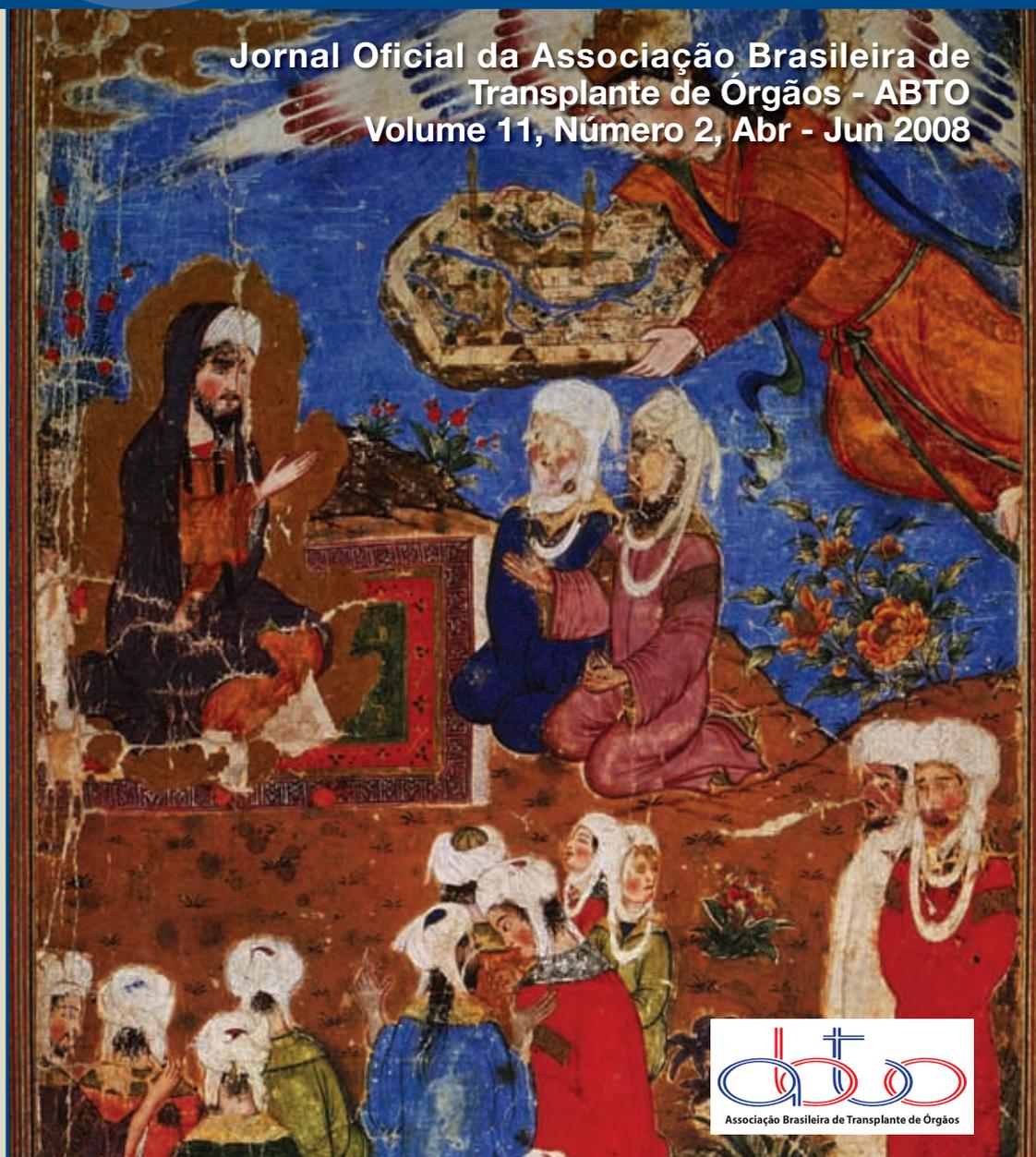


Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 11, Número 2, Abr - Jun 2008



APRESENTAÇÃO DE PROGRAF® XL

O NOVO PROGRAF® UMA VEZ AO DIA



Nenhuma razão para
pensar duas vezes



PROGRAF® XL
(tacrolimo cápsula de liberação prolongada)

Contraindicações: é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento
Interações medicamentosas: Deve-se tomar cuidado ao administrar Prograf® com medicamentos que podem estar relacionados com disfunções renais.

Prograf® XL cápsulas de liberação prolongada (tacrolimo) 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 sofreram transplantes alógenos de fígado e rins, 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: 7-16 ng/mL, mês 4 - 12: 5-15 ng/mL. **Adultos - Transplante hepático:** 0,10 - 0,15 mg/kg/dia, mês 1 - 12: 5-20 ng/mL. **Crianças - Transplante hepático:** 0,15 - 0,20 mg/kg/dia, mês 1 - 12: 5-20 ng/mL. Para a conversão de pacientes estáveis, 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 às vezes anteriores à conversão. **Transplantes Hepáticos - dose inicial de Prograf® XL** não deve ser administrada antes de 8 horas depois do transplante. Dose oral inicial recomendada de Prograf® XL cápsulas é de 0,10-0,15 mg/kg/dia administrado uma vez ao dia pela manhã. **Transplantes Renais:** A dose oral inicial recomendada de Prograf® XL 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 ajustada 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 preexistente 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 depuração reduzida e a meia-vida prolongada, os pacientes com insuficiência hepática grave (Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses menores de Prograf® XL. É obrigatório monitorar as concentrações de tacrolimo 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 iniciada em até 48 horas ou mais em pacientes com alguma pós-operatória. **Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro:** Prograf® XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. Prograf® XL ou ciclosporina devem ser descontinuados 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 (1,1 mg/mg) para obter as concentrações adequadas de tacrolimo no sangue. **Contraindicações:** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo 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 tacrolimo tem sido associado a hiperglicemia, diabetes mellitus pós-transplante e aparecimento de intolerância a glicose, definida como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, uso de insulina ≥ 30 dias ou uso de hipoglicemiantes oral. Prograf® XL pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente em doses elevadas. Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Hipertensão leve a grave foi relatada. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com Prograf® XL. Neurotoxicidade, incluindo tremores, 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. Coma e delírios foram associados com elevada concentração plasmática de tacrolimo. Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo Prograf® XL tiveram um risco aumentado de desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado à intensidade e duração da imunossupressão ao invés de estar relacionado à utilização de algum agente específico. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos, sendo que o risco é maior em crianças mais novas que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber Prograf® após um longo período de terapia de imunossupressão. **PRECAUÇÕES: Gerais:** hipertensão. **Pacientes com Disfunção Renal e Hepática:** devem ser utilizadas doses menores. **Hipertrofia do miocárdio:** se a hipertrofia do miocárdio for diagnosticada, a redução da dose ou a descontinuação do uso de tacrolimo devem ser consideradas. **Gravidez e Lactação: Categoria C.** Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O tacrolimo é transferido através da placenta. O uso de tacrolimo durante a gravidez foi associado com hipopotassemia neonatal e disfunção renal. Prograf® XL deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto, a amamentação deve ser evitada. **Pacientes pediátricos:** para receptores de transplante renal a experiência é limitada. Para receptores de transplante hepático foram observados casos bem sucedidos. **Interações Medicamentosas.** Deve-se tomar cuidado ao administrar Prograf® com medicamentos que podem estar relacionados com disfunções renais. **Fármacos que podem alterar as concentrações de tacrolimo: Fármacos que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue:** Bloqueadores de canal de cálcio (diltazem, nicardipina, nifedipina, verapamil), Antibióticos macrolídeos (clarithromicina, eritromicina, troleandomicina), Agentes antifúngicos (clotrimazol, fluconazol, itraconazol, rebunazonol, voriconazol), Agentes gastrinéuticos (psoprida, metilopramida), Outros fármacos (brumocriptina, clarfenidol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etnilestradiol, metiprednisolona, omeprazol, inibidores de protease, nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio). **Fármacos que podem diminuir a concentração de tacrolimo no sangue:** Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina), Antimicrobianos (rifabutina, casopungina, rifampicina), Fibróticos (Ena de São João). Outros drogas (tacrolimo). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. neflavir, ritonavir) são administrados concomitantemente com tacrolimo. O tacrolimo pode alterar a farmacocinética de outros medicamentos, como a fenitoina. Suco de "GRAPE FRUIT" (POMELO) afeta o metabolismo mediado por CYP3A e deve ser evitado. **Outras Interações Medicamentosas:** o uso de vacinas vivas deve ser evitado. **Rações Adversas: Transplantes Hepáticos: Prograf® XL** por um ano: hipertensão, diarreia, insuficiência renal, hiperglicemia, anemia, ascite, insônia, cefaleia, tremor, edema pleural, lombalgia, diabetes mellitus insulino dependente, leucopenia, dor abdominal e náuseas. **Transplante renal:** pacientes de novo tratados com Prograf® XL + MMF: transtornos gastrintestinais (diarreia, náusea, constipação, vômito e dispepsia), lesão, anorexia e complicações do procedimento (Dor pós-procedimento e Complicações no local de incisão), transtorno metabólico e nutricional (hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipocalcemia), infecção do trato urinário, transtornos gerais e cognitivos no local de administração (edema periorbital e fadiga), transtorno do sistema nervoso (tremor e cefaleia), aumento da creatinina sanguínea, transtornos do sistema hematológico e linfático (anemia e leucopenia), transtornos vasculares (hipertensão), lombalgia e insônia. **SUPERDOSE:** A experiência disponível com superdoses é limitada. Superdoses agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Tacrolimo não é dializável, não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. Em geral, medidas de suporte e tratamentos de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdoses. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Janssen-Cilag Farmacêutica.** Reg. MS. 1.126.3347. **Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. INFCO 0800.7013017 - www.janssencilag.com.br. Marca de Estrelas Pharma Inc. Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. Cód. J069RDC6**

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.11, n.2, p. 891-895, abr/jun 2008

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
David Saitovitch - RS
Elcio Hideo Sato - SP
Érika Bevilaqua Rangel - SP
Euler Pace Lasmar - MG
Huda Noujaim - SP
Ilka de Fátima S. Ferreira Boin - SP
João Eduardo Nicoluzzi - PR
Jorge Milton Neumann - RS

Julio Cesar Wiederkehr - PR
Karina Dal Sasso Mendes - SP
Katherine A. Teixeira de Carvalho - PR
Marcelo Moura Linhares - SP
Marilda Mazzali - SP
Niels Olsen S. Camara - SP
Paulo M. Pêgo Fernandes - SP
Paulo Massarollo - SP
Rafael Fábio Maciel - PE
Renato Ferreira da Silva - BA
Roberto Ceratti Manfro - RS
Tércio Genzini - SP
Valquiria Bueno - SP

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

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

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

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

Diretorias Anteriores

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

1995/1996 - Presidente - Elias David-Neto
1997/1998 - Presidente - Valter Duro Garcia
1999/2001 - Presidente - Henry de Holanda Campos
2002/2003 - Presidente - José Osmar Medina Pestana
2004/2005 - Presidente - Walter Antonio Pereira
2006/2007 - Presidente - Maria Cristina Ribeiro de Castro

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.11, n.2, p. 891-895, abr/jun 2008

Diretoria (Biênio 2008 - 2009)

Presidente	Valter Duro Garcia - RS
Vice-Presidente	Ben-Hur Ferraz-Neto - SP
Secretário	Irene de Lourdes Noronha - SP
2º Secretário	Henry de Holanda Campos - CE
Tesoureiro	Lucio Filgueiras Pacheco Moreira - RJ
2º Tesoureiro	Euler Pace Lasmar - MG

Conselho Consultivo	Walter Antonio Pereira - MG (Presidente)
	Maria Cristina Ribeiro de Castro - SP (Secretário)
	José Osmar Medina Pestana - SP
	Deise De Boni Monteiro de Carvalho - RJ
	Elias David-Neto - SP
	Jorge Milton Neumann - RS

Redação e Administração

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

Secretária

Sueli Benko

Capa

Miradj-name, An angel gives Mohammed, while he s talking with studends, the model of a town

Tiragem

2200 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. 1407 - Jardim Paulista • CEP 01026-001 - São Paulo - SP

Fone: (11) 3888 2222 • e-mail: ladoalado@ladoalado.com.br

Impressão e Acabamento

Companygraf Produções Gráficas e Editora Ltda

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	895
ARTIGOS ORIGINAIS	
Avaliação fisioterapêutica de pacientes em lista de transplante pulmonar	896
<i>Vanessa Pereira de Lima; Luciana Shimizu Takara; Alexandre Xavier</i>	
Infecções no pós-transplante hepático na unidade de transplante hepático do Hospital Santa Isabel	900
<i>Marcelo Scheidemantel Nogara, Ernani Tiaraju de Santa Helena, Cinthia Consolin Vieira, Lissandra Melati da Silva</i>	
Dificuldades na implantação da equipe de técnicos em banco de olhos em hospital universitário	904
<i>Débora Cristina Gabriel, Elcio Hideo Sato</i>	
Avaliação morfofuncional de transplante autólogo de ovários íntegros e fatiados	910
<i>Andy Petroianu, Luiz Ronaldo Alberti, Leonardo de Souza Vasconcellos</i>	
Impacto em longo prazo da infecção do vírus da hepatite c em pacientes submetidos a transplante renal	915
<i>Euler Pace Lasmar, Marcus Faria Lasmar, Leonardo Faria Lasmar, Adalberto Fernandes Nogueira, Marina Ribeiro de Oliveira Santos, Luiz Flávio Couto Giordano, Heloisa Reniers Vianna, Juliene Borges Fujji</i>	
ARTIGOS DE REVISÃO	
Mica: uma molécula secundária de histocompatibilidade com papel na rejeição e na imunotolerância	919
<i>Tatiana Michelin, Cristiane Sandri, Regina Schroeder, Jorge Neumann</i>	
Análise da Era Clínica do Transplante Intestinal e Multivisceral	925
<i>Andre Ibrahim David, Fernando Levino, Rogério Carballo Afonso, Ben-Hur Ferraz-Neto</i>	
Normas de Publicação	931

EDITORIAL**O caleidoscópio multidisciplinar do transplante**

Este número do *Jornal Brasileiro de Transplantes* é bem demonstrativo da natureza multidisciplinar do transplante e, à semelhança de um caleidoscópio, revela, em sete artigos, belas imagens da produção científica da comunidade transplantadora brasileira.

No primeiro artigo, discute-se a importância da avaliação fisioterapêutica para os candidatos ao transplante pulmonar. No segundo, aborda-se a questão das infecções no pós-transplante hepático a partir da experiência de um centro de Blumenau. O terceiro artigo tem como foco a complexidade da organização de equipes de banco de olhos, o que pode constituir séria limitação ao avanço do transplante de córneas. O transplante autólogo experimental de ovários íntegros e fatiados é o tema

do quarto artigo, sendo o artigo seguinte dedicado ao impacto da hepatite pelo vírus C na sobrevida de receptores de transplante renal.

Os dois últimos artigos foram dedicados a duas completas e atuais revisões de literatura, a importância das moléculas MICA no transplante de órgãos e o possível papel dos anticorpos anti-MICA na rejeição, e a evolução do transplante intestinal, área em que se registram notáveis avanços e indicação clínica crescente.

Expressiva tradução do crescimento científico, em nosso país, das muitas disciplinas e áreas de estudo, de cuja mescla resulta o transplante de órgãos e tecidos, este número do JBT representa valiosa contribuição à nossa produção científica.

Henry de Holanda Campos
Editor convidado

AVALIAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA DE PACIENTES EM LISTA DE TRANSPLANTE PULMONAR

PHYSIOTHERAPIC ASSESSMENT OF PATIENTS ON WAITING LIST FOR LUNG TRANSPLANTATION

Vanessa Pereira de Lima; Luciana Shimizu Takara; Alexandre Xavier.

RESUMO

O transplante pulmonar é uma opção de tratamento para pacientes com doença pulmonar avançada. Os avanços da medicina, o advento de novas técnicas operatórias e de imunossuppressores e o aprimoramento no manuseio dos pacientes, tanto no período pré quanto pós-transplante, proporcionaram melhora nos resultados obtidos. **Objetivo:** Traçar o perfil dos pacientes candidatos a transplante de pulmão, encaminhados para reabilitação pulmonar pré-operatória ao ambulatório de Fisioterapia em Cirurgia Torácica. **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado no período de maio/2006 a abril/2008, com coleta das seguintes variáveis descritas na ficha de avaliação fisioterapêutica: dados antropométricos, prova de função pulmonar, pressões respiratórias máximas e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6'). **Resultados:** participaram do estudo sete pacientes com média de idade de $41,71 \pm 9,81$ anos, sendo quatro com doença pulmonar fibrosante, um com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), um com deficiência de alfa-1-antitripsina e um com histiocitose X. Todos os pacientes, com exceção do portador de DPOC, apresentaram redução da força muscular respiratória com média de pressões inspiratória e expiratória máximas de $56,42 \pm 33,87$ cmH₂O e $76,42 \pm 18,86$ cmH₂O, respectivamente. Todos os pacientes caminharam menos do que o previsto no TC6', principalmente aqueles com doença pulmonar fibrosante. **Conclusão:** A população mais freqüentemente encaminhada para avaliação pré-operatória foram portadores de doença pulmonar fibrosante. Os pacientes apresentaram redução da força muscular respiratória e da capacidade de exercício, sugerindo que a fisioterapia poderia atuar favoravelmente no período pré-operatório.

Descritores: Transplante de pulmão; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Fibrose Pulmonar; Fisioterapia.

INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão é uma opção de tratamento para pacientes com pneumopatia avançada.^{1,2} Os objetivos do procedimento incluem: melhorar a capacidade de exercício, promover incrementos na qualidade de vida, restaurar a função pulmonar e prolongar a vida.³

O sucesso do procedimento pode ser limitado por diversos fatores, como por exemplo: existência de doadores disponíveis, métodos de preservação do órgão que não permitem tempo prolongado entre a captação e o implante, alta vulnerabilidade dos receptores às infecções pulmonares e disfunção aguda ou crônica do enxerto.²

Por ser um procedimento altamente complexo, o transplante de pulmão requer uma equipe multiprofissional especializada e preparada, na qual o fisioterapeuta é um dos integrantes. O fisioterapeuta auxilia na detecção precoce de complicações, pois permanece em contato freqüente com o enfermo; participa da educação do paciente e familiares e da reabilitação pulmonar (RP), no período pré e pós-operatório.⁴

Segundo a *American Thoracic Society* (1999), a reabilitação pulmonar é um programa multidisciplinar de cuidados a portadores de alteração respiratória crônica, individualmente delineado para otimizar as performances física e social e a autonomia do paciente. Programas bem direcionados podem resultar também em melhora

Instituição:

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Cirurgia Torácica

Correspondência:

Vanessa Pereira de Lima

Caixa postal 01 – Centro – Diamantina / MG – CEP 39100-000 – Brasil

Tel.: (38) 3531 2629

E-mails: vanli@terra.com.br ou vanessa.lima@ufvjm.edu.br

Recebido em: 24.03.2008

Aceito em: 25.05.2008

da realização de atividades da vida diária, diminuição dos sintomas respiratórios e melhora na qualidade de vida.⁵

Tradicionalmente, a RP é aplicada em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); contudo, o programa pode ser benéfico em outras condições pulmonares, por proporcionar diminuição de morbidades secundárias.⁵ Para pacientes em lista de transplante pulmonar, a RP possui como objetivos promover incrementos na condição física e emocional e, conseqüentemente, melhorar os resultados no período pós-operatório bem como no pré-operatório enquanto aguarda a cirurgia.^{3,4,6}

Em nosso serviço, os pacientes que entram em lista de espera para transplante pulmonar são encaminhados ao ambulatório de Fisioterapia em Cirurgia Torácica da Escola Paulista de Medicina (EPM)/Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), para avaliação fisioterapêutica e reabilitação pulmonar. Após a avaliação inicial, os pacientes recebem apostila ilustrada e legendada, contendo orientações quanto à realização de exercícios de alongamento, fortalecimento e técnicas de conservação de energia. Estes exercícios devem ser realizados no domicílio do paciente uma vez ao dia, com frequência de cinco a seis vezes por semana. Semanalmente os pacientes são acompanhados no ambulatório de Fisioterapia para incrementos de carga e esclarecimento de dúvidas. A cada trimestre os pacientes são submetidos a uma reavaliação fisioterápica.

Neste contexto, o objetivo do estudo foi analisar o perfil dos pacientes encaminhados para reabilitação pulmonar no ambulatório de Fisioterapia em Cirurgia Torácica no momento em que entram na lista de transplante pulmonar. O conhecimento do perfil permitirá delinear o tratamento mais adequado para os pacientes que aguardam a cirurgia.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com coleta das seguintes variáveis da ficha de avaliação fisioterapêutica dos pacientes: índice de massa corpórea (IMC), prova de função pulmonar (PFP), pressões inspiratória e expiratória máximas (PImáx e PE máx) e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6').

Sujeitos:

Foram incluídos no estudo todos os pacientes candidatos a transplante de pulmão unilateral ou bilateral encaminhados ao ambulatório de Fisioterapia em Cirurgia Torácica da EPM/Unifesp no Hospital São Paulo, no período de maio 2006 a abril/2008.

Pressões Respiratórias Máximas:

A pressão inspiratória máxima (PImáx) e a pressão expiratória máxima (PE máx) foram obtidas a partir da capacidade residual funcional (CRF) com manovacuômetro marca MTR®. O fisioterapeuta instruiu adequadamente o paciente em relação ao teste e fornecia comandos verbais em cada uma das manobras.

As pressões respiratórias eram mantidas por pelo menos dois segundos, de forma que a máxima pressão sustentada durante um segundo foi a registrada. Os pacientes realizavam de três a cinco manobras reproduzíveis com variabilidade menor do que 20% entre as medidas.

Os maiores valores obtidos por cada voluntário foram

comparados aos seus respectivos valores previstos para a população brasileira, de acordo com as equações de predição propostas por Neder et al (1999):⁷

Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6'):

O teste foi realizado em uma pista plana com 20 metros de comprimento; o paciente foi orientado a andar na máxima velocidade que pudesse atingir para percorrer a maior distância possível em seis minutos, sem correr ou trotar. Foram utilizadas frases padronizadas de incentivo a cada minuto: "O senhor(a) está indo muito bem, continue assim". Os critérios de interrupção do teste foram seguidos de acordo com as normas da ATS (2002).⁸

Os parâmetros aferidos antes do início do teste e na recuperação foram: frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação periférica de oxigênio (SpO2) através de oxímetro de pulso (Dixtal®) e da percepção da intensidade de dispnéia e de fadiga nos membros inferiores pela escala de Borg. Foi registrada a distância percorrida em metros durante o período.

Em pacientes que já faziam uso de oxigênio domiciliar, o teste foi realizado com oxigênio com fluxo suficiente para manter uma SpO2 maior do que 90%.

Os valores da distância percorrida obtidos por cada paciente foram comparados com os previstos para os indivíduos normais, de acordo com as equações de predição propostas por Enright e Sherril (1998):⁹

Prova de Função Pulmonar (PFP)¹⁰:

Neste estudo, as PFP foram feitas na disciplina de Pneumologia do Hospital São Paulo pelo técnico responsável. Os testes foram feitos pelo MedGraphics Elite/DL da Medical Graphics Corporation (MN, US).

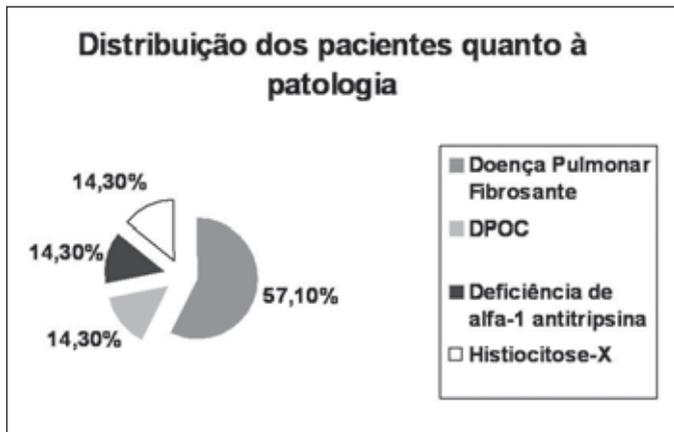
RESULTADOS

No período de maio 2006 a abril/2008, foram encaminhados ao ambulatório de Fisioterapia sete pacientes em lista para transplante pulmonar, sendo quatro homens e três mulheres com média de idade de $41,71 \pm 9,81$ anos.

A patologia mais frequentemente encontrada foi a doença pulmonar fibrosante presente em quatro pacientes, além de um indivíduo portador de DPOC, um com deficiência de alfa-1-antitripsina e um com histiocitose X (Figura 1). Destes sete pacientes, dois foram posteriormente submetidos a transplante pulmonar unilateral, um veio a óbito, enquanto que os demais continuaram com a reabilitação até o momento da conclusão do estudo.

As características antropométricas, sexo, idade, patologia e resultados da prova de função pulmonar de cada paciente são apresentados na Tabela 1.

Com relação à força muscular respiratória, verificou-se que a média da PImáx foi de $56,42 \pm 33,87$ cmH₂O, enquanto que a PE máx foi de $76,42 \pm 18,86$ cmH₂O. Verificou-se que apenas um paciente apresentou uma PImáx superior à prevista, enquanto que os demais

Figura 1: Distribuição dos pacientes quanto à patologia.**Tabela 1.** Características antropométricas, sexo, idade, patologia e resultados da prova de função pulmonar de cada paciente

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Patologia	DPF	DPF	DPF	DPF	DPOC	DAA	H
Sexo	F	F	M	M	M	F	M
Idade (anos)	39	51	53	28	49	41	31
Peso (kg)	88	62	54	88	81	42	109
Altura (m)	1,57	1,59	1,59	1,86	1,73	1,48	1,79
IMC (kg/m ²)	35,77	24,6	21,42	25,50	27,09	19,17	34,06
CVF (L)	2,35	1,37	1,62	2,14	2,05	1,3	3,32
CVF (%pred)	74	45,8	45	37	48	47,12	62,95
VEF1 (L)	1,91	1,13	1,36	1,57	0,48	0,46	2,46
VEF1 (%pred)	71	45,4	47	32	14	19,56	55,17
VEF1/CVF	81	82,1	84	73	23	35,38	73,85

IMC: índice de massa corpórea; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume expirado no primeiro segundo; DPF (doença pulmonar fibrosante); DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica); DAA (deficiência de alfa-1 antitripsina); H (histiocitose-X).

indivíduos possuíam redução tanto da PImáx quanto da PEmáx prevista de acordo com o sexo e a idade (Tabela 2).

As distâncias percorridas no TC6' obtidas foram inferiores às previstas, de acordo com sexo, altura, idade e peso (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A reabilitação pulmonar pré-operatória tem os objetivos de promover incrementos na qualidade de vida e melhorar a limitação ao exercício dos pacientes. O conhecimento do perfil dos candidatos ao transplante pulmonar permite desta forma delinear a terapêutica mais adequada durante a fase pré-operatória.

Neste estudo, verificou-se que todos os candidatos a transplante de pulmão exceto o portador de DPOC apresentaram redução das pressões respiratórias máximas (PImáx e PEmáx). Pacientes com fibrose pulmonar ou enfisema respiram com volume pulmonar

Tabela 2. Valores de PImáx, PEmáx, PImáx e PEmáx prevista e porcentagem do previsto para cada paciente de acordo com o sexo e a idade. Valores da distância percorrida por cada paciente e distância prevista para indivíduos normais no teste de caminhada de seis minutos.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	Média	DP
PImáx	25	70	35	40	125	40	60	56,42	33,87
PImáx.P	91,2	85,4	112,9	132,9	116,1	90,31	130,5	108,4	19,6
% previsto	27,3	81,9	31	30,0	107,6	44,2	45,9		
PEmáx	50	60	75	100	100	70	80	76,4	18,8
PEmáx.P	91,8	84,4	122,3	142,6	125,6	90,5	140,1	113,9	24,5
% previsto	54,4	71,0	61,2	70,0	79,6	77,2	57,0		
TC6'	60	96	330	161	400,2	436,2	315	256,9	150,1
TC6' prevista	571,3	565,7	522,4	590,4	599,9	646,2	643,0	591,3	43,9

PImáx: pressão inspiratória máxima; PImáx P: pressão inspiratória máxima prevista; PEmáx: pressão expiratória máxima; PEmáx P: pressão expiratória máxima prevista; TC6': Distância percorrida em metros no teste de caminhada de 6 minutos, DP :desvio padrão; % : porcentagem.

anormal, o que altera o comprimento dos músculos respiratórios e, portanto, sua capacidade de trabalho.¹¹

Os valores de força muscular respiratória (FMR) obtidos do portador de DPOC não estão de acordo com os dados da literatura, que sugerem que esses indivíduos apresentam fraqueza muscular tanto respiratória quanto periférica. Diversos fatores poderiam contribuir para a fraqueza, tais como: hipoxemia, hipercapnia, tratamento com corticoesteróides, má nutrição e hiperinsuflação pulmonar.^{12,13,14}

Com relação ao TC6', esse é um teste simples e prático, que permite acessar a capacidade submáxima de exercício. No presente estudo, ela se mostrou reduzida em todos os sujeitos, já que a distância percorrida foi menor que a prevista, principalmente nos portadores de doença pulmonar fibrosante. Inúmeros fatores podem limitar a capacidade de exercício de pacientes que esperam transplante pulmonar, incluindo: má ventilação pulmonar, transtornos vasculares, cardíacos, além de diminuição da capacidade oxidativa da musculatura periférica.¹⁵

Especificamente na fibrose pulmonar idiopática (FPI), a distância percorrida no TC6' é um forte preditor independente de mortalidade em pacientes listados para transplante pulmonar, sendo que uma distância menor do que 207 metros representa risco de morte elevado em seis meses.¹⁶

Por outro lado, verificou-se que em portadores de DPOC não existe correlação entre a sobrevida e a distância no TC6' ou pressões respiratórias máximas. Solanes e colaboradores sugerem que o melhor preditor de sobrevida para esses pacientes seria a capacidade de exercício máximo avaliada por meio de prova de esforço máximo.¹⁷

Em nosso serviço, os pacientes realizam a PFP periodicamente, com o objetivo de verificar a evolução clínica da doença, não tendo valor na avaliação do programa de reabilitação semi-supervisionada utilizado. Estudos verificaram que diferentes programas de reabilitação não proporcionam melhora das variáveis espirométricas em portadores de DPOC, sugerindo que os benefícios alcançados não sejam decorrentes da alteração do nível de obstrução das vias aéreas, mas da melhora de distúrbios secundários da doença.^{18,19}

Reed e colaboradores verificaram que a PFP de pacientes com doença pulmonar intersticial que morreram na fila do transplante foi semelhante à dos pacientes submetidos ao transplante, não sendo o teste capaz de prever pacientes que apresentam rápido declínio e que morrem na lista de espera.²⁰

CONCLUSÃO

A população mais frequentemente encaminhada para avaliação pré-operatória no ambulatório de Fisioterapia foram portadores de doença pulmonar fibrosante. Tendo em vista os resultados obtidos, a reabilitação pulmonar pode ser uma ferramenta para manter ou

melhorar a condição física dos pacientes listados para transplante pulmonar, já que estes apresentam limitação ao exercício e redução da FMR importante.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao querido mestre Prof Dr Vicente Forte (*in memoriam*), pelo aprendizado e incentivo constante ao transplante, a toda equipe de Transplante Pulmonar da EPM/UNIFESP pela vivência real de equipe multidisciplinar e, principalmente, aos pacientes, que assim como todos nós, acreditam no Transplante Pulmonar.

ABSTRACT

Pulmonary transplantation is an option of treatment for patients with advanced pulmonary disease. Advancements of medicine, new operative techniques and immunosuppressant drugs, and a major care for patients on the waiting lung transplantation list and those who underwent by a surgery could improve the results of such kind of treatment. **Purpose:** To verify the profile of the lung transplantation candidates who were submitted to pulmonary rehabilitation on the Physiotherapy ambulatory of Thoracic Surgery. **Methods:** A retrospective study performed from May/2006 to April/2008. The following data were collected from physiotherapeutic assessment: anthropometric data, pulmonary function, maximal respiratory pressures and distance performed in a six-minute walking test (6MWT). **Results:** 7 patients with mean age of $41,71 \pm 9,81$ years participated in the study: 4 patients presented pulmonary fibrosis, 1 presented chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 1 with alpha-1-antitrypsin deficiency and 1 histiocytosis X. All patients except the individual presenting COPD had a decrease in the respiratory muscle strength. The mean maximal inspiratory pressure was $56,42 \pm 33,87$ cmH₂O, and the mean maximal expiratory pressure was $76,42 \pm 18,86$ cmH₂O. All patients walked less than expected on the 6MWT, mainly those who showed pulmonary fibrosis. **Conclusion:** Subjects presented a decrease of the respiratory muscle strength and in the ability to perform exercises, suggesting that physiotherapy might help lung transplantation candidates.

Keywords: Lung Transplantation; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Pulmonary Fibrosis, Physiotherapy.

REFERÊNCIAS

- Ricotti S, Vitulo P, Petrucci L, et al. Determinants of quality of life after lung transplant: an Italian collaborative study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 65(1):5-12.
- Wilkes DS, Egan TM, Reynolds HY. Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:944-55.
- Kesten S. Pulmonary rehabilitation and surgery for end-stage lung disease. *Clin Chest Med* 1997;18(2):173-81.
- Guzmán ET. Rol del Kinesiólogo en el Transplante Pulmonar. *Rev Chil Med Intensiv* 2001;16(3):184-9.
- American Thoracic Society. Pulmonary Rehabilitation. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:1666-82.
- Manzetti JD, Hoffman LA, Sereika SM, et al. Exercise, education, and quality of life in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:297-305.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Br J Med Biol Res* 1999;32:719-27.
- American Thoracic Society. ATS Statement: guideline for the six-minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;166:111-7.
- Enright P, Sherril DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Crit Care Med* 1998;158:1384-7.
- Costa D, Jamami M. Bases fundamentais da espirometria. *Rev Bras Fisioter* 2001;5(2):95-102.
- Ratnovsky A, Elad D, Izbicki G, et al. Mechanics of respiratory muscle in single-lung transplant recipients. *Respiration* 2006;73:642-50.
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:11-6.
- Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, et al. Oxygen consumption of the respiratory muscle in normal and malnourished patients with COPD. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:385-91.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes too exercise limitation in COPD. *Am J Crit Care Med* 1996;153:976-80.
- Marthur S, Reid WD, Levy RD. Exercise limitation in recipients of lung transplantation. *Phys Ther* 2004;84:1178-87.
- Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 2006;174:659-64.
- Solanes I, Casan P, Sangenis M, et al. Factores de riesgo de mortalidad em la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007;43(8):445-9.
- Kunikoshita LN, Silva YP, Silva TLP, et al. Efeitos de três programas de fisioterapia respiratória (PFR) em portadores de DPOC. *Rev Bras Fisioter* 2006;10(4):449-55.
- Rodrigues SL, Viegas CAA, Lima T. Efetividade da reabilitação pulmonar como tratamento coadjuvante da doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumologia* 2002;28(2):65-70.
- Reed A, Snell GI, McLean C, et al. Outcomes of patients with interstitial lung disease referred for lung transplant assesment. *Intern Med J* 2006; (36):423-30.

INFECÇÕES NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO NA UNIDADE DE TRANSPLANTE HEPÁTICO DO HOSPITAL SANTA ISABEL

Infections in postoperative liver transplant of the Hospital Saint Isabel

Marcelo Scheidemantel Nogara, Ernani Tiaraju de Santa Helena, Cinthia Consolin Vieira, Lissandra Melati da Silva

RESUMO

O transplante hepático pode ser considerado, sob o ponto de vista cirúrgico, uma das maiores intervenções já realizadas até hoje e tem como principais indicações a falência hepática aguda ou crônica por hepatite C ou B, ou cirrose alcoólica. **Objetivos:** Apresentar a incidência e distribuição topográfica das infecções hospitalares na Unidade de Transplante Hepático do Hospital Santa Isabel de Blumenau, no período de agosto/2002 a agosto/2006. Metodologia: Estudo coorte realizado através de análise retrospectiva dos prontuários de pacientes admitidos para transplante hepático até primeiro mês de pós-operatório, utilizando os critérios diagnósticos do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos para as infecções encontradas. **Resultados:** Das 106 infecções diagnosticadas em 49 pacientes, os sítios de infecção mais frequentes foram: infecções de vias aéreas inferiores (31%) e infecções do sítio cirúrgico (23%). *Staphylococcus aureus* foi isolado em 26,5%, principalmente nas infecções de local cirúrgico e nas bacteremias. A principal etiologia de pneumonia foi a *Klebsiella pneumoniae*. **Conclusão:** A incidência de infecção hospitalar foi de 61,25%, sendo topografias mais comuns sítio cirúrgico e vias aéreas inferiores e o agente mais incidente foi o *Staphylococcus aureus*.

Descritores: Infecção, Período Pós-Operatório, Transplante Hepático.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado modificou a história natural de diversas doenças hepáticas e deve ser atualmente considerado uma realidade, tendo como principais indicações a falência hepática aguda ou crônica que ocorre principalmente por hepatite C ou B, ou cirrose alcoólica. O primeiro transplante de fígado foi realizado com sucesso, em seres humanos, em 1963, por Thomas Starzl, em Denver, no Colorado. Desde então ocorreu um importante desenvolvimento na escolha e preservação dos órgãos doados, no refinamento da técnica cirúrgica, nos cuidados intra e pós-operatórios e nas medidas de imunossupressão visando o controle da rejeição.¹⁻⁷

Desde o primeiro transplante hepático ortotópico realizado por Starzl, as infecções, nas suas mais variadas formas e etiologias, permanecem como uma constante e importante ameaça aos doentes candidatos ou já submetidos a esse tipo de tratamento. Embora a taxa de mortalidade relacionada às infecções dos pacientes pós-transplante hepático tenha diminuído substancialmente, a incidência de infecção após esse procedimento permanece elevada, sendo a principal causa de morte, principalmente no primeiro mês após a operação.¹⁻⁷

METODOLOGIA

Pesquisa quantitativa, epidemiológica, aplicada, classificada como coorte.⁸

Instituição:

Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário São José / Hospital Mater Dei – Belo Horizonte / MG

Correspondência:

Euler Pace Lasmar

Rua Newtown, 89 – Belo Horizonte / MG – CEP: 30360-200 – Brasil

Tel.: (31) 3297 8848

E-mail: lasmar@superig.com.br

Recebido em: 16.06.2008

Aceito em: 02.07.2008

Para composição da amostra, foram analisados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes submetidos ao transplante hepático na Unidade de Transplante Hepático e suas complicações, no Hospital Santa Isabel, na cidade de Blumenau-SC, no período de agosto/2002 a agosto/2006. Todos os pacientes transplantados nesse período foram incluídos na pesquisa. Como critérios de exclusão, perda da amostra quando os pacientes eram transferidos para outras unidades hospitalares ou dados incompletos em prontuários que impossibilitavam a análise dos dados, foram elencados.

As variáveis envolvidas estiveram diretamente vinculadas à idade, sexo, indicação do transplante, tempo de internação, data do diagnóstico das infecções e o número de infecções por paciente.

O tempo de análise dos prontuários dos pacientes após o transplante hepático abrange o pós-operatório imediato até os primeiros 30 dias. O estabelecimento dessa contagem de dias foi baseado na subdivisão do Hospital Epidemiology and Infection Control da Filadélfia que didaticamente expõe três períodos de exposição à infecção em pacientes receptores de órgãos sólidos. Primeiro Período: compreende os primeiros trinta dias após o transplante, no qual ocorre a maioria das infecções e os fatores de risco estão relacionados ao procedimento cirúrgico e ao período de internação pós-operatório.⁹⁻¹⁰

Os critérios adotados para diagnóstico das infecções nosocomiais foram baseados no Center of Diseases Control and Prevention (CDC) que subdivide as infecções topograficamente em infecções de ferida cirúrgica classificadas em sítio superficial, profundo, de órgão ou cavidade (SSI); infecções do trato respiratório inferior (LRI); infecções primárias da corrente sanguínea (BSI); infecções do trato urinário (UTI); infecções do aparelho digestivo (AD); infecções oftalmológicas e infecções otorrinolaringológicas (EENT); infecções neurológicas (IN); infecções de pele ou partes moles (SST) e outras não enquadradas nas categorias anteriormente citadas.¹⁰⁻¹¹ Os critérios foram rigorosamente seguidos, mesmo quando somente a característica clínica era evidenciada, não tendo obrigatoriedade de definições do agente etiológico.

A profilaxia antibiótica pré-operatória utilizada nesse serviço é tradicional o que gera igualdade em todos os pacientes avaliados. A cobertura antibiótica pré-transplante (dois inibidores das beta-lactamases e das penicilinas e um aminoglicosídeo) abrangendo germes gram positivos, negativos e germes anaeróbios, não prevenindo os atípicos.² Pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Santa Isabel de Blumenau os agentes mais incidentes da unidade são o *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus sp* e o *Acinetobacter baumannii*.

A análise estatística foi através do Teste Exato de Fisher e T de Student. O estudo epidemiológico coorte evidenciou valores das taxas de incidência e riscos relativos. O cálculo de probabilidade usado foi baseado no método de Kaplan-Meier.⁸

RESULTADOS DA PESQUISA

Durante o período de agosto de 2002 a agosto de 2006 foram realizados, no Hospital Santa Isabel de Blumenau, 92 transplantes de fígado em pacientes adultos. Destes, 12 (13,4%) foram excluídos.

Entre os 79 pacientes avaliados (um retransplante), 60 (75%) eram do sexo masculino. As principais indicações dos 80 transplantes foram hepatite C (26%) e cirrose alcoólica (17%). A incidência de infecções foi de 61,25% (49 pacientes). As etiologias das infecções no pós-operatório

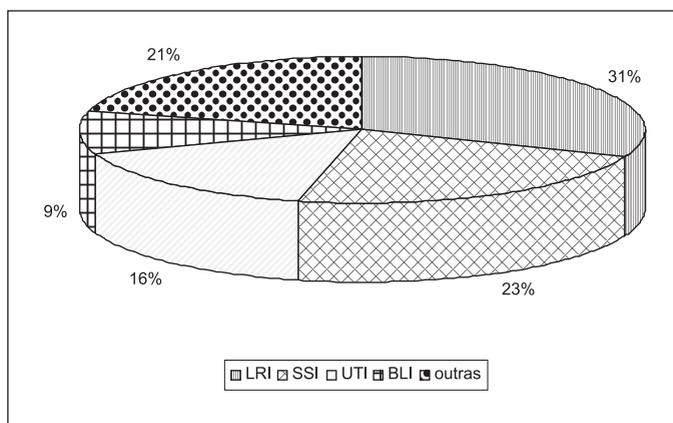
foram diagnosticadas em 45 casos, com um total de 106 infecções em 49 pacientes, com média de de 2 infecções por paciente (21% dos casos).

O número de infecções apresentou diferenças quando comparado o gênero dos pacientes ($\chi^2= 0,01580$), apesar das mulheres terem representado 25% dos casos de transplante, nessa amostra apresentaram risco relativo de 8% em adquirirem infecções no pós-transplante hepático.

Quando calculadas as chances de um paciente transplantado adquirir uma infecção no pós-operatório através de curva de Kaplan-Maier, essa probabilidade chegou a 63% ao final do período avaliado, porém, mantendo oscilações significativas a partir do décimo quinto dia de internação.⁸

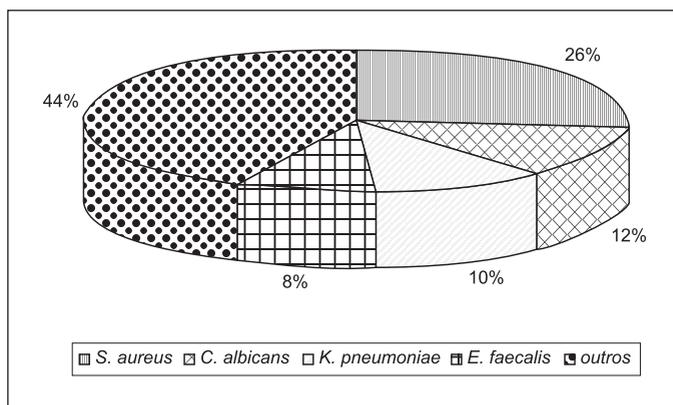
A Figura 1 evidencia os principais sítios de infecção quantificados na amostra estudada. Nele, as infecções de vias aéreas inferiores foram as mais incidentes (31%), seguida das infecções de local cirúrgico (23%).

Figura 1. Classificação e incidência de infecções topográficas.



Identificou-se o agente em 45 das 106 infecções diagnosticadas. Trinta e oito foram causadas por bactérias, seis por fungos e três por vírus. Em quatro casos cresceram mais de um agente na cultura realizada. O *Staphylococcus aureus* foi o agente mais isolado das infecções bacterianas e a *Candida albicans* foi o fungo mais incidente (Figura 2).

Figura 2. Incidência das etiologias das infecções.

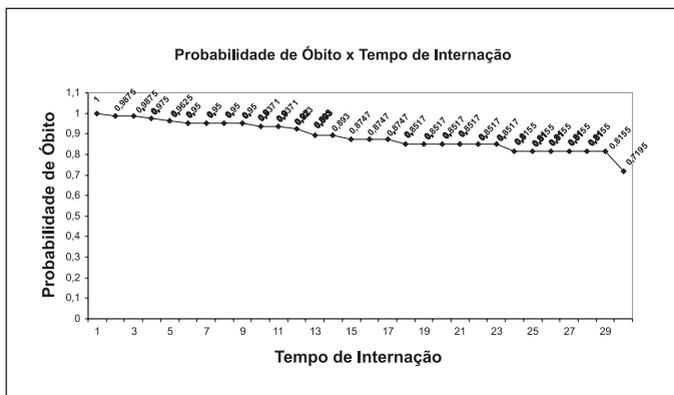


O *S. aureus* esteve presente em 16,7% dos casos diagnosticados de SSI e 28,6% das BSI. A *C. albicans* foi responsável por todos os casos das EENT. O bacilo Gram negativo *Escherichia coli* foi encontrada em maior número nas UTI (50%). A bactéria gram positiva *Staphylococcus coagulase* negativo foi a mais freqüente (25%) das infecções de catéter venoso central.

Primeira causa de infecções no serviço, como topografia isolada, a pneumonia perfaz 31 dos 32 casos das LRI. A bactéria gram negativa *K.pneumoniae* foi a mais freqüente dos sete casos onde o agente foi isolado, nos demais casos diagnosticados, o tratamento foi empírico.

A análise do índice de letalidade evidenciou uma taxa de 15% nos trinta primeiros dias de pós-operatório, quando calculada a probabilidade de óbito pelo tempo de internação (Figura 3) essa alcançou 29% no trigésimo dia. BSI foi a única que se relacionou a um maior índice de óbitos (Teste de Fischer: $p=0,038$). Nos 10 casos de infecção de corrente, 40% dos pacientes foram a óbito. A taxa de letalidade relacionada às infecções de corrente sanguínea calculada foi de 0,33.

Figura 3. Probabilidade de óbito por tempo de internação pós-transplante.



DISCUSSÃO

As principais indicações de transplante hepático caracterizando os receptores, em nossa casuística, foi hepatite C e cirrose alcoólica. Dados da literatura apontam essas indicações como relevantes, mas também incluem a hepatite criptogênica, vista em menores proporções nesse estudo (10%).^{6,7,12-15}

A taxa de infecções no pós-transplante nessa amostra foi de 60,75%; na literatura comparada variam de 39 a 89%.^{6,7,12-14,16} As mulheres apresentaram risco relativo 8% maior de apresentarem infecção quando comparada aos homens. A principal explicação estaria na afirmação de que a função hepática do receptor do órgão é inversamente proporcional ao número de infecções que ele pode adquirir no pós-operatório. O sexo feminino foi responsável por indicações como hepatites auto-imunes (2 casos) e hepatites fulminante (2 casos). A hepatite fulminante é um diagnóstico que normalmente pressupõe um número aumentado de infecções, principalmente devido a gravidade dos pacientes, ao uso frequente de dispositivos invasivos, ao tempo prolongado de internação em terapia intensiva pré-transplante, à necessidade frequente de diálise e à própria insuficiência hepática.^{6,7,16}

Em Freire e Coelho,^{6,7,13,14} as SSI representaram a maior parte das infecções, 35% e 27,7% respectivamente, diferentemente desse estudo, onde as LRI alcançaram 31%, seguido das SSI com 23%.

Quando comparado o agente etiológico, o *S.aureus* é descrito com um percentual de 20-25%. A alta incidência se faz pela complexidade da intervenção cirúrgica e a alta colonização tanto pré como pós-transplante. Infecções por *S.aureus* são comuns em pacientes cirróticos, e esta, associada à insuficiência hepática. Há descrições de que esses pacientes tem diminuição na sua atividade imunológica, como quimiotaxia e fagocitose.^{6,7,13,14,16-19}

As infecções fúngicas descritas foram exclusivamente por espécies de *Candida*, sendo esse agente responsável por 11,5% das infecções gerais e 100% das causadas unicamente por fungos. O baixo uso de medicações anti-fúngicas no pós-transplante pode explicar essa alta incidência, já que o uso de azólicos como o fluconazol não é muito indicado. As infecções por *Candida* são descritas entre 5 a 42%, com tendência a queda nos últimos anos.^{6,7,13,14} Causas para maiores infecções por *Candida* estão relacionadas à diálise, retransplante, hepatite fulminante e uso de profilaxia para peritonite espontânea.^{20,21}

Alguns fatores de risco para infecção após o transplante hepático estão diretamente relacionados ao tempo de uso de dispositivos invasivos. Identificaram-se três dispositivos de uso invasivos mais comuns (sonda vesical, catéter venoso central e ventilação mecânica) como fator de risco para as infecções, apesar de normalmente os pacientes serem extubados até 12 horas após o transplante no Hospital Santa Isabel. Em nossa casuística a pneumonia foi a infecção mais diagnosticada, em um total de 31,12%, dados da literatura oscilam entre 6%¹⁶ e 20,3%,¹¹⁻¹³. As infecções do trato respiratório são a principal causa de morte por infecção hospitalar, sendo umas das infecções nosocomiais de difícil prevenção.²² Num hospital não universitário do Rio Grande do Sul, a utilização da ventilação mecânica determinou um risco relativo de 3,44% ao dia, para o desenvolvimento de pneumonia quando comparado ao risco de pacientes não ventilados.²²

Manuais técnicos de prevenção a infecções hospitalares^{23,24} descrevem a disseminação comum pelo ambiente hospitalar de microorganismos que colonizam as superfícies horizontais dos mobiliários, como *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas sp*, *Proteus sp*, *Serratia marcescens* e *Candida sp*.

De maneira influente sobre as SSI, a quantidade de sangue transfundida durante o transplante é um indicador indireto de volume de sangramento e, portanto, de cirurgia mais complicada, com maior manipulação, maior quantidade de tecido necrótico, menor concentração tecidual do antibiótico profilático e piores condições finais da ferida cirúrgica. Todos esses fatores contribuem com o risco de infecção.^{6,7,13,14,16}

O diagnóstico de infecção primária de corrente sanguínea foi relativamente baixo no nosso estudo, representando apenas 9,43% (10 casos). Na revisão bibliográfica aqui apresentada, essa topografia teve variação de 12% a 30%.^{6,7,13,14,16} O agente mais comumente encontrado nessa topografia foi o *S. aureus*, também não demonstrando relação com a literatura,^{6,7,13} que coloca o *Acinetobacter baumannii* e o *Staphylococcus coagulase* negativo como principais causadores de bacteremias. Fatores relacionados a uma maior incidência de BSI são o tempo de Unidade de Terapia Intensiva do doador, o uso de antibióticos pelo doador, idade

do receptor, valor de creatinina do doador, tempo de ventilação mecânica e contagem de leucócitos do doador.⁷ Em média, 5% dos doadores apresentam hemocultura positiva no momento do transplante, porém em algumas séries a positividade das hemoculturas chega a 23%.⁷

No que diz respeito probabilidade de óbito dentro dos 30 dias de pós-operatório, apresentada nesse estudo como 29%, avaliou-se como alta e apesar das descrições da literatura que elencam as melhorias da intervenção cirúrgica e cuidados no pré e pós operatório como grandes armas para o aumento da sobrevida esses percentuais ainda são preocupantes^{1,3}. A topografia que mais se relacionou ao aumento da taxa de óbito, como esperado, foram as BSI, com taxa de mortalidade específica de 60%. Freire et al identificaram uma transmissão de 3,7% de doadores com culturas positivas e mortalidade em um ano de 45% .

CONCLUSÕES

As infecções nosocomiais tem grande importância não só em relação a sua incidência, mas também por aumentar a morbi-mortalidade dos pacientes que são submetidos ao transplante hepático. As infecções encontradas na Unidade de Transplante Hepático do Hospital Isabel, apesar da alta incidência, estão relacionadas a topografias e locais comumente encontrados em outras unidades brasileiras.

É fundamental o controle rigoroso das infecções nosocomiais pelo Centro de Controle de Infecções Hospitalares, através de um conjunto de medidas e cuidados que devem ser tomados pelos pacientes e funcionários da saúde: a limpeza, a esterilização e desinfecção correta dos materiais hospitalares bem como do ambiente hospitalar, para evitar a propagação e a disseminação dos microorganismos, em especial os multirresistentes, tendo em vista a busca incessante pela melhoria da qualidade da saúde.

ABSTRACT

Introduction: The liver transplant can be considered, under the surgical point of view, one of the biggest interventions that was developed until today and it has as main indications the acute or chronic liver bankruptcy caused by hepatitis C or B, or alcoholic cirrhosis. **Purpose:** To present the incidence and topographical distribution of the hospital infections in the Liver Transplant Unit of Santa Isabel Hospital from Blumenau, for a period from agosto/2002 to agosto/2006. **Methods:** this is a cohort study developed through retrospect analysis of handbooks from admitted patients for liver transplant until first month of postoperative, using the disgnostics criterions of the Control Center of Illness of the United States for the found infections. **Results:** 106 infections in 49 patients was identified. The localities of most frequent infections were: infection of lower airways (31%) and surgycal wound infection (23%). Staphylococcus aureus was the most isolated agent, with 26,5% of the infections, being more prevalent in surgycal wound and bacteremia infections. The main etiology of pneumonia was Klebsiella pneumonie. **Conclusion:** The incidence of hospital infection is 61,25%. The most common topographies of infections are surgycal wound infection and lower airways infection. The most incident agent was Staphylococcus aureus.

Keywords: Infections, Postoperative, Liver transplant

REFERÊNCIAS

- Dani R. Gastroenterologia essencial. 3. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2000.
- Cecil JC, PLUM F. Tratado de medicina interna. Tradutores Amaury José da Cruz Júnior ... et al. 21.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2001.
- Coelho J. Aparelho digestivo: clinica e cirurgia. 2.ed. Rio de Janeiro : MEDSI; 1996.
- Cordeiro FTM. Conduitas em gastroenterologia Rio de Janeiro : Revinter; 2004.
- Lima LP. Conduitas em cirurgia hepatobiliopancreatica. Rio de Janeiro: MEDSI; 1995.
- Coelho J. Incidência de Infecções em Unidade de Transplante Hepático. Registro Brasileiro de Transplante. 2002;(3):3-20.
- Freire MP. Infecções Hospitalares em pacientes submetidos a transplante de fígado: fatores de risco relacionados ao doador [dissertação]. Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo; 2006.
- Massad E, Menezes RX. Métodos Quantitativos em Medicina 1.ed. Barueri – SP: Manole; 2005.
- Snydman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. Clin Infect Dis. 2001;33(6): 5-8.
- Associação Nacional de Vigilância Sanitária. Diagnóstico do Controle da Infecção Hospitalar no Brasil. 2005;(5):1-19.
- Centers os Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR 1997.
- Chang FY, Singh N, Gayowsky T. Fever in liver trasnplant recipients: changing spectrum of etiology agents. Clin Infect Dis. 1998;26(3):59-65.
- Coelho JC, Parolin M, Matias JE. Causas de óbito tardio em transplantados de fígado. Revista da Associação Médica Brasileira. 2003;49(4-5):177-80.
- Coelho JC, Parolin M, Matias JE. Infecções Hospitalares bacterianas em Unidade de Transplante Hepático. Jornal Brasileiro de Transplantes. 2004;7:198-202
- Kruger M. European hepatitis B immune globulin trials: prevention of recurrent hepatitis B after transplantation. Clin Transplantation. 2000;14(2):14-9.
- Losada I, Cuervas VM. Infeccion precoz em el paciente com transplante hepático: incidência, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(9):422-30.
- Gouvea EF, Branco RC. Outcome of infections caused by multiple drug-resistant bacteria in liver transplant recipients. Transplantation Proceedings. 2004;36(4):958-60.
- Singh N, Patterson DI. Methicilin-resistant Staphylococcus aureus: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2000;30(2):322-7.
- Torre-Cisneros J, Herrero C. High mortality related with Staphylococcus aureus bacteremia after liver transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21(5):385-8.
- Singh N, Wagener MM, Marino IR. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. Transplantation. 2002;73(1):63-7.
- Husain S, Tollema J. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. Transplantation. 2003;75(12).
- Silva NB, Ravanello ML, Cantarelli M. Pneumonia nosocomial em pacientes críticos. Análise dos resultados obtidos em UTI de adultos do Hospital de Moinhos de Vento durante cinco anos. Bisturi. 2003;135:26-8
- Parolin MB, Zaina FE, Lopes R. Terapia Nutricional no Transplante Hepático. Arquivos de Gastroenterologia. 2002;39(2).
- Andrade D, Angerami E, Padovani CR. Condição microbiológica dos leitos hospitalares antes e depois de sua limpeza. Revista de Saúde Pública. 2002;34(2).

DIFICULDADES NA IMPLANTAÇÃO DA EQUIPE DE TÉCNICOS EM BANCO DE OLHOS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Difficulties in implanting a team of technicians in an eye bank at an university hospital

Débora Cristina Gabriel, Elcio Hideo Sato

RESUMO

Objetivo: Determinar as principais dificuldades e impactos vividos pelos Técnicos em Banco de Olhos do Hospital São Paulo no início de sua atuação e identificar suas necessidades quanto à preparação e treinamento visando à melhora na qualidade. **Métodos:** Foi aplicado um questionário sobre as dificuldades e os impactos vividos pelos Técnicos em Banco de Olhos do Hospital São Paulo, Hospital Universitário aos quatro profissionais da equipe. **Resultados:** A análise qualitativa das respostas mostrou que as dificuldades referem-se à falta de experiência na técnica de captação dos olhos doados; à falta de segurança no percurso ao necrotério à noite e à limitação de transporte para a captação em outros hospitais. Segundo o questionário, o maior impacto vivido foi a entrevista das famílias dos possíveis doadores. **Conclusão:** Há necessidade de preparação e treinamento específicos para a atuação do Técnico em Banco de Olhos, que requer prática e habilidade, que serão adquiridas com a aplicação da técnica em diversas doações. Grande importância deve ser dada na preparação específica da entrevista familiar, para que a doação dos olhos não seja transformada em experiência negativa.

Descritores: Bancos de olhos, córnea, morte

INTRODUÇÃO

Os avanços constantes nas técnicas relacionadas aos Bancos de Olhos, como processamento dos tecidos e avaliação e preservação das córneas tem propiciado um aumento no número de transplantes que, no entanto, está abaixo do necessário no Brasil. Portanto, nos deparamos com a necessidade de crescimento e profissionalização para atender a demanda.¹⁻³

Atualmente, o Banco de Olhos tem as seguintes atribuições: entrevistar a família do possível doador, captar a córnea doada; selecionar tecido com boa transparência e vitalidade; preservar a córnea; estocar e liberar o tecido para transplante. Uma de suas atribuições é realizar a triagem clínica e laboratorial, de forma a evitar a possibilidade de transmissão de doenças ao receptor pelo transplante.²

Para o Banco de Olhos desempenhar bem essas atividades, ele deve se ocupar de todo processo de doação, que se inicia externamente, com a entrevista familiar, triagem clínica e laboratorial do doador, passando pela criteriosa avaliação e processamento do tecido doado e finalmente liberação do tecido de excelente qualidade para transplante.^{2,4}

A portaria 3407/GM de 5 de agosto de 1998 do Ministério da Saúde permite a atividade do técnico em Banco de Olhos (TBO), sob responsabilidade de um médico oftalmologista autorizado. Portanto, a equipe integrada pelo TBO precisa estar apta aos procedimentos técnicos cirúrgicos da doação e para interagir com os familiares dos possíveis doadores. Essa interação é de igual importância às habilidades técnicas, pois o papel social do Banco de Olhos não é

Instituição:

Banco de Olhos do Hospital São Paulo – UNIFESP

Correspondência:

Elcio H. Sato

Av. Paulista, 726 – 301 – São Paulo / SP – CEP: 01310-910 – Brasil

Fax: (11) 3288 5987

E-mail: esato@oftalmo.epm.br

Recebido em: 16.06.2008

Aceito em: 02.07.2008

causar uma experiência negativa para as famílias dos doadores, já desgastada com a perda de um familiar, mas o de fazer da doação um ato fortalecedor e benéfico diante do acontecimento, ajudando, assim, a desmistificar o ato da doação de órgãos e tecidos e estimular futuras doações.²

Os TBO têm a função de entrevistar as famílias na busca de doadores, realizarem a triagem clínica dos doadores, retirarem amostra sanguínea para realização de exames sorológicos, realizarem a enucleação, preservarem os tecidos e avaliarem as córneas doadas.

A equipe do Banco de Olhos deve ser bem preparada e treinada nos diversos aspectos que envolvem sua rotina. O preparo está diretamente ligado a efetivar as doações, pois, saber lidar com as famílias na elaboração do luto pode ajudá-los a optar pela decisão de doar e assim otimizar a eficiência do Banco de Olhos.

Para o treinamento e preparo adequados almeja-se atingir as mais diversas necessidades e possíveis vivências da equipe; não deixando questões ligadas a cada Instituição e respeitando as diferenças culturais e sociais da região em que se insere o Banco de Olhos.

OBJETIVO

Determinar as principais dificuldades e maiores impactos vividos pelos TBO do Hospital São Paulo na fase inicial de sua atuação e identificar suas necessidades quanto à preparação e treinamento, visando a melhora da qualidade do Banco de Olhos.

MÉTODOS

Elaboração de questionário sobre as dificuldades e os impactos vividos nas três primeiras semanas como TBO do Hospital São Paulo - um Hospital Universitário com atendimento em sua maioria pelo SUS (Sistema Único de Saúde), situado em São Paulo, Brasil, aplicando-o a quatro profissionais da equipe.

Esse questionário continha as seguintes perguntas objetivas e permitia respostas dissertativas, para que houvesse exposição das idéias dos que o responderam:

1. Quais dificuldades você encontrou nas três primeiras semanas como Técnico em Banco de Olhos?
2. Qual o maior impacto vivido no mesmo período?
3. Você notou em você alguma alteração comportamental nessa mesma época?

RESULTADOS

A análise qualitativa das respostas mostrou que as dificuldades encontradas referem-se à falta de experiência na técnica de captação dos olhos doados, principalmente na retirada de sangue para realização dos exames sorológicos e com as esporádicas hemorragias secundárias à enucleação; falta de segurança existente no percurso entre a sede do Banco de Olhos e o necrotério do Hospital, que foi realizado pelo lado externo em ruas escuras no período noturno e limitação de transporte próprio do Hospital para captação em outros hospitais.

Segundo o questionário, o maior impacto vivido foi na entrevista com as famílias dos possíveis doadores; lidar com as mais diversas reações apresentadas pelos familiares no processo de perda e luto, nos diversos tipos de óbito, provocando uma intensa carga emocional.

Entrar em contato com a morte de forma corriqueira e direta levou a uma exacerbação das defesas psíquicas, desencadeando diversos fenômenos, como a projeção da própria limitação existencial. Para os plantonistas, a espera que uma doação acontecesse provocou sensações conflituosas de desejar a ocorrência de um óbito.

DISCUSSÃO

As dificuldades de caráter institucional encontradas podem ser superadas com atuação conjunta da equipe do Banco de Olhos e a administração do Hospital. Tais dificuldades evidenciam que as Instituições, em geral, não estão direcionadas à prática da doação de córneas e cabe à equipe dinamizar a rotina, inserindo esse hábito dentro da Instituição. Com base nas questões de segurança no trajeto do BO até o necrotério à noite, foi solicitado o acompanhamento de uma pessoa da segurança da Instituição.

Outras dificuldades ligadas aos procedimentos da captação de olhos referem-se à aquisição de habilidades e à prática, que são adquiridas com treinamentos específicos e a repetição de tais condutas em diversas doações. Para a coleta de amostras sanguíneas para os exames sorológicos, devemos atentar para o conhecimento de anatomia, dos principais locais de acesso (subclávia, femoral, intracardíaca) e as condições do corpo do doador, facilitando a escolha da via utilizada para a retirada. As hemorragias que podem ocorrer logo após a enucleação podem ser estancadas utilizando-se diversas técnicas e manobras apropriadas, como a sutura em bloco. O conhecimento e o aprimoramento dessas técnicas são importantes para a equipe lidar com intercorrências e resolver as dificuldades de forma correta, sem prejudicar o tecido doado ou a aparência do doador. A realização incorreta dos procedimentos leva a prejuízos e danos para o olho captado e para a reconstituição da fisionomia do doador que passará pelo rito do funeral. Sabemos que a experiência, aqui, é facilitadora e apuradora da qualidade de todas as técnicas aplicadas.²

Para minimizar a dificuldade de transporte do TBO, ocorrência freqüente em Hospital Público, foi solicitado convênio com uma empresa de transporte. A agilidade da equipe do BO na captação é de fundamental importância na doação, podendo levar a família a desistir da doação, devido à demora da chegada da equipe, como também à perda da doação por ultrapassar o período máximo legal de seis horas para captação das córneas.

Dos impactos referidos, o maior foi lidar com a morte no cotidiano de trabalho, desencadeando algumas reações: experiências vivenciadas com o fenômeno da morte diante do falecimento de outrem, e pela definição atual de morte como cessação da função cerebral, que implica no fim da própria existência e separação dos entes queridos, defrontando-se com a definição de finitude. Assim, foi vivenciado o processo de projeção, onde há confrontação com as próprias limitações e medos, levando a uma exposição acentuada das defesas psíquicas, causando, na maioria das vezes, novas reflexões sobre conceitos e valores principalmente existenciais.⁵⁻⁷

Para os TBO, faz-se necessário conhecer os processos que envolvem o assunto, para diminuir os próprios conflitos desencadeados e lidar socialmente com os familiares dos possíveis doadores que estão em processo de elaboração da perda e do luto.

O luto é uma resposta humana normal da família e amigos após a morte de um ente querido. É comum que familiares utilizem mecanismos de defesa como negação, dissociação e projeção.

Figura 1. *Gradação progressiva das etapas do processo da elaboração do Luto vivenciado pelas famílias.*

-
1. Choque e surpresa
 2. Alívio emocional
 3. Solidão
 4. Desconforto físico e ansiedade
 5. Pânico
 6. Culpa
 7. Hostilidade- projetada
 8. Desinteresse
 9. Vitória gradual sobre a tristeza
 10. Reajustamento à realidade
-

Projetam sobre a equipe ou o hospital a responsabilidade da morte. A ajuda mais significativa nesse momento é a tolerância – se tolerarmos a raiva quer seja dirigida a nós, a Instituição, ao falecido, a Deus, teremos ajudado na aceitação sem culpa. Os diversos tipos de reações dos familiares podem estar classificados como: reação histérica, suicídio, abuso de fármacos psicoativos e abuso de álcool.⁸⁻¹⁰

Diversas teorias foram desenvolvidas para explicar o processo de elaboração desse luto. Cruz e cols. descrevem as etapas da elaboração do luto classificando-as em dez fases descritas na tabela. (Figura 1)¹⁰

Lidar com a preocupação da imagem do familiar é fator importante no caso da doação e é mais explícito em casos de mutilações nos últimos meses de vida. Estar preparado para solucionar possíveis problemas com as reações da família do doador deve fazer parte do preparo do TBO na entrevista familiar.¹⁰

O tipo de morte vivenciada pela família interfere na intensidade das reações ou cria um processo em que a culpa é substituída, mesmo que temporariamente, por revolta, ódio e raiva, como nos casos de morte traumática, violenta, inesperada, por tragédias e acidentes. A idade do ente falecido e a posição que ocupa na família são fatores que também agem sobre a intensidade das reações.^{7, 11, 12}

O complexo processo de perda envolve aceitações distintas: a cognitiva, a emocional e a adaptação ao novo mundo exterior e à nova realidade, que podem levar a um desvio do processo normal de luto, no qual o indivíduo se torna abatido e oprimido e lança mão de meios de enfrentamento mal-adaptativos que interferem com a habilidade individual de funcionamento das esferas cognitiva, comportamental e de desenvolvimento, chamado de luto patológico. Alguns sintomas e comportamentos sinalizam esse tipo de luto: aquisição de vários sintomas da doença do falecido; preocupação com pensamentos sobre o mesmo; descrença e falta de aceitação em relação à perda; hostilidade significativa em relação a pessoas ligadas à morte; atos prejudiciais à existência social e econômica do falecido; depressão agitada, incluindo sintomas de inutilidade; auto-acusações amargas e necessidades óbvias de punição; falsa euforia subsequente à morte; impulsos auto-destrutivos e identificação excessiva com o falecido.^{7,13}

O conhecimento dos tipos de luto e em particular do luto patológico auxilia na prática da entrevista pelo TBO, pois as relações interpessoais podem estar comprometidas, sendo necessário o uso de técnicas para uma interação na comunicação nesses casos.

CONCLUSÃO

Há necessidade de preparação e treinamento específico para atuação dos Técnicos em Banco de Olhos, principalmente quando uma nova equipe é formada para dinamizar as doações dentro de um hospital ou instituição.

O treinamento técnico dos procedimentos realizados na doação dos olhos requer prática e habilidade que serão adquiridas com a aplicação da técnica em diversas doações e orientação do oftalmologista Diretor Médico do BO.

É dada uma grande importância na preparação específica da equipe com conhecimentos técnicos sobre o processo da morte e na elaboração do luto de um parente, para que a aceitação da doação dos olhos não seja transformada em um transtorno ou mais uma perda, e sim, numa experiência benéfica, assim como habilitar a equipe a lidar com as próprias emoções projetadas nesse momento.

ABSTRACT

Purpose: To determine main difficulties and impacts experienced by technicians from the São Paulo Hospital's Eye Bank in the beginning of their work, and to identify their needs concerning preparation and training, aiming to improve the quality. **Methods:** It was applied a questionnaire on the difficulties and impacts experienced by technicians from the Hospital São Paulo's Eye Bank, University Hospital to four professionals of that team. **Results:** Qualitative analysis of answers showed that difficulties were: lack of experience in the recovering the donated tissue technique; unsafe night conditions along the way to the morgue, the hospital's transportation scarcity to collect external donations. According to the questionnaire, the major impact was interviewing possible donors' families. **Conclusion:** It is necessary to prepare and perform specific training to technicians of the Eye Bank for a duty that requires practice and ability, which will be acquired upon applying the right technique in several donations. Great importance should be given to such specific preparation to perform the family interview in order to avoid the eye donation becomes a negative experience.

Keywords: Eye Banks, cornea, death

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues AM, Sato EH. Conhecimento e atitude da população do Hospital São Paulo sobre doação de córneas. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65:637-40.
2. Moreira H, Sousa L.B, Sato EH. Banco de olhos, transplante de córnea. *Rio de Janeiro : Cultura Médica*, 2008, v.1. p.214.
3. Sato, EH. Transplante de córnea e bancos de olhos no Brasil. *J Bras Transpl.* 2002;5:116-7.
4. Hirai FE, Adan CBD, Sato EH. Fatores associados à qualidade da córnea doada no Banco de Olhos do Hospital São Paulo. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;75(1):57-61.
5. Kluber-Ross E. *On Death and Dying*. New York: Macmillan; 1977.p.174-8.
6. Boemer MR. *A morte e o morrer*. São Paulo: Cortez; 1986.p.49-60.
7. Neto AC, Majola RR. O luto normal, o luto patológico e o médico. *Rev Med PUCRS.* 1997; 7(1):9-16.
8. Guertzenstein EZ. Atendimento da relação de luto. *Bol Centro Est Pesq Psiq* 1987; 5:33-5.
9. Zavaschi MLS, Bassols AMS, Sanchez PC, Palma, RB. A reação da criança e do adolescente à doença e à morte: aspectos éticos. *Bioética.* 1993;1(2):165-72.
10. Simon R. Luto não elaborado e relação de tempo, lugar e memória. *Bol Psicol.* 1998; 48(108): 49-66.
11. Sousa LB, Chicani CF, Saud EE, Faria T, Sato EH. Perfil das doações de córnea no Banco de Olhos do Hospital São Paulo. *Arq. Bras. Oftalmol.*;1997;60:608-16.
12. Adan CB, Diniz AR, Perlatto D, Hirai FE, Sato EH. Dez anos de doação de córneas no Banco de Olhos do Hospital São Paulo: perfil dos doadores de 1996 a 2005. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(2):176-81.
13. Cruz M, Rocha MCD, Silva MFP, Castelli M. Criança e doença fatal. *Rio de Janeiro: Sarvier*;1984.p. 81-100.

Eficaz na redução do
risco de rejeição aguda...

...mesmo em
combinação com
doses reduzidas
de **CNI**^{†,2}

†Comparado com azatioprina.
*CAV = vasculopatia do enxerto cardíaco.

Potência através do equilíbrio^{1,2}

- Certican® é eficaz na redução do risco de rejeição aguda^{1,2}
- Certican® permite a redução precoce dos CNIs^{1,2}
- Certican® é eficaz na diminuição da incidência de CAV*³

Apresentações:

Embalagens com 60 comprimidos:

- 0,50 mg
- 0,75 mg
- 1,0 mg

Embalagens com 60 comprimidos dispersíveis:

- 0,10 mg
- 0,25 mg



Contra-indicações: hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto.

Interações medicamentosas: a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina.

*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 alógeno 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 deve 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, pacients 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 hormônios androgênicos (por exemplo, oxandrolona) e andrógenos (por exemplo, nandrolona) 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 superimposição produzida a infecções oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicéridos 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 3 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, voriconazol, itraconazol; antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipina; outras substâncias: cisaprida, menciopramida, bromocriptina, cimetidina, ilanazol, inibidores de HIV-protease). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. crua de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabuta). Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, sepsis, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, purpura trombocitopênica trombótica, síndrome urêmica hemolítica, hipertensão, linfoma, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infusão no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiência com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis em classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. Ref: MS: L0068.0959. Referências: 1. Lehmkuhl H, Row H, Eisen H, et al. Everolimus (certican) in heart transplantation: optimizing renal function through minimizing cyclosporine exposure. Transplant Proc 2005;37(4):445-449. 2. Tedesco-Silva H, Vitko S, Pascual J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. Transpl Int 2007;20:27-36. 3. Viganò M, Tavec M, Betta R, Bossianni P, Haverich A. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplant recipients: a 24-month analysis. J Heart Lung Transplant 2007;26:584-592.

AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL DE TRANSPLANTE AUTÓGENO DE OVÁRIOS ÍNTEGROS E FATIADOS

MORPHOFUNCTIONAL ASSESSMENT OF INTACT AND SLICED OF AUTOLOGOUS OVARIAN TRANSPLANTATION

Andy Petroianu, Luiz Ronaldo Alberti, Leonardo de Souza Vasconcellos

RESUMO

Objetivo: Os objetivos do presente trabalho foram avaliar aspectos morfológicos e endócrinos de transplantes ovarianos autógenos fixados em posição ortotópica, na forma íntegra e fatiada, sem pedículo vascular. **Método:** Foram utilizados 42 coelhos da raça Nova Zelândia Branca. No Grupo 1 (n=8) foi realizada apenas laparotomia e laparorráfia. No Grupo 2A (n=8), transplantou-se o ovário na forma íntegra; no Grupo 2B transplantou-se o ovário na forma fatiada e no Grupo 2C (n=8), transplantou-se de um lado o ovário íntegro, e do outro lado, fatiado. Não houve anastomose vascular. Dosou-se o estradiol, a progesterona, o hormônio folículo-estimulante e o hormônio luteinizante de cada animal no nono mês pós-operatório. Estudaram-se as morfologias macro e microscópica dos ovários, tubas e útero, de todos os animais. Foram utilizados os testes one-way ANOVA, seguido pelo teste de Tukey-Kramer para comparar as dosagens hormonais, considerando $p < 0,05$. **Resultados:** Os ovários transplantados estavam rodeados de tecido conjuntivo bem vascularizado, mostrando folículos em diferentes estágios de desenvolvimento. A histologia tubária e uterina também foi preservada em ambos os grupos. A dosagem hormonal foi normal em todas as coelhas, indicando que o ovário transplantado estava funcionando do ponto de vista endócrino. **Conclusão:** O transplante autólogo ortotópico de ovários na forma íntegra ou fatiada, sem preservação do pedículo vascular é viável e preserva as funções endócrinas.

Descritores: Histologia; Testes de função ovariana, Transplante, Coelhos

INTRODUÇÃO

Muitas pacientes com câncer sofrem perda iatrogênica da função ovariana mesmo sem o ovário estar envolvido na doença, em decorrência de tratamento radioterápico e quimioterápico.^{1,2} Em outros casos, a ooforectomia é realizada em procedimentos sobre a pelve, mesmo sem haver inconveniência na sua manutenção. Essa conduta resulta em menopausa precoce e distúrbios funcionais, tais como disfunção sexual, níveis alterados de lipoproteínas, além de maior risco de osteoporose e doenças cardíacas.¹⁻⁴

Uma alternativa fisiológica na manutenção da função hormonal em mulheres que precisam se submeter à retirada de ovários normais nas quais a função regulatória do eixo hipotálamo-hipofisário está intacta e na ausência de doença auto-imune é o transplante ovariano. Diversas técnicas experimentais de auto-implante ovariano vêm sendo pesquisadas.⁴⁻⁶ A multiplicidade de espécies animais e dos métodos estudados para preservação da função ovariana resulta em informações conflitantes quanto à eficácia da preservação hormonal.⁷⁻⁹

A utilização de tecidos ovarianos criopreservados e reimplantados em posição heterotópica é uma alternativa mais fisiológica de manter a função hormonal no pós-operatório tardio da retirada de ovários normais.^{6,7,9-11}

Instituição:

Departamentos de Cirurgia e de Propeidêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Correspondência:

Prof. Andy Petroianu

Av. Afonso Pena, 1626 – apto. 1901 – Belo Horizonte / MG – CEP: 30130-005 – Brasil

Tel./Fax: (31) 3274 7744

E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Recebido em: 12.05.2008

Aceito em: 11.06.2008

O objetivo do presente trabalho foi avaliar aspectos morfológicos e endócrinos de transplantes ovarianos autógenos fixados em posição ortotópica na forma íntegra e fatiada sem pedículo vascular.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado de acordo com recomendações das Normas Internacionais de Proteção a Animais e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Foram estudados 42 coelhos (*Oryctogalus cuniculus*) da raça Nova Zelândia Branca, sendo 32 fêmeas e dez machos sabidamente férteis. No início do experimento, todos os coelhos estavam com quatro meses de idade, sexualmente maduros e com peso variando de 2450 g a 2700 g. Os animais provenientes do Biotério Central da Escola de Veterinária da UFMG foram mantidos em gaiolas individuais, onde receberam ração e água à vontade. No pré-operatório todos permaneceram em adaptação e observação do estado de saúde por 20 dias. Após esse período, os animais foram mantidos em jejum pré-operatório de 12 horas.

As coelhas foram aleatoriamente distribuídas em:

Grupo 1: (n=8), animais submetidos apenas à laparotomia mediana e laparorrafia.

Grupo 2: transplante autólogo de ambos os ovários

Subgrupos	2A: (n=8): íntegro bilateral
	2B: (n=8): fatiado bilateral
	2C: (n=8): íntegro de um lado e fatiado do outro lado

Todos os animais receberam antibioticoprofilaxia com cefadroxila (Cefamox; Bristol-Myers-Squibb, São Paulo) na dose de 50mg/kg dissolvida em 10ml de leite e administrada por cateter orogástrico, trinta minutos antes do procedimento cirúrgico.

A anestesia foi induzida com injeção de cloridrato de quetamina (Ketalar®, Pfizer, São Paulo) intramuscular na região glútea a 5%, na dose de 50 mg/kg. Quando necessário, foi aplicado adicionalmente um quarto da dose inicial do anestésico. Durante todo o período anestésico, foram observadas as frequências cardíaca e respiratória, além da movimentação voluntária dos coelhos, visando detectar possíveis complicações.

Após tricotomia do abdome, realizou-se anti-sepsia com solução de polivinilpirrolidona (PVPI®) degermante, seguida de solução alcoólica de iodo a 2%. A assepsia foi seguida da colocação de campos operatórios.

Os animais do Grupo 1 foram submetidos a laparotomia mediana infra-umbilical, identificação do útero, das tubas uterinas e dos ovários. Em seguida, realizou-se laparorrafia com suturas contínuas em dois planos, aponurose com fio de poliglactina 2-0 (Vicryl®, Ethicon, São Paulo) e pele com náilon 3-0 (Nylon®, Ethicon, São Paulo).

Nos animais do Grupo 2, realizou-se ooforectomia bilateral através de laparotomia mediana infra-umbilical, com cuidado para preservar a integridade das tubas uterinas. Em seguida, os ovários foram reimplantados ortotopicamente sem anastomose vascular e fixados com um ponto de fio de náilon 5-0 (Nylon®, Ethicon, São Paulo), de acordo com os seguintes subgrupos: Subgrupo 2A – submetido

a transplante autólogo bilateral ortotópico dos ovários íntegros, Subgrupo 2B - os ovários foram cortados longitudinalmente em três fatias de 2 mm de espessura com bisturi e, em seguida, foram transplantados ortotopicamente, Subgrupo 2C – transplantaram-se os ovários ortotopicamente, de um lado, na forma íntegra, e do outro na fatiada.

Após o ato cirúrgico, as coelhas receberam ração e água previamente filtrada em recipientes próprios, *ad libitum* e foram mantidas em gaiolas individuais, em condições adequadas de higiene, ventilação e iluminação.

No nono mês após o procedimento cirúrgico, os animais foram novamente anestesiados e submetidos à segunda laparotomia. A veia cava abdominal foi identificada e puncionada para coleta sanguínea por sistema a vácuo (Vacutainer®, Becton Dickinson, Brasil). De cada animal, coletou-se 1ml de sangue venoso em frasco estéril para soro (tampa vermelha, com gel separador). As amostras sanguíneas coletadas foram imediatamente centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos e submetidas imediatamente a exames laboratoriais. Foram dosados dois hormônios hipofisários, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), e dois hormônios gonadais, estradiol e progesterona, pelo método de imunofluorimetria utilizando aparelho de automação AutoDelfia™ (Wallac Ou, Finlândia). Os valores hormonais obtidos nas coelhas do Grupo 1 (controle) foram considerados como valores de referência para os demais grupos, tendo em vista que não houve estudo hormonal prévio das coelhas operadas.

Após a coleta, todas as coelhas foram mortas por choque hemorrágico, após anestesia profunda com quetamina (100mg/kg). As cavidades torácica e abdominal, bem como seus órgãos foram cuidadosamente estudados. Retirou-se o útero, os ovários e as tubas uterinas de todas as coelhas. Foram obtidos fragmentos de 5 µm de cada estrutura, sendo parte deles fixada em solução de Bouin e outra parte em solução de formaldeído a 4% (formol a 10%). Os cortes foram fixados sobre lâminas de vidro e corados com hematoxilina e eosina (HE) para estudo histológico de rotina. A viabilidade ovariana foi avaliada baseada nos seguintes parâmetros histológicos: presença de angiogênese, qualificação dos folículos ovarianos, presença de corpos lúteos.

Foram utilizados os testes one-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey-Kramer para comparar as dosagens hormonais (estradiol, progesterona, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante). As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os animais recuperaram-se espontaneamente das cirurgias e sobreviveram durante os nove meses do experimento, sem intercorrências.

A Tabela 1 mostra os valores hormonais obtidos de todas as coelhas. Foram detectados hormônios ovarianos em todas as coelhas submetidas a transplante autólogo. Não houve diferença entre as médias dos valores hormonais nos diversos subgrupos e no Grupo-controle ($p > 0,05$).

À segunda laparotomia, a cavidade abdominal do Grupo 1 manteve-se com aspecto normal. Houve aderências entre a tuba e o ovário em duas coelhas. O útero e as tubas não mostraram outras alterações anatômicas.

Tabela 1. Distribuição dos animais segundo valores hormonais (média e desvio padrão da média) dosados nas coelhas controle e submetidas ao transplante autólogo ortotópico de ovários.

GRUPOS	ESTRADIOL (pg/ml)	PROGESTERONA (pg/ml)	FSH (UI/l)	LH (UI/l)
1	2.801 ± 762	104.200 ± 2.348	0,13 ± 0,05	0,16 ± 0,07
2 ^a	2.500 ± 950	109.300 ± 5500	0,30 ± 0,20	0,30 ± 0,20
2B	2.850 ± 700	105.400 ± 3500	0,20 ± 0,10	0,20 ± 0,10
2C	2.950 ± 850	106.100 ± 3300	0,30 ± 0,20	0,20 ± 0,10

G1 – Grupo controle

G2A – Transplante ovariano autólogo na forma íntegra

G2B – Transplante ovariano autólogo na forma fatiada

G2C – Transplante ovariano autólogo na forma íntegra de um lado e fatiada, de outro

FSH: Hormônio folículo-estimulante

LH: Hormônio luteinizante

Ao exame macroscópico verificou-se que os ovários das coelhas do Grupo 2 (transplante autólogo) preservaram sua parte externa, sem fibrose ou reação inflamatória. Todavia, encontrou-se hidrossalpinge em dois animais, além de múltiplas aderências entre ovário, tuba e intestino nas outras duas coelhas. O útero de todos os animais tinha aspecto normal. O restante da cavidade abdominal permaneceu sem alterações. Não houve alterações macroscópicas nos demais órgãos abdominais.

Ao estudo histológico, verificou-se que os ovários tanto dos animais controle quanto dos reimplantados estiveram preservados, não havendo diferenças entre eles. Também não foram encontradas diferenças entre ovários reimplantados íntegros ou fatiados. A viabilidade ovariana foi confirmada pela presença de angiogênese satisfatória, vários folículos em diferentes estágios de maturação, bem como corpos lúteos e cistos foliculares em proporções variáveis. Não foram identificados sinais de isquemia ou necrose.

A histologia tubária das coelhas do Grupo 1 foi normal, com microvilosidades bem desenvolvidas, trofismo preservado e ausência de sinais inflamatórios ou degenerativos. No Grupo 2, foram encontradas hidrossalpinge em quatro coelhas. Os demais animais apresentaram histoarquitetura tubária conservada.

A histoarquitetura uterina de todas as coelhas foi mantida. O endométrio evidenciou diversas fases de proliferação compatíveis com as fases do ciclo estral, indicando adequada produção hormonal.

DISCUSSÃO

Diversas técnicas experimentais de auto-implante ovariano vêm sendo pesquisadas.¹²⁻¹⁷ A multiplicidade de espécies animais e de métodos estudados para a preservação da função ovariana resulta em informações conflitantes quanto à eficácia da manutenção hormonal.^{18,19} Optou-se pelo emprego de coelha como animal de experimentação a partir da observação de sua boa capacidade reprodutiva e da simplicidade do procedimento cirúrgico sem a necessidade de material especial, considerando também a linha de pesquisa desenvolvida por nós no Departamento de Cirurgia da UFMG referente a transplante de órgãos e tecidos.

Utilizou-se quetamina por suas características de induzir estado de sedação, imobilidade e analgesia acentuada, com efeito de anestesia

dissociativa, com larga margem de segurança e fácil controle do plano anestésico.

No presente estudo, não houve diferença nas concentrações hormonais entre o Grupo 1 (controle) e o Grupo 2 (submetidos a cirurgia dos ovários). Do mesmo modo, o estudo microscópico ovariano em ambos os grupos não mostrou evidências que sugerissem hiper ou hipofunção hormonal, como por exemplo, hipotrofia ou hiperplasia endometrial, fato esse comprovado pelas dosagens dos hormônios hipofisários e gonadais, que se mantiveram dentro da faixa de normalidade.

O auto-implante ovariano ortotópico avascular foi um bom método para a completa recuperação das funções ovarianas. O suprimento sanguíneo é um fator importante para manter a vitalidade tanto dos auto-implantes quanto dos transplantes de ovário. Os resultados do presente experimento confirmam que a função ovariana pode ser preservada após castração seguida de implante ovariano sem a realização de anastomose vascular em coelhos. Esse fato também fora constatado previamente em ratos.^{1,2,20-22} A ausência de anastomose vascular não interferiu na vitalidade dos ovários, que foram envolvidos por neoformação vascular adequada. Não foram detectadas complicações decorrentes da falta do restabelecimento vascular cirúrgico, pois nenhum dos animais apresentou sinais de isquemia ovariana. Esses achados contradizem alguns autores, que consideram fundamental a revascularização cirúrgica dos enxertos ovarianos para a manutenção de sua funcionalidade.^{5,23,24} Por outro lado, existem estudos que constataram ser a anastomose do pedículo vascular desnecessária para manutenção da vitalidade e função ovariana. A intensa neovascularização que se forma em torno do ovário parece ser suficiente para conservar sua vitalidade.²⁴⁻²⁶ Os elementos responsáveis pela estimulação da angiogênese ainda permanecem desconhecidos.²⁷ De acordo com a literatura, o tecido ovariano é uma rica fonte de fatores angiogênicos, que estimulam a rápida migração de células endoteliais em casos de transplante, o que leva ao restabelecimento da circulação sanguínea.²⁸ *Dissen et al.*²⁵ implantaram córtex ovariano adjacente à veia jugular, e verificaram a revascularização do enxerto 48 horas após o procedimento. Esse fenômeno foi acompanhado de aumento na expressão de agentes angiogênicos específicos, principalmente do fator de crescimento derivado do endotélio. Esses autores também sugeriram que a secreção de gonadotropinas desempenha um papel significativo na resposta vascular. Dentre as gonadotropinas hipofisárias, o FSH parece ser o mais importante, devido ao estímulo à mitose celular da granulosa e à inibição de sua apoptose. O tratamento de folículos antrais de ratos com doses crescentes de FSH causam supressão da fragmentação do DNA dose-dependente, atingindo a supressão máxima de 60%.^{26,27} Em decorrência da privação de fatores mitogênicos e tróficos, como as gonadotropinas e os esteróides ovarianos, há lesão por apoptose das células do ovário. A dosagem de FSH manteve-se dentro dos limites da normalidade nos grupos estudados.

Um fator descrito como de importância para a sobrevivência e desenvolvimento folicular após retirada cirúrgica dos ovários é a temperatura média de conservação do tecido. Ao contrário de outros modelos de transplante de órgãos, o tecido ovariano à temperatura em torno de 37°C mostra melhor conservação do órgão, se comparado ao armazenamento em gelo. É possível que os oócitos primordiais e os folículos primários tenham a mesma sensibilidade a temperaturas baixas, assim como os oócitos e folículos maduros.^{28,29} Durante o ato operatório, tomou-se o cuidado

de realizar o reimplante dos ovários logo após a ooforectomia, com o intuito de manter a temperatura ovariana mais próxima da fisiológica, minimizando possíveis perdas de células ovarianas.

A avaliação macroscópica e microscópica não mostrou diferenças quanto à preservação ovariana quando implantada na forma íntegra ou fatiada. Por outro lado, em estudo prévio com ratas, os resultados hormonais foram melhores no grupo de reimplante ovariano fatiado.^{1,2,25,30} Contudo, essa diferença não foi verificada na coelha. Cabe, portanto, considerar que o implante ovariano fatiado pode ser mais eficaz do que o íntegro. Diante da falta de uniformidade entre os resultados das duas espécies estudadas por nós e a aparente ausência de subsídios na literatura para essa questão, é fundamental prosseguir nessa linha de pesquisa, em busca da resposta a esse problema.

O período da coleta sanguínea para dosagens hormonais coincidiu com a fase de puerpério em todas as coelhas do Grupo-controle. O mesmo não ocorreu com os animais do Grupo 2, o que explica a maior variação hormonal entre os animais de mesmo subgrupo. A dosagem de FSH nas coelhas estudadas não mostrou diferença com significância estatística entre os grupos 1 e 2. Esse fato mostra que os ovários reimplantados mantiveram a produção hormonal de estradiol dentro da normalidade, já que por mecanismo de retroalimentação, qualquer diminuição da produção de estradiol estimularia a liberação do FSH.

A secreção basal de LH é suprimida pela combinação da progesterona secretada pelo corpo lúteo e do estradiol derivado de folículos antrais.⁶ Como a concentração de LH manteve-se dentro dos limites da normalidade nos animais submetidos ao transplante ovariano autólogo, tal fato comprova adequada produção hormonal nos ovários estudados.

A Tabela 1 mostra que a média dos valores hormonais nos animais submetidos ao reimplante esteve dentro da variação normal para progesterona, estradiol, FSH e LH. Portanto, a viabilidade dos ovários reimplantados foi evidenciada pela presença de hormônios séricos circulantes, o que valida o método utilizado como alternativa para preservação hormonal em coelhas.

CONCLUSÃO

O transplante autólogo ortotópico de ovários na forma íntegra ou fatiada sem preservação do pedículo vascular é viável e preserva as funções endócrinas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq e à FAPEMIG pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste trabalho.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this work was to assess endocrine and histological ovarian aspects of rabbits submitted to bilateral oophorectomy and orthotopic autologous intact and sliced ovarian transplantation without a vascular pedicle. **Method:** 42 New Zealand White and California rabbits were studied. Ovaries were removed and orthotopically transplanted with no vascular anastomoses: Group 1 (n = 8), only laparotomy and laparorrhaphy were performed; Group 2A (n = 8) intact ovaries were re-implanted on both sides; Group 2B (n = 8) both ovaries were sliced and orthotopically re-implanted; Group 2C (n = 8), an intact ovary was re-implanted on one side, and a sliced ovary was re-implanted on the other side. Estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels were assessed nine months after surgery. At the end of the experiment, the morphologic aspect of ovaries, uterus, and tubes were performed. One-way ANOVA and Tukey-Kramer tests compared the hormonal dosages. The $p < 0.05$ significance was stated. **Results:** Ovary implants were surrounded by connective tissue; they were well vascularized and presenting follicles in different stages of development. Hormonal values were normal in all rabbits. **Conclusion:** Entire or sliced orthotopic autologous ovarian transplantation with no vascular pedicle is viable in rabbits, and effective in preserving normal levels of the ovarian hormone.

Keywords: Histology; Ovarian function tests, Transplantation, Rabbits

REFERÊNCIAS

- Marmor D. Fertility after antimetabolic treatments. *Bull Cancer* 1994;84:764-9.
- Mackie EJ, Radford JA, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:74-8.
- Resende CAL, Gobbi H, Geber S. Aspectos embriológicos, Histológicos, Anatômicos e Fisiológicos dos Ovários. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editors. *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*, 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1060-1095.
- Simões PM, Machado JÁ. Complicações das cirurgias sobre os ovários. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, editors. *Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina*, 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 1126-8.
- Corleta HVE, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998;70:16-9.
- Baber R, Adbella H, Studd F. The premature menopause. *Prog Obstet Gynaecol* 1991;9:209-26.
- Seethalakshmi L, Flores C, Carboni AA, Bala R, Diamond DA, Menon M. Cyclosporine, its effects on testicular function and fertility in the prepubertal rat. *J Androl* 1990;11:17-24.
- Ramírez G, Navarte J, Bittle PA, Ayers-Chastain C, Dean SE. Cyclosporine-induced alterations in the hypothalamic hypophyseal gonadal axis transplant patients. *Nephron* 1991;58:27-32.
- Speroff T, Dwason NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:165-74.
- Aubard Y, Newton H, Scheffer G, Gosden R. Conservation of the follicular population in irradiated by the cryopreservation and orthotopic autografting ovarian tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:83-7.

11. Von Eye CH, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998;70:16-9.
12. Parks JE, Ruffing NA. Factors affecting low temperature survival of mammalian oocytes. *Theriogenology* 1992;37:59-72.
13. Lara HE, Hiney JK, Dissen GA, Rivier C, Ojeda SR. Functional recovery of the developing rat ovary after transplantation. *Endocrinology* 1991;129:1849-60.
14. Cormier E, Sibella P, Chatelet F. Études histologiques et devenir fonctionnel des greffes de trompe et d'ovaire chez la rate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1985;14:567-73.
15. Cooper JE. Ethics and laboratory animals. *Vet Rec* 1985;116:594-5.
16. Petroianu A Pesquisa experimental. In: Petroianu A. *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. Ied Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.185-90.
17. Callejo J, Jáuregui MT, Valls C, Fernandes ME, Cabré S, Lailla J. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngenic Lewis rat. *Fertil Steril* 1999;72:513-7.
18. Namba Y, Yamamoto M, Atrishima K, Eguchi Y. Suppressive effect of perinatal tests on the differentiation of fetal ovaries transplanted into adult males in the rat. *J Anat* 1997;191:31-8.
19. Weissman A, Gotlieb L, Colgan T, Jurisicova A, Greenblatt EM, Casper RF. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999;60:1462-7.
20. Rone JD, Halvorson LM, Goodman AL. Ovarian angiogenesis in rabbits. *J Reprod Fertil* 1993;97:359-65.
21. Nisolle M, Casanas-Roux F, Qu J, Motta P, Donnez. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *J Fertil Steril* 2000;74:122-9.
22. Gallagher AC, Chambers TJ, Tobias JH. Distinct effects of ovarian transplantation and exogenous 17B estradiol on cancellous bone of osteopenic ovariectomized rats. *Eur J Endocrinol* 1995;133:483-8.
23. Esquifino AI, Moreno ML, Agrasal C, Villanúa MA. Effects of cyclosporine on ovarian function in sham-operated and pituitary-grafted young female rats. *Soc Exp Biol Med* 1995;208:397-403.
24. Harp R, Leibach J, Black J, Keldahl C, Karow A. Cryopreservation of murine ovarian tissue. *Cryobiology* 1994;31:336-43.
25. Dissen GA, Lara HE, Fahrenbach WH, Costa ME, Ojeda SR. Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression. *Endocrinology* 1994;134:1146-54.
26. Gallagher AC, Chambers TJ, Tobias JH. Distinct effects of ovarian transplantation and exogenous 17B estradiol on cancellous bone of osteopenic ovariectomized rats. *Eur J Endocrinol* 1995;133:483-8.
27. Esquifino AI, Moreno ML, Agrasal C, Villanúa MA. Effects of cyclosporine on ovarian function in sham-operated and pituitary-grafted young female rats. *Soc Exp Biol Med* 1995;208:397-403.
28. Petroianu A, Alberti LR, Vasconcellos LS. Histoarquitetura, função endócrina e taxa de gravidez após auto-implante ovariano ortotópico íntegro e fatiado em coelha. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26:117-23.
29. Chaves DNB, Petroianu A, Alberti LR, Pereira WA. Effects of thalidomide, cyclosporine and diclofenac on skin allograft survival in rats. *Transpl Proceed* 2004;33:1018-20.
30. GORE-LANGTON RE. Cyclosporine differentially affects estrogen and progesterin synthesis by rat granulosa cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 1988;57:187-98.

IMPACTO EM LONGO PRAZO DA INFECÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL

Long-Term Impact In Hepatitis C Virus Infection In Post transplantation

Euler Pace Lasmar, Marcus Faria Lasmar, Leonardo Faria Lasmar, Adalberto Fernandes Nogueira, Marina Ribeiro de Oliveira Santos, Luiz Flávio Couto Giordano, Heloisa Reniers Vianna, Juliene Borges Fujji

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto da infecção crônica do vírus da hepatite C (HCV) na evolução do transplante (Tx) renal, estudando-se as complicações e a sobrevida do paciente e do enxerto. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional analisando 40 pacientes HCV positivos e 40 pacientes HCV negativos transplantados no mesmo período. **Resultado:** O tempo médio de transplante foi de $12,3 \pm 4,5$ anos em pacientes com infecção por HCV e de $12,5 \pm 2,9$ anos em pacientes sem infecção por HCV ($p=0,49$). Não houve diferença estatística significativa com relação à idade e sexo de receptores, idade e tipo de doadores. A função renal atual dos pacientes HCV positivos foi de $47,3 \pm 24,9$ ml/min e nos HCV negativos, $54,9 \pm 27,2$ ml/min ($p=0,48$). A sobrevida do enxerto e dos pacientes foi semelhante em ambos os grupos. A principal causa de óbito nos dois grupos foi infecção bacteriana (10% nos pacientes HCV positivos e 12,5% nos HCV negativos; $p=0,26$). As principais complicações observadas nos dois grupos: rejeição aguda, infecção bacteriana e incidência de diabetes mellitus foi semelhante. Alterações nas enzimas hepáticas e cirrose ocorreram apenas em três pacientes com infecção por HCV. **Conclusão:** A infecção por vírus C não teve impacto na sobrevida do enxerto e dos pacientes, bem como em suas complicações.

Descritores: HCV, Transplante Renal, Falência Renal Crônica

INTRODUÇÃO

A Infecção por vírus da hepatite C (HCV) constitui a principal causa de doença hepática em pacientes portadores de insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise e em transplantados renais. A prevalência de HCV varia de acordo com centros e países, sendo de 3% a 80% nos pacientes em diálise e 10 a 41% em receptores de transplante renal.^{1,2}

Pacientes HCV positivos na lista de espera para Tx apresentam maior risco de mortalidade do que aqueles submetidos a Tx, risco que aumenta com o tempo de espera.^{3,4}

Apesar da melhora no resultado do Tx renal, várias publicações têm mostrado que a insuficiência hepática secundária à infecção por HCV representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunossuprimidos.⁵

É controverso na literatura, o impacto do HCV na sobrevida do paciente e do enxerto no curto e longo prazos.^{6,7,8,9,10,11}

O objetivo deste trabalho foi observar o impacto da infecção crônica do vírus HCV na evolução do Tx renal, considerando-se a sobrevida do paciente e do enxerto, bem como eventuais complicações.

MATERIAL E MÉTODO

Foi analisada a evolução clínica de 40 pacientes HCV positivos e 40 pacientes HCV negativos, selecionados retrospectivamente em

Instituição:

Unidade de Transplante Renal do Hospital Universitário São José / Hospital Mater Dei – Belo Horizonte / MG

Correspondência:

Euler Pace Lasmar

Rua Newtow, 89 – Belo Horizonte / MG – CEP: 30360-200 – Brasil

Tel.: (31) 3297 8848

E-mail: lasmar@superig.com.br

Recebido em: 16.06.2008

Aceito em: 02.07.2008

um mesmo período de realização dos transplantes até o presente momento. Os pacientes HCV positivos foram submetidos a biópsia hepática prévia ao Tx, sendo que nenhum apresentava histologia, hepatite crônica ativa ou cirrose.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo e cor dos receptores, tipo do doador, tipagem HLA, tempo do Tx, função renal atual, sobrevida do enxerto e do paciente, tempo e causa da perda do enxerto e dos pacientes, imunossupressão utilizada e complicações observadas.

O teste do anticorpo anti-HCV foi realizado prévia e seriadamente após o Tx, através do método Elisa de primeira geração no período de 1990 a 1992, segunda geração durante 1992 a 1997 e terceira geração em seguida. A função renal foi avaliada pela depuração de creatinina através da fórmula de Cochrout Gault.

A fenotipagem do vírus C não foi feita, por se tratar de estudo retrospectivo.

As causas da insuficiência renal foram indeterminadas em 37 pacientes (46,2%); glomerulonefrite crônica em 26 pacientes (32,5%); doença policística renal, cinco pacientes (12,5%); nefrosclerose hipertensiva, cinco pacientes (12,5%); nefrite intersticial crônica, quatro pacientes (1,0%); nefropatia diabética, dois pacientes (0,5%) e doença de Alport, um paciente (0,25%).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparação entre os dois grupos em relação às variáveis quantitativas, utilizou-se o teste não paramétrico Mann-Whitney. Quando a comparação envolveu variável qualitativa foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, sendo o nível de significância de 5%, $p=0,05$.

RESULTADO

O tempo médio de Tx foi de $12,3 \pm 4,5$ anos nos pacientes HCV positivos e de $12,5 \pm 2,9$ anos nos HCV negativos ($p=0,49$). A tabela 1 mostra as características demográficas de ambos os grupos. Não houve diferença estatística significativa com relação à idade e sexo do receptor, bem como da idade e tipo do doador, sendo que a incidência de HLA haploideítico foi maior nos pacientes HCV negativos ($p=0,05$). A função renal atual nos HCV positivos foi $47,3 \pm 24,9$ ml/min e nos HCV negativos $54,9 \pm 27,2$ ml/min ($p=0,48$) e a sobrevida do enxerto foi semelhante em ambos os grupos, sendo de 30% nos pacientes HCV positivos e 40% nos pacientes HCV negativos ($p=0,48$) (tabela 1). O tempo em meses até a perda do enxerto foi de $36,1 \pm 3,1$ nos pacientes HCV positivos e $47,7 \pm 40,6$ nos HCV negativos ($p=0,67$), sendo que a principal causa foi óbito, idêntico em ambos os grupos (13 pacientes, 32,5%), seguida da nefropatia crônica do enxerto (NCE), que teve maior incidência nos pacientes HCV negativos (30,0%) do que nos HCV positivos (15,5%); $p=0,03$ (tabela 2). A sobrevida dos pacientes foi de 65% nos HCV positivos e 67,5% nos HCV negativos ($p=0,22$), sendo o óbito mais precoce nos pacientes HCV positivos ($18,0 \pm 30,2$ meses \times $49,8 \pm 58,7$ meses, $p=0,03$). A principal causa de óbito foi infecção bacteriana, semelhante em ambos os grupos, sendo 10,0% nos HCV negativos e 12,5% nos HCV positivos ($p=0,63$) (tabela 3). Não houve diferença significativa na imunossupressão entre grupos ($p=0,87$), predominando o esquema ciclosporina (CSA), azatioprina (AZA) e prednisona (PRED) (tabela 4). A incidência de rejeição aguda foi de 35% no grupo HCV positivo e 25% no

HCV negativo ($p=0,26$) e as principais complicações observadas nos dois grupos foram: rejeição aguda e infecções bacterianas. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de diabetes melito pós Tx, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes analisados. As alterações nas enzimas hepáticas (TGO, TGP e GGT), bem como cirrose, ocorreram apenas em três pacientes HCV positivos (tabela 5).

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes

	HCV+	HCV-	Valor p
Idade (receptor)	37,3±17,3	32,8±12,4	0,09
Idade (doador)	32,0±10,3	33,8±12,5	0,4
Sexo (M,F)	31/10	27/13	0,31
Cor receptor (B,M,P)	28/6/6	38/1/1	0,08
Tipo doador (DVR,DVNR,DF)	17/1/22	23/2/2015	0,11
HLA (HD,HI,I,NT)	3/8/0/29	4/16/2/18	0,05
Tempo de Tx (anos)	12,3±4,5	12,5±2,9	0,49
Depuração creat atual (ml/min)	47,3±24,9	54,9±27,2	0,48
Perda do enxerto	28(70%)	34(60%)	0,48
Óbito	14(35%)	13(32,5%)	0,22

M = masculino, F = feminino, B = branco, M = mulato, P = preto, DVR = doador vivo relacionado, DVNR = doador vivo não relacionado, DF = doador falecido, HD = haplodiferente, HI haploideítico, I = idêntico, NT = não tipado.

Tabela 2. Tempo e causa da perda do enxerto

	HCV+	HCV-	Valor p
Tempo até perda (meses)	36,1±3,1	47,7± 40,6	0,67
Causa da perda - óbito	13(32,5%)	13(32,5%)	1,0
- NCE	6(15,02)	12(30,0%)	0,03
- outras	21(52,5%)	15(37,5%)	0,04

NCE= nefropatia crônica do enxerto

Tabela 3. Tempo até óbito e causas do óbito

	HCV+	HCV-	Valor p
Tempo até óbito (meses)	18,0±30,2	49,8±58,7	0,03
Causa/óbito - infecções bacterianas	5	4	0,63
- cancer de pulmão	1	0	-
- hemorragia pulmonar	0	1	-
- hemorragia retroperitoneal	1	0	-
- linfoma	1	0	-
- outras	2	2	-
- indeterminada	4	6	-

Tabela 4. Imunossupressão dos pacientes

Tipo	HCV+	HCV-	Valor p
CSA+AZA+PRED	29(72,5%)	28(70,0%)	0,87
CSA+AZA+PRED+OKT3	5(12,5%)	7(17,5)	0,4
CSA+AZA+PRED+BAS	1(2,5%)	1(2,5%)	1,0
CSA+MMF+PRED	3(7,5%)	2(5,0%)	0,85
CSA+SRL+PRED	1(2,5%)	1(2,5%)	1,0
TCA+MMF+PRED	1(2,5%)	1(2,5%)	1,0

CSA = ciclosporina neoral, AZA = azatioprina, OKT3 = orthoclone, BAS = basiliximab, SRL = sirolimo, TAC = tacrolimo, PRED = prednisona

Tabela 5. Complicações dos transplantes

Tipo	HCV+	HCV-	Valor P
Rejeição aguda	14(35,0%)	10(25,0%)	0,36
Infecções bacterianas	9(22,5%)	10(25,0%)	0,79
Necrose tubular aguda	9(22,5%)	6(15,0%)	0,39
Nefrotoxicidade por CSA	6(15,0%)	6(15,0%)	1
Citomegalovirose	3(7,5%)	1(2,5%)	0,61
Alterações dos enzimas	2(5,0%)	0	0,47
Diabete melito pós Tx	5(12,5%)	1(2,5%)	0,2
Cirrose Hepática	1(2,5)	0	0

DISCUSSÃO

A história natural de hepatite por HCV em pacientes submetidos a Tx renal ainda não está bem estabelecida. Alguns autores acreditam que a imunossupressão facilita a replicação viral e agrava a doença hepática.^{12,13} Entretanto, um aumento na carga viral pode não se associar a um aumento no risco da doença hepática após o Tx.^{6,14,15}

De acordo com a literatura, o mau resultado do Tx em pacientes com HCV decorre da elevada mortalidade e morbidade determinadas pela doença hepática e infecção bacteriana.^{6,12,13,16} Insuficiência hepática constitui a principal causa de morte a longo prazo em 8 a 28% dos casos.^{1,5} No nosso estudo, a principal causa de óbito nos pacientes HCV positivos e negativos foi decorrente à infecção bacteriana, de incidência semelhante em ambos os grupos. Cirrose hepática e alterações nas enzimas hepáticas ocorreram em apenas três pacientes HCV positivos, porém, não foram responsáveis pelo óbito dos pacientes, contrariando o observado na literatura.^{9,17}

A sobrevida dos pacientes em ambos os grupos estudados foi semelhante, porém, o óbito foi mais precoce nos pacientes HCV positivos. Não houve diferença significativa na sobrevida do enxerto entre pacientes HCV positivos e negativos, o que está de acordo com algumas publicações encontradas na literatura,^{18,19} contrariando outros estudos.^{7,13}

A incidência de rejeição aguda em pacientes infectados por HCV ainda é controversa. Algumas publicações têm demonstrado elevada frequência entre os pacientes HCV positivos quando comparados com os HCV negativos.^{12,20,21} Entretanto, não foi encontrada diferença significativa na incidência da rejeição aguda nos grupos estudados no presente estudo.

A prevalência do diabete melito foi pequena, não ocorrendo diferença estatisticamente significativa entre grupos, ao contrário do que se observa na literatura.^{22,23} Provavelmente, isso foi devido ao predomínio quase absoluto da imunossupressão com CSA e ao pequeno número de pacientes analisados. Apenas dois pacientes receberam tacrolimo, que é uma droga potencialmente diabetogênica, principalmente em pacientes HCV positivos.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que a infecção por vírus C não teve impacto na sobrevida dos pacientes, do enxerto, bem como no aumento da incidência da infecção bacteriana, rejeição aguda e insuficiência hepática. São necessários estudos prospectivos com número maior de pacientes, incluindo carga viral e análise do genótipo para melhor definir o impacto do HCV no transplante renal em longo prazo. A observação dos pacientes deverá continuar, para que se observe o resultado em longo prazo.

ABSTRACT

Purpose: The authors assessed the impact on the kidney transplantation associated to the C virus chronic hepatitis (HCV) infection, analyzing the complications, patients' and graft survival. **Methods:** Retrospective study of 40 kidney transplant recipients bearers of HCV infection and 40 kidney transplant recipients no-bearers of HCV infection along the same post transplantation period. **Results:** The mean post transplantation time was 12.3 ± 4.5 years of patients bearers of HCV infection, and 12.5 ± 2.9 years of patients no-bearers of HCV infection (P=0.49). There was no statistical difference as to the age and gender of recipients or donors. The present renal function in patients bearers of HCV infection was 47.3 ± 24.9 ml/min, and 54.9 ± 27.2 ml/min in the group of no bearers (p= 0.48). The incidence of the graft and patient survival was similar in both groups. The main cause of death in both groups was bacterial infection (10% in HCV patients and 12.5% in the group of no bearers, p=0.63). The most common complication between both groups was acute allograft rejection and bacterial infection, and the incidence of diabetes mellitus showed no statistical difference. Abnormal levels of liver enzymes and cirrhosis were only observed in patients bearers of HCV infection. **Conclusion:** HCV infection did not show to have impact on the patient and graft survival and on complications in the post transplantation.

Keywords: HCV, Kidney Transplantation, Chronic Kidney Failure

REFERÊNCIAS

1. Fabrizi F, Poodad F, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end stage renal disease. *Hepatology*. 2002;36(1):3
2. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int*. 1997;52 (3):843
3. Bloom RD, Sayer G, Fak et al: Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant*. 2005;5:139
4. Sezer S, Ozdemir FN, Akcay A et al: Renal transplantation offers a better survival in HCV infected ESRD patients. *Clin Transplant*. 2004;18:G19
5. Pereira BJ: Hepatitis C infection and post-transplantation liver disease. *Nephrol Dial Transpl*. 1995;10 (suppl1):58
6. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH et al: The impact of pre transplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation*. 1995;60:799
7. Gentil MA, Rocha JL, Rodrigues-Algarra G et al: Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2453
8. Stempel CA, Lake J, Kuo G et al: Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Transplantation*. 1993;55:273
9. Sahin GM, Sahin S, Kantarcig and Ergin H. Impact of hepatitis C virus infection on patient and graft survival in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:499-501
10. Pedrosa S, Martines L, Fonseca I et al. Impact of hepatitis C virus on renal transplantation: association with poor survival. *Transplant Proc*. 2006;38:1890-4
11. Corrêa Jr, Rocha FD, Gonçalves LF, Manfro RC. Long term effect of hepatitis B and C virus on the survival of kidney transplant patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49:389-94
12. Morales JM, Campistol JM: Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1343
13. Logendre CH, Garrigue V, Le Bihan C et al: Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in Kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65:667
14. Roth D, Zucker K, Cirocco R et al: The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int*. 1994;45:238
15. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N et al: Clinical outcome of HCV infection after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32:1940
16. Knoll GA, Tankersle MR, Lec LY et al: The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:608
17. Morales JM, Domingues-Gil B, Sanz-Gajardo D et al: The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late allograft failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:572
18. Pereira BJ. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int*. 1998;53:1374
19. Lee WC, Shu KH, Cheng CH et al: Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation. *Am J Nephrol*. 2001;21:300
20. Morales JM: Renal transplantation in patients positive for hepatitis B or C. *Transplant Proc*. 1998;30:2064
21. Corell A, Morales JM, Mandrono A et al: Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet*. 1995;346:1497
22. Manga G, Sahin S, Kantarci et al: Impact of hepatitis C virus infection on patient and graft survival in kidney transplantation. *Transp Proc*. 2006;38:499-501
23. Stehman-Breenco, Emerson S, Gretch D et al. Rise of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:629.

MICA: UMA MOLÉCULA SECUNDÁRIA DE HISTOCOMPATIBILIDADE COM PAPEL NA REJEIÇÃO E NA IMUNOTOLERÂNCIA

Mica: a secondary histocompatibility molecule playing a role in the rejection and immunotolerance

Tatiana Michelon¹, Cristiane Sandri¹, Regina Schroeder¹, Jorge Neumann²

RESUMO

O gene MICA (*Major histocompatibility complex class I chain-related gene A*) codifica moléculas que apresentam similaridades estruturais com os antígenos HLA de classe I. No entanto, as moléculas MICA não se ligam à β 2-microglobulina, nem apresentam peptídeos aos linfócitos T. A transcrição dessas moléculas é induzida em condições de estresse celular. São expressas predominantemente na superfície de fibroblastos, células endoteliais e epiteliais, além de células tumorais. São moléculas que interagem com o receptor NKG2D presente em células NK e em linfócitos $\gamma\delta$ e $T\alpha\beta$ CD8⁺, induzindo citotoxicidade. Por ser um sistema polimórfico, está envolvido em respostas aloimunes. Essas moléculas têm se revelado importantes no contexto dos transplantes de órgãos e de tecidos, induzindo a formação de aloanticorpos e participando de processos de rejeição, independentemente de anticorpos anti-HLA. Recentemente, demonstrou-se que moléculas MICA solúveis (sMICA) participam da evasão da resposta imune no contexto dos tumores e da gestação. Este artigo revisa a biologia das moléculas MICA, a importância clínica dos anticorpos anti-MICA em transplantes e discute as evidências do potencial de indução de imunotolerância das moléculas sMICA, ainda pouco exploradas clinicamente nos transplantes e em doenças com envolvimento do sistema imune.

Descritores: Anticorpos, Antígenos de Histocompatibilidade Menor, Transplante, Rejeição de Enxerto, Tolerância Imunológica

INTRODUÇÃO

As principais moléculas de histocompatibilidade em humanos (conhecidas como HLA, do inglês *Human Leukocyte Antigens*) compreendem o sistema gênico mais polimórfico e são codificadas em uma região do braço curto do cromossomo 6, dentro do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH). As proteínas HLA são divididas em duas classes expressas na membrana celular – classes I e II – com distribuição tissular extensa e responsáveis pela apresentação de peptídeos (próprios e não-próprios) ao sistema imune. Após o transplante, essas moléculas são alvo de reconhecimento pelo sistema imune do receptor, desencadeando todas as respostas imunes genericamente denominadas rejeição.¹

Os produtos de outros genes de histocompatibilidade causam uma resposta menos intensa e são consequentemente conhecidos como Antígenos Secundários de Histocompatibilidade (ex: MICA e MICB). No entanto, as combinações de antígenos secundários também estão envolvidas em respostas imunes específicas e têm se revelado importantes no contexto de diversas patologias e situações peculiares de resposta imune em humanos, como nos transplantes de órgãos e tecidos.²

MICA: ESTRUTURA GÊNICA E PROTEICA

Os genes que codificam as proteínas MICA foram descritos independentemente em 1994 por dois grupos de investigadores. Estes genes também estão localizados no cromossoma 6 e codificam

Instituições:

¹ Programa de Pós-Graduação em Patologia - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre / RS

² Santa Casa de Porto Alegre – Laboratório de Imunologia de Transplantes – Porto Alegre / RS

Correspondência:

Tatiana Michelon

Av. Luiz Manoel Gonzaga, 351 – Sala 308 – Porto Alegre / RS – CEP: 90470-280 – Brasil

Tel./Fax: (51) 3029 5443

E-mail: tatimich@yahoo.com

Recebido em: 02.06.2008

Aceito em: 30.06.2008

proteínas (antígenos) similares aos produtos derivados dos genes HLA de classe I, porém, possuem algumas particularidades estruturais, funcionais e de distribuição tissular. Por isso, foram denominadas MIC, contração de “*MHC Class I Chain-related*”.³

Ao contrário das moléculas HLA de classe I “clássicas”, as moléculas MIC não estão associadas à β 2-microglobulina,^{4,5} são independentes de qualquer proteína transportadora (TAP) e não possuem função de apresentação antigênica ao sistema imune adaptativo.^{4,6} As peculiaridades da sua estrutura, revelando as homologias e diferenças com relação às moléculas HLA de classe I, foram esclarecidas somente a partir da definição da sua estrutura cristalográfica em 1999.⁷

Estudos de mapeamento já identificaram 7 loci MIC (MICA até MICG), dos quais somente os loci MICA e MICB foram codificados até o momento. Da mesma forma que os genes HLA, os genes MIC são polimórficos, porém, em escala significativamente menor. Atualmente, existem 64 alelos MICA e 30 alelos MICB descritos.⁸

MICA e MICB estão localizados a 46,4 e 141,2 kb centromericamente ao HLA-B, respectivamente.⁹ O locus MICA codifica polipeptídeos de membrana de 383 a 389 aminoácidos com extensão que varia conforme a extensão das repetições de alanina na região transmembrana, possuindo massa molecular relativa de 43kDa.¹⁰ O locus MICB codifica uma proteína de 383 aminoácidos, atingindo 8% de similaridade à proteína MICA.⁹ A estrutura geral das moléculas MIC é semelhante àquela das moléculas HLA de classe I, possuindo 3 domínios α (α 1 a α 3), um domínio trans-membrana e outro domínio intracitoplasmático. A seqüência linear de aminoácidos possui 21% de identidade nos domínios α 1-2 e de 32 a 36% no domínio α 3.¹⁰

EXPRESSÃO CELULAR E FUNÇÃO BIOLÓGICA

Os produtos dos genes MICA são expressos na superfície de células endoteliais, queratinócitos, fibroblastos e células mononucleares de sangue periférico. Também são expressos em epitélio gástrico e células trofoblásticas.^{2,3,5,9} Usualmente, as moléculas MICA não estão expressas na membrana de células T (CD4⁺ e CD8⁺) e células B.¹¹ Apesar de as moléculas MIC estarem expressas na maioria das células de origem epitelial, ainda existe alguma dúvida com relação à sua expressão nas células que compõem os rins.^{4,12,13}

As moléculas MICA atuam como ligantes para células *Natural Killer* (NK), células T com receptor $\gamma\delta$ e células T CD8⁺ que expressam o receptor NKG2D. Este é um receptor co-localizado com DAP10, uma proteína de sinalização trans-membrana^{14,15} envolvida nas respostas anti-tumorais, anti-virais, hematopoiéticas e de imunomodulação.¹⁶

Em linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ essas proteínas não são expressas constitutivamente na membrana, mas podem ser isoladas a partir de lisados celulares ou após serem submetidas a determinados estímulos.^{5,11,17}

Existe uma discreta diferença entre os tipos celulares que expressam constitutivamente os produtos MIC no citoplasma ou na superfície celular (Tabela 1: adaptada de Stephens et al, 2001).¹⁸ As proteínas de superfície podem ser hipo- ou hiper-expressas em células transformadas de vários tipos, particularmente as células de origem epitelial. Disto deriva o conceito de que as moléculas MIC representam marcadores de estresse epitelial, o que é consistente com sua super-expressão em membrana celular após indução por calor ou por infecção viral.^{4,6,19}

A maioria dos estudos envolvendo as moléculas MICA nos transplantes tem explorado a importância do seu potencial alo gênico, seja pela busca da máxima compatibilidade em transplantes de medula óssea, seja pela indução de aloanticorpos anti-MICA após transplantes de órgãos sólidos.

Todavia, sendo a expressão dessas moléculas modulada por mecanismos de estresse (infecções bacterianas, infecções virais, modificações tumorais, bem como episódios de rejeição), existe grande potencial intrínseco dessas moléculas interferirem com as respostas imunes do indivíduo, induzindo à citotoxicidade e secreção de citocinas.⁹

Em tumores, é reconhecida a importância das moléculas MICA expressas na membrana das células com transformação neoplásica (estresse) na indução de lise tumoral, a partir da sua interação com os receptores NKG2D de células NK e células T citotóxicas.²⁰

Em transplantes, ainda não se demonstrou o potencial das moléculas MICA do doador, hiper-expressas a partir do transplante (estresse), induzindo uma resposta citotóxica direta, ou seja, uma rejeição celular via ativação de células NK e células T. O *cross-linking* entre receptores NKG2D e as moléculas MICA auto-induzidas sugere a possibilidade desse mecanismo, uma vez que as células imunes reconhecem e atacam as células em estresse sem a necessidade da expressão de moléculas HLA de classe I ou do reconhecimento antigênico.²¹

ANTICORPOS ANTI-MICA EM TRANSPLANTES

Transplante renal

Do ponto de vista imunológico, três aspectos devem ser considerados imediatamente antes do transplante: a compatibilidade ABO, o grau de compatibilidade HLA e a eventual presença de anticorpos anti-HLA pré-formados (específicos ou não contra o seu potencial doador). Centros de transplante renal, por ser o órgão sólido com a maior taxa de rejeição, necessitam dispor de avaliações específicas no período pré-transplante na escolha do melhor par doador-receptor, na avaliação do risco imunológico pré-transplante e no acompanhamento da aloimunoreatividade e da imunossupressão ao longo do período pós-transplante.²¹⁻²⁴

Nos últimos 5 anos, os antígenos MIC ganharam importância na avaliação da aloimunoreatividade do par doador-receptor, principalmente a partir da observação de que rejeições também ocorrem em casos de identidade HLA entre doador e receptor (pares HLA-ídenticos). Além dos antígenos HLA habitualmente não pesquisados, tais como C, DP e DQ, também os antígenos MICA podem induzir a formação de anticorpos, com repercussão clínica pós-transplante.^{18,25}

A despeito da discussão sobre a expressão ou não das moléculas MICA na membrana de células renais, existe evidência de que essas moléculas estão presentes na membrana celular durante os eventos de rejeição aguda ou crônica após transplante.²⁶ Também existe evidência de anticorpos específicos contra os antígenos MIC do doador em receptores de transplante renal.²⁷

Publicações muito recentes demonstram que, à semelhança do que já se conhecia sobre anticorpos anti-HLA, os anticorpos anti-MICA podem ser formados a partir de processos imunizantes, como gestações e transplantes, e são mais frequentemente encontrados

Tabela 1. Distribuição dos produtos de genes MICA humanos*

Localização	Tipo de células	Deteção
Núcleo (mRNA)	Promielócitos, monócitos, fibroblasto e epitélio	Northern blot
Núcleo (mRNA)	Timo, próstata, testículos, sangue periférico, pulmões, fígado e intestino delgado	Northern blot
Núcleo (mRNA)	Todos os tecidos com células epiteliais	Northern blot
Citoplasma (proteína)	Neutrófilos e rim	IIF com anti-soro de coelho
Citoplasma (proteína)	Isolado fresco de monócitos e queratinócitos	IIF e FC com anti-soro de coelho
Superfície Celular (proteína)	Mucosas gástrica e intestinal e córtex tímico	IIF com Ac monoclonais
Superfície Celular (proteína)	Carcinoma de cólon e astrocitoma	IP e FC com Ac monoclonais
Superfície Celular (proteína)	Fígado	IIF com anti-soro de coelho
Superfície Celular (proteína)	Enxerto de pâncreas e rim	IIF com Ac monoclonais
Superfície Celular (proteína)	HCMV-infecção	FC com Ac monoclonais
Superfície Celular e Citoplasma (proteína)	Tumores epiteliais de pulmão, próstata, cólon, mama e ovário	IIF e FC com Ac monoclonais
Superfície Celular e Citoplasma (proteína)	Linhagens celulares transformadas derivadas de epitélio, queratinócitos, células T, células B, células endoteliais e monócitos	IP e FC com anti-soro de coelho
Superfície Celular e Citoplasma (proteína)	Isolados frescos de células endoteliais e fibroblastos	IP e FC com anti-soro de coelho
Superfície Celular e Citoplasma (proteína)	HCMV-infecção de células endoteliais e pneumonia intersticial	Imunocoloração de duas cores com Ac monoclonais

*modificada de Stephens et al; HCMV= citomegalovírus humano; IIF= imunofluorescência indireta; IP= imunoprecipitação; Ac= anticorpos; FC=citometria de fluxo

em pacientes que perderam enxerto renal do que em pacientes com enxerto funcionante.²⁸ Em nosso meio, a prevalência de pacientes submetidos a transplante renal na vigência de anticorpos anti-MICA pré-formados é de 26% e seu efeito deve ainda ser analisado, considerando-se os demais fatores que podem interferir na sobrevida do enxerto.²⁹

Estudos internacionais atuais demonstram que 11 a 20% das perdas de enxertos ocorrem em pacientes que nunca desenvolveram anticorpos anti-HLA, sugerindo que antígenos não-HLA (especialmente MICA) possam estar relacionados a este fenômeno.²⁸ Análises de sobrevida atuarial do enxerto no primeiro e quarto anos também indicam resultados significativos do envolvimento de anticorpos anti-MICA como um fator deletério.³⁰

Transplante pulmonar

Em transplante pulmonar, a presença de anticorpos anti-HLA específicos, pré-formados ou surgidos após o transplante tem sido relatada em pacientes com rejeição aguda de alto grau ou refratários ao tratamento com corticosteróides.³¹ É importante a identificação de anticorpos anti-HLA pré-formados até mesmo em baixos títulos, por representarem risco de desenvolvimento de rejeição hiperaguda, rejeição mediada por anticorpo e bronquiolite obliterante e, conseqüentemente, menor sobrevida do pulmão transplantado.^{24, 32}

Existe a possibilidade de que o dano endotelial, expresso imunopatologicamente como uma síndrome de destruição de capilares septais possa também estar relacionado a anticorpos anti-MICA. A demonstração de que esse fenômeno é decorrente de mecanismo humoral mediado por anticorpo anti-endotélio suporta a hipótese de que anticorpos anti-MICA possam causar o mesmo tipo de dano, considerando a alta expressão de MICA em endotélio, especialmente em momentos de estresse. Desta forma, assim como anticorpos anti-HLA e anti-endotélio, também anticorpos anti-MICA podem ter alguma implicação na fisiopatologia do dano crônico ao enxerto pulmonar.^{31, 32}

Transplante cardíaco

A presença de anticorpos anti-HLA classe I e II está associada ao desenvolvimento de rejeição aguda e crônica também após transplante cardíaco.³³ Recentemente, vem se demonstrando a ocorrência de rejeição a despeito da inexistência de anticorpos anti-HLA,^{34,35} sugerindo o envolvimento de outros anticorpos, tais como anti-vimentina e anti-endotélio. Os principais candidatos na fisiopatologia desse tipo de rejeição são os anticorpos dirigidos contra as moléculas MICA e MICB, devido a seu grande polimorfismo II e potencial de sensibilização alogênica.³⁶

A prevalência de anticorpos anti-MICA é da ordem de 30% pré e pós-transplante cardíaco,³³ sendo significativamente mais elevada entre pacientes que desenvolvem rejeição aguda grave (55-61% x 6-14%, na presença ou ausência de rejeição aguda, respectivamente, dependendo da técnica empregada). Na maioria dos casos, o aparecimento de anticorpos anti-MICA pós-transplante precede o diagnóstico de rejeição aguda, podendo auxiliar no manejo clínico.³⁷

Transplante hepático

A prevalência de anticorpos anti-HLA no pós-transplante hepático é de 24% e a de anticorpos anti-MICA é de 30% no pré e no pós-transplante.³³ Sua relevância clínica ainda precisa ser melhor estudada.

Transplante de medula óssea

O polimorfismo dos genes MICA e MICB pode estar envolvido no transplante de medula óssea alogênico e na doença do enxerto contra o hospedeiro.³⁸ A hipótese que sugere a participação das moléculas MICA na doença do enxerto contra o hospedeiro deriva especialmente do reconhecimento da sua marcada expressão em tecidos de origem epitelial, principalmente no epitélio gastrointestinal.¹⁸

Embora o seu papel não tenha sido ainda muito bem esclarecido no contexto do transplante de medula óssea, já se demonstrou que a busca de doador não aparentado contemplando também a compatibilidade de genes não-HLA, como MICA e MICB ou através de tipificações alternativas de regiões específicas do genoma que compreendam estes genes (“bloco beta”), resultam em maior sobrevida do paciente.^{39, 40}

SECREÇÃO DE MOLÉCULAS MICA (sMICA)

Recentemente, demonstrou-se que alguns tipos celulares possuem capacidade não apenas de expressar moléculas MICA, mas também de secretá-las. Em condições basais, a maioria das células não dispõe desse potencial. Células de alguns tipos tumorais e células do sinciotrofoblasto o fazem com propósitos muito claros de “imunossobrevivência”.^{41, 42}

Em tumores, esse potencial de secreção de moléculas solúveis de MICA (sMICA) representa um mecanismo de evasão da resposta imune. As moléculas sMICA funcionam como inibidores competitivos dos receptores NKG2D, evitando o reconhecimento das moléculas MICA ligadas à membrana e reduzindo o potencial de expressão de receptores NKG2D pelas células NK e células T.⁴³⁻⁴⁶ Desta forma, as moléculas MICA podem ser implicadas não somente na indução de citotoxicidade (quando ligadas à membrana), mas também na sua supressão (quando solúveis). Apesar de ser clinicamente difícil a diferenciação entre as moléculas MICA secretadas e aquelas liberadas a partir da lise das células tumorais, os níveis de sMICA são frequentemente elevados em pacientes com doença neoplásica avançada, como carcinoma hepatocelular, câncer de colo uterino e carcinoma epidermóide da cavidade oral.^{47, 48} Os pacientes com doenças benignas apresentam níveis intermediários, e indivíduos saudáveis apresentam níveis significativamente mais baixos.⁴⁶

Na gestação, o desenvolvimento de eto semi-alógeno no organismo materno ainda permanece como uma questão fascinante e não completamente esclarecida pela Imunologia da Reprodução e dos Transplantes. De qualquer forma, os mecanismos envolvidos no aloconhecimento, via moléculas HLA são muito peculiares na interface materno-fetal. Os tecidos embrionários possuem expressão muito diferenciada destas moléculas (HLA-C, -E, -F e -G), resultando em um mecanismo de tolerância materno-fetal, local e sistêmico, altamente complexo. Um destes mecanismos é a

secreção de sMICA pelas células do sinciotrofoblasto, regulando a expressão de receptores NKG2D em células mononucleares maternas e reduzindo, com isso, o potencial citotóxico contra os tecidos embrionários. Isto pode ser comprovado pelos níveis elevados de sMICA na circulação periférica de mulheres durante uma gestação normal.⁴¹

Em transplantes de órgãos sólidos, os estudos são escassos. Recentemente demonstrou-se que a presença sMICA na circulação periférica ao longo do primeiro ano pós-transplante cardíaco está relacionada ao desenvolvimento de tolerância imunológica ao aloenxerto. Provavelmente porque a presença de sMICA induz a redução da expressão de receptores NKG2D nas células do sistema imune com potencial citotóxico, resultando em redução do potencial de destruição do órgão transplantado por mecanismo de citotoxicidade mediado por células. Desta forma, existe uma correlação significativa entre a presença de moléculas sMICA e menor risco de rejeição ao coração transplantado.⁴⁹ Ainda, na ausência de anticorpos anti-MICA, a presença de sMICA no pós-transplante cardíaco constitui um excelente marcador de proteção contra eventos de rejeição aguda grave.⁵⁰ Estudos em outros tipos de transplantes ainda não foram publicados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÃO

Algumas células envolvidas em respostas imunes complexas, tais como tumor, gestação e transplantes, apresentam a capacidade de expressão e de secreção de moléculas MICA. O potencial imunizante dessas moléculas tão polimórficas em humanos já vem sendo bem explorado no contexto dos transplantes. Desta forma, anticorpos anti-MICA são relativamente frequentes e provavelmente estejam envolvidos em processos de rejeição mediada por anticorpo.

Por outro lado, o conhecimento de que estas moléculas também podem ser secretadas por determinados tipos celulares tem esclarecido mecanismos de evasão da resposta imune anti-tumoral e imunotolerância materno-fetal. Portanto, o estudo da secreção de moléculas MICA (sMICA) e sua interação com as células NK e células T pode auxiliar no entendimento dos mecanismos de aloimunotolerância, tão desejados após a realização de um transplante, e ainda auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos e na compreensão da fisiopatologia de outras doenças com envolvimento do sistema imune.

ABSTRACT

The *Major Histocompatibility Complex class I chain-related genes A* – MICA – encodes molecules structurally similar to the HLA class-I. The major difference is the lack of β 2-microglobuline and peptide-binding. They are expressed on the membrane of the fibroblasts, endothelial, epithelial and tumor cells. The MICA transcription is induced by cellular stress. These molecules interact with NKG2D receptors expressed by NK cells and $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ -CD8+ lymphocytes, inducing cytotoxicity. The MICA system is polymorphic, and the molecules have been shown to be important in tissue and organ transplants, inducing the production of alloantibodies and graft rejection, regardless the HLA-antibodies. Recently, it has been demonstrated that the soluble MICA molecules (sMICA) are involved in the evasion of the immune response under tumoral and pregnancy conditions. This paper describes the MICA biology, pre- and post-transplant anti-MICA antibodies, and also discussing the immunotolerance induction by the sMICA molecules.

Keywords: Antibodies, Minor Histocompatibility Antigens, Transplantation, Graft Rejection, Immune Tolerance

REFERÊNCIAS

1. Michelon T & Neumann J. *Imunologia dos Transplantes* In Fischer GB & Schroefenecker ML: *Imunologia Básica e Aplicada, Segmento Farma 2ed, Campo Belo-SP*; 2007
2. Collins, R.W.M. Human MHC class I Chain Related (MIC) genes: their biological function and relevance to disease and transplantation. *Eur J Immunogen.* 2004;31:105-14
3. Statsny, P. Introduction: MICA/MICB in Innate Immunity, Adaptive Immunity, Autoimmunity, Cancer, and in the immune response to transplants. *Hum Immunol.* 2006;67:141-4
4. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell-stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed gastrointestinal epithelium. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1996;93:12445-50
5. Zwierner NW, Fernandez-Vina MA & Statsny P: MICA, new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes. *Immunogenetics.* 1998;47:139-48
6. Groh V, Steinle A, Bauer S & Spies T. Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gamma delta T cells. *Science* 1998; 279:1737-40
7. Li P, Willie ST, Bauer S, Morris DL, Spies T, Strong RK. Crystal structure of the MHC class I homolog MIC-A, a $\gamma\delta$ T cell ligand. *Immunity.* 1999;10:577-84
8. <http://www.anthonynolan.org.uk>, acessado em 14/07/2008
9. Bahram S. MIC genes: from genetics to biology. *Adv Immunol* 2000; 76:1-60
10. Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE & Spies T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1994;91:6259-63
11. Zwierner NW, Dole K & Statsny P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. *Hum Immunol.* 1999;60:323-30
12. Groh V, Rhinehart R, Secrist H, Bauer S, Grabstein KH, Spies T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived $\gamma\delta$ T cells of MIC and MICB. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:6879-84
13. Leelayuwat C, Hollingsworth P, Pummer S, Lertmemongkolchai G, Thom G, Mullberg J, et al. Antibody reactivity profiles following immunization with diverse peptides of the PERB11 (MIC) family. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:568-76
14. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL, et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science.* 1999;285:727-9
15. Wu J, Song W, Bakker AB, Bauer S, Spies P, Lanier LL, et al. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10. *Science.* 1999; 285:730-2
16. Trinchieri G: Biology of natural killer cells. *Adv Immunol.* 1989;47:187-376
17. Molinero LL, Marcos CY, Mirbaha F, Fainboim L, Statsny P, Zwierner NW: Codominant expression of the polymorphic MICA alloantigens encoded by genes in the HLA region. *Eur J Immunogen.* 2002;29:315-9
18. Stephens HAF: MICA and MICB genes: can the enigma of their polymorphism be resolved? *Trends Immunol.* 2001;22(7):378-85
19. Groh V, Rhinehart R, Randolph-Habecker J, Topp MS, Riddell SR, Spies T. Costimulation of CD8 $\alpha\beta$ T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells. *Nat Immunol.* 2001;2:255-60
20. Arreygue-Garcia NA, Daneri-Navarro A, Del Toro-Arreola A, Cid-Arregui A, Gonzalez-Ramella O, Jave-Suarez LF, et al. Augmented serum level of major histocompatibility complex class I-related chain A (MICA) protein and reduced NKG2D expression on NK and T cells in patients with cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer.* 2008;8:16-25
21. Diefenbach A & Raulat DH. Strategies for target cells recognition by natural killer cells. *Immunol Rev.* 2001;181:170-84
22. Neumann J. *Avaliação Imunológica Pré-Transplante* In Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann J & Pestana JOM. *Transplante de Órgãos e Tecidos, 2 ed, Segmentofarma, São Paulo, 2006*
23. Michelon T, Schroeder R, Fagundes I, Canabarro R, Sporleder H, Rodrigues H, et al: Relevância clínica de baixos títulos de aloanticorpos preformados detectados em prova cruzada somente por citometria de fluxo no pré-transplante renal. *J Bras Transpl.* 2005;8:364-71
24. Terasaki PI & Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant.* 2004;4(3):438-43
25. Neumann J, Kalil J, Brasile L, Cerilli J. Immunoblot analysis of sera specific vascular endothelial cells. *Transplant Proc.* 1989;21(1):700-1
26. Hankey KG, Drachember CB, Papadimitriou JC, Klassen DK, Philosophe B, Bartlett ST, et al. MIC expression in renal and pancreatic allograft. *Transplantation.* 2002;73(2):304-6
27. Zwierner NW, Marcos CY, Mirbaha F, Zou Y, Statsny P. Identification of MICA as a new polymorphic alloantigen recognized by antibodies in sera of organ transplant recipients. *Hum Immunol.* 2000;61:917-24
28. Mizutani K, Terasaki P, Shih RNJ, Pei R, Ozawa M, Lee J. Frequency of the MIC Antibody in Rejected Renal Transplant Patients without HLA Antibody. *Hum Immunol.* 2006;67:223-9
29. Michelon T, Sandri C, Ozawa M, Terasaki P, Neumann J. Pre-transplant anti-MICA antibodies and long-term follow-up in deceased donor kidney transplants. *ASHI 33rd annual meeting -Annals* 2007; 24-P: 70
30. Terasaki PI, Ozawa M & Castro R. Four-year Follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant.* 2006;7:408-15
31. Magro CM, Deng A, Pope-Harman A, Waldman WJ, Collins BA, Adams PW, et al. Humorally mediated posttransplantation septal capillary injury syndrome as a common form of pulmonary allograft rejection: a hypothesis. *Transplantation.* 2002;74(9):1273-80
32. Magro CM, Ross PJr, Kelsey M, Waldman WJ, Pope-Harman A. Association of humoral immunity and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant.* 2003; 3(9):1155-66
33. Ozawa M, Terasaki PI, Lee JH, Castro R, Alberu J, Alonso C, et al. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: Report on the Prospective Chronic Rejection Project. *Tissue Antigens.* 2007;69:174-9
34. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplantation.* 2006;25:153-9
35. Vasilescu ER, Ho EK, deLaTorre L, Itescu S, Marboe C, Cortesini R, et al. Anti-HLA antibodies in heart transplantation. *Transpl Immunol.* 2004;12:177-83
36. Zwierner NW, Marcos CY, Mirbaha F, Zou Y, Statsny P. Identification of MICA as a new polymorphic alloantigen recognized by antibodies in sera of organ transplant recipients. *Hum Immunol.* 2000;61:917-24
37. Suárez-Alvarez B, López-Vasquez A, Gonzales MZ, Fdez-Morera L, Díaz-Molina B, Blanco-Gelaz MA, et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am J Transplantation.* 2007;7:1842-48
38. Petersdorf EW, Shuler KB, Longton GM, Spies T, Hansen JA. Population study of allelic diversity in the human MHC class I-related MIC-A gene. *Immunogenetics.* 1999;49:605-12
39. Gaudieri S, Longman-Jacobsen N, Tay GK, Dawkins RL. Sequence analysis of the MHC class I region reveals the basis of the genomic matching technique. *Hum Immunol.* 2001;62:279-85
40. Kitcharoen K, Witt CS, Romphruk AV, Christiansen FT, Leelayuwat C. MICA, MICB, and MHC Beta Block Matching in bone marrow transplantation outcome. *Hum Immunol.* 2006;67:238-46
41. Mincheva-Nilsson L, Nagaeva O, Chen T, Stendahl U, Antsiferova J, Mogren I, et al. Placenta-derived soluble MHC class-I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival. *J Immunol.* 2006;176:3585-92

42. Salih HR, Goehlsdorf D, Steinle A. Release of MICB molecules by tumor cells: mechanism and soluble MICB in sera of cancer patients. *Hum Immunol.* 2006;67:188-95
43. Groh V, Wu J, Yee C & Spies T. Tumor-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cells activation. *Nature.* 2002;419:734-8
44. Salih HR, Rammensee HG & Steinle A. Cutting edge: down-regulation of MICA on human tumors by proteolytic shedding. *J Immunol.* 2002;169:4098-102
45. Doubrovina ES, Doubrovin MM, Vider E, Sisson RB, O'Reilly RJ, Dupont B, et al. Evasion from NK cell immunity by MHC class I chain-related molecules expressing colon adenocarcinoma. *J Immunol.* 2003;171:6891-9
46. Holdenrieder S, Stieber P, Peterfi A, Nagel D, Steinle A, Salih HR. Soluble MICA in malignant diseases. *Int J Cancer.* 2006;118:684-7
47. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Hiramatsu N, Sakamori R, Yamaguchi S, et al. Impairment of natural killer cell and dendritic cell functions by the soluble form of MHC class I-related chain A in advanced human hepatocellular carcinomas. *J Hepatol.* 2005;43:1013-20
48. Tamaki S, Sanefuzi N, Kawakami M, Aoki K, Imai Y, Yamanaka Y, et al. Association between soluble MICA levels and disease stage IV oral squamous cell carcinoma in Japanese patients. *Hum Immunol.* 2008;69:88-93
49. Suárez-Alvarez B, López-Vasquez A, Díaz-Molina B, Bernardo-Rodríguez MJ, Alvarez-Lopez MR, Pascual D, et al. The predictive value of soluble Major Histocompatibility Complex Class I Chain-related molecule A (MICA) levels on heart allograft rejection. *Transplantation.* 2006;82:354-61
50. Suárez-Alvarez B, López-Vasquez A, Díaz-Peña R, Díaz-Molina B, Blanco-García RM, Alvarez-Lopez MR, et al. Post-transplant soluble MICA and MICA antibodies predict subsequent heart graft outcome. *Transpl Immunol.* 2006;17:43-6

ANÁLISE DA ERA CLÍNICA DO TRANSPLANTE INTESTINAL E MULTIVISCERAL

Analysis of the Clinical Era of the Intestinal and Multivisceral Transplantation

Andre Ibrahim David¹, Fernando Levino², Rogério Carballo Afonso¹, Ben-Hur Ferraz-Neto¹

RESUMO

Introdução: A casuística de doentes tratados com Transplante de Intestino e Multivisceral tem aumentado nos últimos anos. O refinamento de técnicas cirúrgicas, o avanço no tratamento após o transplante e uma melhor compreensão da imunologia do intestino são os principais fatores que levaram este procedimento inicialmente experimental à prática clínica. Além do mais, ocorreram progressos na terapia de imunossupressão, monitoramento e tratamento da rejeição do enxerto, controle das infecções virais e prevenção e tratamento da doença linfoproliferativa pós-transplante. As principais indicações são doenças que levam à Síndrome do Intestino Curto, caracterizadas por má absorção de água e nutrientes em decorrência de extensas ressecções. Em crianças, as principais indicações são: gastroquise (21%), volvo (18%) e enterocolite necrotizante (12%). Nos adultos, há predominância de complicações vasculares como infarto mesentérico isquêmico ou hemorrágico (22%), doença de Crohn (13%) e trauma (12%). Nessas situações, há necessidade de suporte de vida pela nutrição parenteral. Com o tempo, ocorre trombose dos acessos venosos profundos e infecção do cateter de longa permanência. **Objetivo:** analisar as características e os resultados dos transplantes de intestino e multivisceral na era clínica. **Método:** Extensa revisão bibliográfica com artigos indexados no Medline e Lilacs até o mês de janeiro 2009. **Resultados:** Nos últimos 20 anos, os resultados do Transplante de Intestino e Multivisceral têm apresentado melhora progressiva de sobrevivência em um ano de doentes e enxertos, obtendo-se índices de sucesso de até 80%. A rejeição celular aguda de enxertos intestinais ocorreu mais frequentemente e com maior gravidade quando comparado a qualquer outro órgão abdominal. Houve um decréscimo significativo na incidência de rejeição grave quando foi usado enxerto multivisceral particularmente em crianças e o uso de terapia de indução de imunossupressão contribuiu para uma diminuição das taxas de rejeição. As principais causas de morte na fase inicial ou tardia de Transplante de Intestino foram sepse e rejeição. **Conclusões:** No nosso meio, o desenvolvimento do Transplante de Intestino deve ocorrer e ter como objetivo atingir os mesmos resultados internacionais, realidade de outras modalidades de transplante no Brasil.

Descritores: Intestino Delgado, Transplante, Rejeição de enxerto, Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

O primeiro transplante de intestino experimental foi realizado por Carrel em 1902.¹ mas apenas em 1959 Lillehei demonstrou com sucesso um auto-transplante de intestino após preservação fria.² O transplante multivisceral em caráter experimental foi introduzido por Starzl em 1960.³ As primeiras tentativas de realizar transplante de intestino foram mal sucedidas, devido ao que pareciam ser barreiras intransponíveis: rejeição do enxerto e complicações infecciosas.^{4,5} O primeiro transplante de intestino (TI) realizado com sucesso só ocorreu no final da década de 1980.⁶

Historicamente, como tratamento clínico, o TI teve evolução mais lenta do que outras formas de transplante de órgãos sólidos. As barreiras começaram a ser entendidas: alta imunogenicidade do intestino, decorrente da elevada carga de tecido linfóide com alto risco de morte por rejeição e a conseqüente infecção pós-imunossupressão. As taxas de doença enxerto versus hospedeiro atingiam 15% e 47% dos receptores de TI e transplante multivisceral (TMv), respectivamente, em seus primeiros anos de prática clínica (1991-1995).⁷

A casuística dos doentes tratados com Transplante de Intestino e Multivisceral têm aumentado nos últimos anos. O refinamento

Instituições:

¹ Serviço de Transplantes, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo

² Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Correspondência:

Andre Ibrahim David

Rua Pamplona, 1808 – apto. 52 – São Paulo / SP – CEP: 01405-002 – Brasil

Fax: (11) 3747 3388

E-mail: andredavid@einstein.br

Recebido em: 02/06/2008

Aceito em: 02/07/2008

de técnicas cirúrgicas, o avanço no tratamento após o transplante e uma melhor compreensão da imunologia do intestino são os principais fatores que levaram esse procedimento inicialmente experimental à prática clínica. Além do mais, progressos na terapia de imunossupressão, métodos para monitoramento e tratamento da rejeição do enxerto, controle das infecções virais e a prevenção e tratamento da doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) contribuíram de maneira decisiva para a melhora da sobrevivência no pós-transplante.^{8,9}

Apesar disso, esse procedimento continua a ser um dos grandes desafios no campo de transplante de órgãos sólidos, e ainda hoje é um procedimento relativamente incomum, com aproximadamente 1300 transplantes realizados no mundo, sendo 60% deles em crianças.⁷

INDICAÇÕES E SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

No 8º Simpósio Internacional de Transplante de Intestino realizado em Miami em 2003, foi definido um consenso que estabelece critérios de referência para o transplante de intestino,¹⁰ sendo a principal indicação doenças ou intercorrências que levam à síndrome do intestino curto (SIC), caracterizada por má absorção de água e nutrientes em decorrência de extensas ressecções do intestino.^{8, 9, 11, 12} Em crianças, as principais indicações são: gastroquise (21%), volvo (18%) e enterocolite necrotizante (12%). Na população adulta há predominância de indicações vasculares como o infarto mesentérico isquêmico ou hemorrágico (22%), doença de Crohn (13%) e trauma (12%).⁹

Muitas das indicações acima estão relacionadas aos grandes ressecados que acabam desenvolvendo a SIC, havendo necessidade de suporte de vida pela nutrição parenteral (NP). Com o tempo, ocorre trombose dos acessos venosos profundos e a principal causa de óbito desses doentes é a sepse, decorrente da infecção do cateter de longa permanência.¹²

Além da alteração anatômica, nos últimos anos foi estabelecido um critério nutricional para definir intestino insuficiente.⁽¹²⁾ Recentemente, a citrulina, um aminoácido produzido pelos enterócitos, vem sendo estudada para avaliar a função intestinal. Logo, a medida plasmática de citrulina é uma forma de avaliar pacientes com SIC, atrofia das vilosidades ou rejeição do transplante intestinal.¹² A citrulina também tem sido estudada na avaliação da evolução do enxerto e sua reabilitação.^{13, 14}

A NP permite que crianças com SIC tenham crescimento normal durante o longo período de adaptação.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ A NP é associada a drogas e cirurgias para recuperar a função intestinal normal.¹² No entanto, estudos demonstram a importância da alimentação oral, pois aumenta a secreção gastrointestinal, a secreção do fator de crescimento de epiderme salivar e da motilidade da vesícula biliar.¹² A alimentação oral torna-se um fator protetor do fígado do paciente e melhora das esteatorréias frequentes.

Além disso, a NP leva a uma queda na qualidade de vida (QV) dos pacientes. O sucesso atingido com o transplante de intestino delgado como método curativo livrou pacientes de infusões diárias, podendo assim retomar suas atividades diárias sociais e ocupacionais. Em suma, com TI, esses pacientes voltam à alimentação oral, melhor nutrição e redução nas complicações associadas à NP. A melhora da QV ocorre com retorno às atividades familiares, escolares e sociais.

MODALIDADES DE TRANSPLANTE DE INTESTINO

O transplante de intestino (TI) pode ser realizado de maneira isolada ou em combinação com outros órgãos. O tipo de enxerto é determinado pelas necessidades apresentadas pelo paciente, características da doença, histórico cirúrgico, biótipo do doador e espaço disponível na cavidade abdominal.

No TI, a irrigação vascular é obtida com anastomose arterial na aorta infra-renal, utilizando enxerto vascular de interposição. A drenagem venosa se faz pelo sistema portal, ou, mais frequentemente, por anastomose na veia cava inferior.¹⁹ Na porção terminal do enxerto intestinal realiza-se uma enterostomia de Bishop-Koop, que servirá como estomia diagnóstica; enquanto o cólon do receptor é anastomosado ao enxerto 20 cm proximalmente a essa estomia, fazendo-se uma fleo-colostomia latero-lateral. Quando se trata de doadores vivos ou em casos em que há grande desproporção entre o tamanho e o peso do doador falecido e do receptor, transplanta-se um segmento de 200 cm.²⁰

Devem ser preservadas porções viáveis do intestino original, já que dados recentes sugerem que o intestino remanescente é fator de proteção contra a nutrição por via parenteral, que poderá ser necessária por um certo período de tempo após o TI, além do intestino residual aumentar a chance de sucesso de uma nova jejunostomia ou de uma anastomose diretamente ao cólon remanescente caso haja falência do enxerto.

O transplante de fígado e intestino (TFI), modalidade mais comumente utilizada para tratamento de crianças, pode ser realizado em bloco ou separadamente.²¹ Quando em separado, os dois órgãos podem ser transplantados simultaneamente ou sequencialmente, sendo do mesmo doador ou de doadores diferentes, lembrando que há possibilidade de realização de TFI com doador vivo, principalmente para receptores pediátricos. Quando em bloco, transplanta-se também o duodeno e um segmento ou a totalidade do pâncreas, para evitar torção do eixo portal e necessidade de reconstrução biliar. A drenagem é feita por anastomose porto-cava término-lateral.²²

O transplante multivisceral é definido como a remoção e transplantação de todas as porções do intestino delgado e estômago, associados ou não a outros órgãos abdominais.²³ Enxertos que não contêm estômago não são classificados como multiviscerais, de acordo com o Registro de Transplante de Intestino (ITR); a presença do fígado, no entanto, é opcional. Nesse tipo de transplante, o estômago, o complexo pancreato-duodenal, o intestino delgado e outras vísceras abdominais, dependendo das necessidades clínicas do receptor, são ressecados e transplantados em bloco. Um segmento da aorta do doador que contém o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior é anastomosado na aorta do receptor a Carrel ou de maneira término-lateral, criando um neotronco celíaco. A drenagem venosa depende se haverá ou não transplante hepático concomitante. Se o fígado for incluído no TMv, a drenagem venosa de todo enxerto é feita por Piggy-back ou por interposição da veia cava retro-hepática. Se não houver inclusão do fígado no enxerto, a drenagem venosa se dará pelo sistema porta ou pela veia cava inferior. Os rins, glândulas supra-renais e cólon do doador podem ser incluídos no enxerto, dependendo de sua necessidade clínica.²⁴

Uma técnica modificada de TMv com preservação de órgãos foi recentemente proposta por dois grupos.^{25, 26} Nessa técnica, o pâncreas e o baço nativo são preservados, sua drenagem venosa é feita por um shunt portocaval e a drenagem exócrina pancreática

é redirecionada ao jejuno do enxerto. Com seu uso, observou-se que o risco de falência pancreática, doença linfoproliferativa pós-transplante e sepse pós-esplenectomia diminuía consideravelmente. Há, no entanto, uma dúvida em relação a sua nomenclatura. Como a nomenclatura dos transplantes contendo intestino é baseada no tipo e número de órgãos no enxerto e não nos órgãos ressecados, argumenta-se que a preservação espleno-pancreática não deveria ser classificada como TMv modificado. Em receptores adultos de TMv houve melhor sobrevivência do enxerto em 14 pacientes submetidos a TMv modificado com preservação espleno-pancreática, em comparação com um grupo de 11 pacientes submetidos à técnica tradicional de TMv com esplenopancreatectomia. A preservação do baço e do pâncreas originais favoreceu o receptor com menos complicações infecciosas graves, casos de DLPT, doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH), insuficiência pancreática endócrina e exócrina pós-transplante. No grupo em que os receptores foram submetidos a esplenopancreatectomia houve dois casos de DLPT e dois de DEVH, além de grande número de infecções pós-esplenectomia, que foram a maior causa de óbito.²⁶

Um dos problemas mais desafiadores em pacientes com SIC são os danos à parede abdominal e à cavidade abdominal decorrentes de múltiplos procedimentos cirúrgicos prévios. Sendo assim, o fechamento primário da cavidade abdominal após o transplante nem sempre é possível, devido a “perda de domicílio”.²⁷ Uma análise recente identificou que a correlação entre o peso do receptor e do doador é o fator mais importante para determinar problemas de fechamento da parede abdominal.²⁸ A dificuldade do fechamento da parede abdominal pode ter graves conseqüências. A cavidade muito apertada pode levar à Síndrome Compartimental Abdominal, à parede aberta coberta por “mash”, ao aumento do risco de infecções intracavitárias e a lesões do enxerto, assim como complicações respiratórias. A taxa de re-transplante é maior nesse grupo.²⁷

Não há solução ideal para evitar ou tratar defeitos da parede abdominal decorrentes de TI. Esses defeitos podem ser tratados com o uso de enxertos prostéticos, próteses de *Silastic*, enxertos de fásia muscular do mesmo doador falecido ou matriz acelular dermóide.²⁹ Recentemente, o transplante de parede abdominal foi proposto como alternativa terapêutica.²⁷

RESULTADOS

Nos últimos 20 anos tem havido melhora progressiva nos resultados da sobrevivência em um ano de pacientes e enxertos, obtendo-se índices de sucesso de até 80%.^{7,30} O aumento do uso de terapias de indução associado à estratégia de transplante precoce, feito antes do aparecimento de complicações relacionadas a nutrição parenteral, constituem os principais fatores para o sucesso do TI. Houve aumento da sobrevivência em curto prazo, porém, a sobrevivência de longo prazo ainda não apresentou melhora significativa. Os argumentos são que a quantidade de imunossupressão e a rejeição crônica do enxerto, assim como o início tardio da rejeição aguda, ainda representam desafios para o incremento dos resultados em longo prazo do TI. Uma percepção mais aprofundada da análise dos registros é que a presença do fígado no enxerto aumenta a sobrevivência.^{8,9}

Com a introdução do tacrolimo como droga imunossupressora a partir 1990, o número de TI cresceu progressivamente. A terapia imunossupressora de indução em diferentes períodos de tempo devido ao alto risco de rejeição precoce e tardia do enxerto é usada em 90% dos casos, sendo mais comumente realizada com o uso de

anticorpos monoclonais anti-receptor de interleucina 2. Avanços significativos na sobrevivência do enxerto em longo prazo e a redução da toxicidade associada ao tacrolimo podem ser obtidos com o uso de sirolimo.

As causas de morte na fase inicial ou tardia do TI são principalmente sepse e rejeição.⁷ A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), no entanto, predomina na fase tardia do TI. Sua freqüente manifestação no enxerto intestinal constitui um grande problema, já que o diagnóstico diferencial com rejeição muitas vezes é bastante dificultado. O prognóstico da DLPT tem melhorado drasticamente com o uso de rituximab.³¹

A rejeição celular aguda (RCA) de enxertos intestinais ocorre mais freqüentemente e com maior gravidade quando comparado a qualquer outro órgão abdominal.³² A provável razão é a elevada imunogenicidade do enxerto. Embora a RCA seja atualmente identificável pela biópsia intestinal,^{32,33} ela é menos entendida do que outros órgãos sólidos. Existe um decréscimo significativo na incidência de rejeição grave quando é usado enxerto multivisceral, particularmente em crianças. Autores ainda mostram que o uso rotineiro de terapia de indução de imunossupressão contribuiu para uma diminuição das taxas de rejeição,^{8,9,34}

Dentre doentes que apresentaram rejeição, o primeiro episódio ocorreu no intervalo médio de duas semanas e meia após o transplante, reforçando a necessidade de realizar frequentes endoscopias e avaliações histológicas do enxerto nos primeiros meses após o TI. Como o número total de episódios de rejeição diminui com o passar do tempo e na maior parte ocorre antes do primeiro ano após o transplante, a freqüência da monitoração pode então ser gradativamente reduzida. A ocorrência de rejeição leve a moderada não tem efeito significativo na sobrevivência do enxerto; entretanto, duas variáveis críticas que afetam a sobrevivência do enxerto foram identificadas: progressão para rejeição grave e duração da rejeição acima de 21 dias. Selvaggi e col., concluíram que ambos devem ser evitados iniciando terapia esteróide em bolus precoce e agressivamente, assim como expandindo a terapia a agentes anti-linfócitos em caso de ausência de resposta aos esteróides em no máximo 2-3 dias.³⁵

Os avanços das estratégias de monitoração podem em alguns casos tornar desnecessária a realização de biópsias do enxerto (36) ou ajudar a identificar possíveis locais de rejeição. Marcadores como a citrulina e a calprotectina^{37,38} são promessas como medidas de alteração da função do enxerto. Em uma análise multivariada de RCA leve, moderada ou grave, bacteremia ou infecção respiratória, idade pediátrica e tempo entre o TI e a coleta da amostra de sangue foram identificados como fatores associados a níveis mais baixos de citrulina. No entanto, a citrulina plasmática, quando são afastadas outras etiologias, reflete somente a extensão da lesão mucosa, independentemente de sua etiologia.³⁹

As infecções virais são uma área importante e de preocupação em TI. Avanços na profilaxia e vigilância às infecções virais e a prevenção e tratamento de DLPT por vírus de Epstein-Barr (EBV) contribuíram para a melhora do resultado do enxerto. A profilaxia viral pode ser realizada com ganciclovir, valganciclovir, e hiperimmunoglobulina de citomegalovírus (CMV). Rotineiramente, a vigilância antiviral consiste em monitorar a evidência viral, particularmente DNA de CMV e EBV e antígeno pp65 de CMV em sangue ou tecidos.⁽⁴⁰⁾ Níveis altos de DNA de EBV podem, por exemplo, ser um prelúdio de DLPT.^(41, 42) O monitoramento de rotina para adenovírus e

outros enterovírus é feita com menor frequência. Além da terapia antiviral, a redução precoce da imunossupressão em torno de 20-50% é também prática comum.⁴³

A doença enxerto versus hospedeiro (DEvH) tem grande importância em TI isolado ou combinado desde o início da realização do procedimento. De acordo com o *Intestinal Transplant Registry* (ITR), a incidência de DEvH era de 47% em TMv e de aproximadamente 15% em TFI até 1995. Após essa data, a incidência diminuiu para 8% em TI e aproximadamente 12% em TMv e TFI. Após 2000, a incidência média era de 7-8%.^{7,44, 45}

QUALIDADE DE VIDA E CUSTO-BENEFÍCIO

Em trabalho recente de revisão, Sudan e col. apontam que devido ao pequeno número de estudos e à natureza preliminar dos achados, não podem ser tiradas conclusões a respeito da QV após TI. No entanto, os dados disponíveis são encorajadores, sugerindo que a QV foi relativamente boa após o TI, e talvez semelhante à de indivíduos normais.

Uma visão geral pode ser obtida pelos dados de QV do *International Intestinal Transplant Registry*, em que são registradas impressões de médicos e enfermeiras.⁷ 85% dos receptores de TI obtiveram escore de Karnofsky de 90-100% mais do que seis meses após o transplante. Esses dados sugerem que a maioria dos receptores de TI tem uma ótima QV. No entanto, deve-se considerar que as impressões não são dos receptores, mas de seus cuidadores.

Outros estudos mostram que a maioria dos doentes estava completamente fora da NP após o TI, e tiveram baixo número de hospitalizações e complicações no primeiro ano pós-TI. Os doentes têm boa reabilitação social e profissional, sendo que 50% voltaram a trabalhar após o TI.^{46, 47}

Temos que dar valor necessário ao aspecto econômico. O custo médio do TI isolado foi estimado independentemente pelos grupos de Pittsburgh (1994-1998) e de Omaha (2002-2003),

sendo estimado aproximadamente de US\$132.000 a 135.000.(48) Levando em consideração os custos de re-hospitalização de US\$ 9.000 – 23.500 por ano após TI e em comparação aos custos de US\$ 100.000 a 150.000 da NP, o TI tem maior custo-benefício dois anos após o procedimento.

CONCLUSÃO

O TI é a única terapia definitiva para falência intestinal irreversível, com melhora progressiva da sobrevivência do doente e do enxerto em curto e longo prazo, com indicação na falência da NP devido a perda de acessos vasculares e infecções. As razões para a melhora do TI são multifatoriais. No entanto, a melhora da imunossupressão certamente tem o papel mais importante, particularmente a implementação de drogas de indução, que aumentaram as taxas de sobrevivência do enxerto em um ano para cerca de 80-90%. Os avanços no TI também se refletem por uma considerável redução nas taxas de rejeição. As rejeições moderadas diminuíram de 65% para pouco mais de 20%, e as rejeições graves têm se mantido em torno de 10% nos últimos oito anos, mas ainda representando um dos principais riscos de falência do enxerto.

Dados sobre a influência do estado do receptor antes de se submeter ao TI mostram claramente a necessidade da avaliação precoce dos doentes com falência intestinal nos centros de referência, antes que haja complicações que ameacem a vida do doente. Com uma maior informação sobre os critérios de indicação do TI e do tempo de realização da cirurgia, serão obtidos melhores resultados.

Como as taxas atuais de sobrevivência do TI são equivalentes à terapia bem sucedida de NP prolongada, o transplante deverá se tornar em breve a terapia de escolha, e não somente terapia complementar para indivíduos com falência intestinal. Em nosso meio, o desenvolvimento do TI deve ocorrer e ter como objetivo atingir os mesmos resultados internacionais, realidade de outras modalidades de transplante no Brasil.⁴⁹

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, there has been an increase in the casuistic of intestinal and multivisceral transplant. Surgical technical improvements, close post transplant follow-up and better understanding of the intestinal immunology are the main reasons for this classic experimental research to the clinical practice. Furthermore, there is an improvement in the immunosuppressant therapy, in the graft rejection diagnosis, in the post-transplant linfoproliferative disease therapy and in viral infection monitoring and treatment. The post-extensive intestinal resection short gut Syndrome with later very poor absorption of water and nutrients is the classic indication to intestinal transplant. Children's major indications are: gastroschise (21%), volvulus (18%) and necrotizing enterocolitis (12%). The adult's are: vascular diseases such as ischemic or hemorrhagic mesenteric stroke (22%), Crohn disease (13%) and trauma (12%). Parenteral nutrition is the life support for such sicknesses, but with serious complications such as deep vascular access thrombosis and catheter infection. **Purpose:** to analyze the characteristics and results for the intestinal and multivisceral transplant in the clinical era. **Methods:** Extensive literature review of articles indexed in Medline and Lilacs until January, 2009. **Results:** In the past 20 years, the results of the intestine and multivisceral transplantation have shown a progressive survival improvement at one year both for patients and grafts, attaining success rates of up to 80%. Acute cellular rejection of intestinal grafts occurred more frequently and with greater severity when compared to any other abdominal organ. There was a significant decrease in the incidence of severe rejection upon the use of multivisceral graft, particularly in children, and the use of the therapy to induce the immunosuppression has contributed to a decrease in the rejection rates. The major causes of death in the early or late intestine transplantation were sepsis and rejection. **Conclusions:** In Brazil, the development of the intestine transplantation should occur, having as a goal to achieve the same results attained in international centers, a reality already attained by other modalities of transplantation in Brazil.

Keywords: Small bowel, Transplantation, Graft Rejection, Imunosuppression

REFERÊNCIAS

1. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon Med*; 1902. p. 859-63.
2. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the small bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg*. 1959;150:543-60.
3. Starzl TE, Kaupp HA Jr. Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs. *Surg Forum*. 1960;11:28-30.
4. Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery*. 1967;62(4):721-41.
5. Okumura M, Mester M. The coming of age of small bowel transplantation: a historical perspective. *Transplant Proc*. 1992;24(3):1241-2.
6. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al. 2003 report of the Intestine Transplant Registry: A new era has dawned. *Annals of Surgery*. 2005;241(4):607-13.
7. Intestine Transplant Registry data. 2003.
8. Kato T, Tzakis AG, Gennaro S, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Annals of Surgery*. 2006;243(6):756-66.
9. Tzakis AG, Kato T, LD, et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Annals of Surgery*. 2005;242(4):480-90.
10. Ruiz P, BA, Reyes J, et al. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: Results of the Pathology Workshop at the VIII International Small Bowel Transplant Symposium. *Transplantation Proceedings*. 2004;36:335-7.
11. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, et al. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg*. 2001;234(3):404-17.
12. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 9(3):304-13.
13. David AI, Gaynor JJ, ZP, et al. An association of lower serum citrulline levels within 30 days of acute rejection in patients following small intestine transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2006.
14. David AI, SG, Ruiz P, et al. Blood citrulline level is an exclusionary marker for significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2007;84:1077.
15. Goulet O, Révillon Y, Jan D, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr*. 1991;119(1):18-23.
16. Sondheimer JM, CM, Sontag M, Zerbe GO. Predicting the duration of dependence on PN after neonatal intestinal resection. *J Pediatr*. 1998;132:80-4.
17. Leonberg BL, CE, Eicher P, et al. Long-term growth and development in children after home PN. *J Pediatr*. 1998;132:461-6.
18. Festen S, BJ, Goldhoorn GA, et al. Excellent long-term outcome for survivors of apple peel atresia. *J Pediatr Surg*. 2002;37:61-5.
19. Berney T, Kato T, Nishida S, et al. Portal versus systemic drainage of small bowel allografts: comparative assessment of survival, function, rejection, and bacterial translocation. *J Am Coll Surg*. 2002;195(6):804-13.
20. Kato T, Gaynor JJ, Selvaggi G, et al. Intestinal transplantation in children: A summary of clinical outcomes and prognostic factors in 108 patients from a single center. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2005;9(1):75-89. discussion
21. Fishbein T, Florman S, Gondolesi G, Decker R. Noncomposite simultaneous liver and intestinal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(4):564-5.
22. Gondolesi GE, Rodriguez-Davalos M, Soltys K, Florman S, Kaufman S, Fishbein T. End-to-end portocaval shunt for venous drainage of the native foregut in combined liver-intestinal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10(1):98-100.
23. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172(5):335-44.
24. Pascher A, Klupp J, Kohler S, Langrehr JM, Neuhaus P, et al. Transplantation of an eight-organ multivisceral graft in a patient with frozen abdomen after complicated Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(27):4431-4.
25. Matsumoto CS, FT. Modified multivisceral transplantation with splenopancreatic preservation. *Transplantation*. 2007;83(2):234-6.
26. Abu-Elmagd KM. Preservation of the native spleen, duodenum, and pancreas in patients with multivisceral transplantation: nomenclature, dispute of origin, and proof of premise. *Transplantation*. 2007;84(9):1208.
27. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet*. 2003;361(9376):2173-6.
28. Carlsen BT, Farmer DG, Busuttil RW, Miller TA, Rudkin GH. Incidence and management of abdominal wall defects after intestinal and multivisceral transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(4):1247-55.
29. Asham E, Uknis ME, Rastellini C, Elias G, Cicalese L. Acellular dermal matrix provides a good options for abdominal wall closure following small bowel transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2006;38(6):1770-1.
30. Grant D, A-EK, Reyes J, et al., . On behalf of the Intestine Transplant Registry. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005.
31. Nishida S, Kato T, Burney T, et al. Rituximab treatment for posttransplantation lymphoproliferative disorder after small bowel transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34(3):957.
32. Garcia M, Delacruz V, Ortiz R, et al. Acute cellular rejection grading scheme for human gastric allografts. *Hum Pathol*. 2004;35(3):343-9.
33. Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation*. 2003;75(8):1241-8.
34. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, et al. Alemtuzumab (Campath- 1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation*. 2003;75(9):1512-7.
35. Selvaggi G, Gaynor JJ, Moon J, et al. Analysis of acute cellular rejection episodes in recipients of primary intestinal transplantation: a single center, 11-year experience. *Am J Transplant*. 2007;7(5):1249-57.
36. Ruiz P, Garcia M, Pappas P, et al. Mucosal vascular alterations in isolated small-bowel allografts: relationship to humoral sensitization. *Am J Transplant*. 2003;3(1):43-9.
37. Pappas PA, Tzakis A, Gaynor JJ, Carreno MR, Ruiz P, Frans Huijing, et al. An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1124-32.
38. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(4):450-5.
39. David AI, Selvaggi G, Ruiz P, et al. Blood citrulline level is an exclusionary marker for significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2007;84(9):1077-81.
40. Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S163-9.
41. Rowe DT, Qu L, Reyes J, et al. Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1612-5.
42. Kogan-Liberman D, Burroughs M, Emre S, Moscona S, Shneider BL. The role of quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction and preemptive immunosuppression reduction in pediatric liver transplantation a preliminary experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(4):445-9.
43. Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, Debray D, Fabre M, Bernard O. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(4):389-93.

44. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*. 1989;261(10):1449-57.
45. Deltz E, Schroeder P, Gebhardt H, et al. Successful clinical small bowel transplantation: report of a case. *Clin Transplant*. 1989;3:89.
46. Rovera GM, DiMartini A, Schoen RE, Rakela J, Abu-Elmagd K, Graham TO. Quality of life of patients after intestinal transplantation. *Transplantation*. 1998;66(9):1141-5.
47. Pascher A, Kohler S, Neuhaus P, Pratschke J. Present status and future perspectives of intestinal transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(5):401-14.
48. Fishbein TM. The current state of intestinal transplantation. *Transplantation*. 2004;78(2):175-8.
49. R.C. Afonso RH, A.T. Paes, M.P.V.C. Zurstrassen, L.E.P. Fonseca, F.L. Pandullo, M.B. Rezende, S.P. Meira-Filho, and B.H. Ferraz-Neto. Impact of Cumulative Risk Factors for Expanded Criteria Donors on Early Survival After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2008;40:800-1.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

ARTIGOS ORIGINAIS

São trabalhos destinados à divulgação de resultados da pesquisa científica. Devem ser originais e inéditos. Sua estrutura deverá conter os seguintes itens: Resumo (português e inglês), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Devem ter, no máximo, 45 referências.

ARTIGOS DE REVISÃO

Constituem da avaliação crítica e sistemática da literatura sobre um assunto específico, podendo ser: Revisão Acadêmica, Revisão de Casos, Revisões Sistemáticas, etc. O texto deve esclarecer os procedimentos adotados na revisão, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e ou recomendações e ter, no máximo, 60 referências.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Relata casos de uma determinada doença, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc... incluindo breve revisão da literatura, com 20 referências, no máximo.

CARTAS AO EDITOR

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

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

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

OPINIÃO TÉCNICA

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

PRÓS E CONTRAS

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

IMAGEM EM TRANSPLANTE

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, com, no máximo, 15 linhas e cinco 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 de cada autor - sem abreviatura, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- c) Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- 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 descritores (keywords), que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

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

TEXTO

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

AGRADECIMENTOS

Após o texto, em nova página, indicar os agradecimentos às pessoas ou instituições que prestaram colaboração intelectual, auxílio técnico e ou de fomento, e que não figuraram como autor.

REFERÊNCIAS

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

A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/linkout/journals/jourlists.cgi?typeid=1&type=journals&operation=Show>

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Lê Moine O, et al. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation*. 2003;75:902-4.

Papini H, Santana R, Ajzen, H, Ramos, OL, Pestana, JOM. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:356-68.

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

Raia S, Massarollo PCP, Baia CESB, Fernandes AONG, Lallee MP, Bittencourt P et al. Transplante de fígado “repique”: receptores que também são doadores [resumo]. *JBT J Bras Transpl*. 1998;1:222.

LIVROS

Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001.

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

CAPÍTULOS DE LIVROS

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

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

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 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, 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.

- 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, 17^o andar - Cj. 1704/1707
01311-300 – São Paulo – SP
(Tel/Fax.: 011-3283-1753)

Rapamune® (sirolimo) - APRESENTAÇÕES: Cartucho com 1 frasco de vidro âmbar de 60 ml; 1 adaptador para frasco; 30 seringas de plástico âmbar descartáveis e tampas; 1 estojo para seringa. Cartucho contendo 60 drágeas de 1 mg. Cartucho contendo 30 drágeas de 2 mg. **INDICAÇÕES:** Rapamune® (sirolimo) é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado associado a ciclosporina e corticosteróides. **CONTRAINDICAÇÕES:** Rapamune® (sirolimo) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação. **PRECAUÇÕES:** Grávidas: sirolimo pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto. **Lactação:** não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou do medicamento. **Uso Pediátrico:** se o sirolimo for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento dos níveis de sirolimo no sangue total. Abuso e Dependência: **não há evidências de desenvolvimento de dependência com o Rapamune® (sirolimo).** Os pacientes em uso de Rapamune® (sirolimo) devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas. Deve-se monitorar a função renal, considerando ajustes convenientes do esquema imunossupressor. Além disso, deve-se administrar profilaxia contra *Pneumocystis carinii* e contra CMV. Em mulheres é necessário usar método contraceptivo eficaz antes, durante e após o tratamento. Linfocel, Cicatrização de Ferida e Acúmulo de Fluidos, Câncer de pele, Hiperlipidemia, Rabdomiólise e Proteinúria, Conversão para Rapamune® (sirolimo) em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 mL/min, Uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT), Uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e Doença pulmonar intersticial são condições e ou situações que podem ser observadas durante o uso de Rapamune® (sirolimo). **ADVERTÊNCIAS:** A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, sepsis e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, foram associadas à administração de sirolimo. Não se recomenda o uso de sirolimo como terapia imunossupressora para pacientes submetidos ao transplante de fígado ou de pulmão, pois a segurança e a eficácia nestas indicações ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não se recomenda a administração concomitante do sirolimo com inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, diltiazem, nicardipina, verapamil, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, *Hypericum perforatum* e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com microrganismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo seja em solução oral ou drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente, com ou sem alimentos, para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e corticosteróides; assim, a frequência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação a ciclosporina e corticosteróides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: linfocel; edema periférico; cicatrização anormal; edema; febre; infecções fúngicas, virais e bacterianas (como infecções por micobactéria, incluindo tuberculose, vírus Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster); herpes simplex; sepsis; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarreia; estomateite; anemia; hipercolesterolemia; trombocitopenia; hipertrigliceridemia; leucopenia; neutropenia; púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome urêmica hemolítica; hipocalcemia; aumento da DHL; alterações nas provas de função hepática; aumento da TGO; aumento da TGP; artralgia; necrose óssea; epistaxe; pneumonia; pneumonite; acne; erupção cutânea; infecção do trato urinário; pielonefrite; doença pulmonar intersticial e hepatotoxicidade. **POSOLOGIA:** Inicia-se o tratamento com Rapamune® (sirolimo) em associação à ciclosporina e corticosteróides. Rapamune® (sirolimo) deve ser administrado por via oral uma vez por dia. A dose inicial de Rapamune® (sirolimo) deve ser administrada assim que possível após o transplante. A redução e retirada da ciclosporina é recomendada entre 2 e 4 meses após o transplante em pacientes com risco imunológico baixo a moderado. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) e ciclosporina:** Receptores transplantados de novo: uma dose de ataque igual a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose diária de manutenção de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) após a retirada da ciclosporina:** Entre 2 a 4 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 da 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 aloenxerto 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 26 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 2 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 necessária 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 de 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. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS - 1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. - Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1017 - 10o andar - Itaim - Bibi, São Paulo - CEP 04530-001. Para informações completas, consultar a bula do produto. RPM1008CDS21. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Interação Medicamentosa: Não se recomenda a administração concomitante do Rapamune® (sirolimo) com inibidores potentes da CYP3A4 (cetoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina e claritromicina) ou indutores da CYP3A4 (rifampicina ou rifabutina).

Rapamune® (sirolimo) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação.

Rapamune®(sirolimo) é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Rapamune®

sirolimo drágeas de 1 mg e 2 mg

Preserva a função renal.¹

**Quando o uso é precoce e planejado,
a resposta é rápida e segura.^{1,2,3}**



● Início precoce e proativo de Rapamune® (sirolimo)¹

- Melhora rápida e contínua na função renal de 3 meses a 5 anos após o transplante.
- TFG maior com SRL + ST (60,3 mL/min vs 47,1 mL/min de SRL + CsA + ST), $p < 0,001$.

● Sobrevida do enxerto em 4 anos²

- 91,5% com Rapamune® (sirolimo) + ST após a suspensão da CsA vs 84,2% com Rapamune® (sirolimo) + CsA + ST.

● Redução na malignidade pós-transplante³

- Menos malignidades de pele pós-transplante.
- Retarda o aparecimento da primeira ocorrência de câncer de pele.
- Minimiza a incidência de outras malignidades não-cutâneas.

¹ TFG na terapia. A TFG foi estimada pelo método Nankivell.

Referências Bibliográficas: **1.** Legendre C, Brault Y, Morales JM, et al. Factors influencing glomerular filtration rate in renal transplantation after cyclosporine withdrawal using sirolimus-based therapy: A multivariate analysis of results at five years. *Clin Transplant.* 2007;21:330-336. **2.** Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, et al. Early Cyclosporine Withdrawal From a Sirolimus-Based Regimen Results in Better Renal Allograft Survival and Renal Function at 48 Months After Transplantation. *Transpl Int.* 2005;18:22-28. **3.** Campistol J, Eris J, Oberbauer R, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *Journal Am Soc Nephrol.* 2006;17:581-589.

SQC
08000-160625
www.wyeth.com.br

2491. RAPE.P. 09 - MAI/2009
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1.017 - 10º andar
Itaim Bibi - São Paulo - SP - CEP 04530-001

60 Wyeth
ANOS
Uma história de amor pela vida

