimas de sirolimo: dose de ataque de Rapamune® (sirolimo) = 3 x (nova dose de manutenção - dose atual de manutenção). **Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a administração da ciclosporina solução oral e/ou cápsulas. Uso Pediátrico:** Ainda não se estabeleceu a segurança e a eficácia do Rapamune® (sirolimo) em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos. A segurança e a eficácia do Rapamune® (sirolimo) solução oral e drágeas foram estudadas em crianças com 13 anos ou mais consideradas como de risco imunológico baixo a moderado. **Uso em Idosos:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos. **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Recomenda-se redução da dose de manutenção do sirolimo em aproximadamente um terço da dose. Não é necessário modificar a dose de ataque do sirolimo. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. **Monitorização da Concentração Sanguínea:** Na maioria dos pacientes não é necessário a monitorização de rotina dos níveis terapêuticos do medicamento. Os níveis sanguíneos do sirolimo devem ser monitorizados em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína P, se a dose da ciclosporina foi reduzida consideravelmente ou descontinuada. Recomenda-se que pacientes que estão passando de Rapamune® (sirolimo) solução oral para drágeas, na base de mg por mg, tenham a concentração de sirolimo sanguíneo em 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação a fim de confirmar que a concentração esteja dentro da faixa recomendada. **Orientações para Diluição e Administração do Rapamune® (sirolimo) Solução Oral:** O sirolimo deve ser diluído apenas em água ou suco de laranja, somente em copos de plástico ou vidro. Não usar suco de pomelo (grapefruit) ou qualquer outro líquido para diluir o sirolimo. **A persistem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Venda sob prescrição médica - Registro MS-1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação - Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Para informações completas, consultar a bula do produto. RFM0807C0521.**

- **myfortic**TM mantém a eficácia pós-transplante no longo prazo⁴
- **myfortic**TM apresenta eficácia e segurança comparáveis ao MMF¹
- A conversão para **myfortic**TM 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: myforticTM 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^{1,73 m²}), devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência muito limitada em crianças. **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil, 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 ativa séria do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipoxantina - gairina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar myforticTM. Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de depressão da medula óssea. Devem ser realizadas contagens de sangue total regularmente, para monitoramento de neutropenia. Risco aumentado de malformação congênita se usado durante a gravidez. Deve ser usada contracepção efetiva. A terapia de myforticTM não deve ser iniciada até que seja obtido um teste negativo para gravidez. myforticTM 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 colestiramina 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 azatioprina visto que a administração concomitante com myforticTM não foi estudada. A concentração sistêmica de myforticTM 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 myforticTM em combinação com ciclosporina para micromemulsão 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, dispneia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, fadiga, piroxia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. Incomuns: infecção do ferimento, sepse, osteomielite, linfocela, linfopenia, neutropenia, linfadenopatia, tremores, insônia, congestão pulmonar, sibilância, sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, halitose, ileo, oscilofagia, úlcera péptica, sub-ileo, descoloração da língua, hemorragia gastrintestina, 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, sorbhos 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 gastrintestina, úlceras gástricas, úlceras duodenais, ileo, infecções sérias, neutropenia, pancreatite, náusea, vômito, fadiga, piroxia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. **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: MyforticTM. 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, Tarrioner 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, Mälgren S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli P. 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 à classe médica.**