

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 11, Número 3, Jul - Set 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 farmacológica 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 do rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplante de fígado e rim, concomitantemente com corticosteróides de acordo com prescrição médica. **Prograf® XL** deve ser administrado uma vez ao dia, pela manhã. A dose inicial depende do órgão transplantado e de outros agentes imunossupressores. **Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações no sangue total respectivamente:** **Adultos - Transplante renal:** 0,2 mg/kg/dia, mês 1 - 3: 7-15 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 alto 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/diária que ele utilizava de Prograf®. Doses menores de Prograf® XL podem ser suficientes como tratamento de manutenção, a critério médico. As doses subsequentes de Prograf® XL devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àsquelas anteriores à conversão. **Transplantes Hepáticos - dose inicial de Prograf® XL** não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante. Dose oral inicial recomendada de Prograf® XL cápsulas é de 0,10-0,15 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 adiada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica \leq 4 mg/dL). **Pacientes Pediátricos:** Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requerem e toleraram 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 \geq 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 adiada 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 \geq 126 mg/dL, uso de insulina \geq 30 dias ou uso de hipoglicemiantes oral. Prograf® pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente em doses elevadas. Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Hipopotassemia leve a grave foi relatada. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e diuréticos pouparadores 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 infomas 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 imunossuprimidos ou que passaram 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:** **Drogas que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue:** Bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamil), Antibióticos macrolídeos (clarithromicina, eritromicina, troleandomicina), Agentes antifúngicos (itraconazol, fluconazol, itraconazol, ciclosporina, voriconazol). **Agentes gastrintestinais pró-kinéticos** (cisaprida, metoclopramida). Outros fármacos (bicucoprina, dioxifenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etilnilestradiol, metoprolololona, omeprazol, inibidores de protease, nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio). **Fármacos que podem diminuir a concentração de tacrolimo no sangue:** Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), Antimicrobianos (rifabutina, cefepímina, rifampicina), Fitoestrogênicos (Exo de São João). Outras drogas (sintetol). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. neflavin, itraconazol) são administrados concomitantemente com tacrolimo. O tacrolimo pode afetar a farmacocinética de outros medicamentos, como a fenitoína. Suco de "GRAPE FRUIT" (PONEL) afeta o metabolismo mediado por CYP3A e deve ser evitado. **Outras Interações Medicamentosas:** o uso de vacinas vivas deve ser evitado. **Reações Adversas:** **Transplantes Hepáticos:** Prograf® XL por um ano: hipertensão, diarreia, insuficiência renal, hiperglicemia, anemia, azule, insônia, cefaleia, tremor, efusão 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 dispênia), lesão, envenenamento e complicações do procedimento (dor pós-procedimento e Complicações no local da incisão), transtorno metabólico e nutricional (hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipocalemia), infecção do trato urinário, transtornos gerais e condições no local de administração (edema periférico e fadiga), transtorno do sistema nervoso (tremor e cefaleia), aumento da creatinina sanguínea, transtorno 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. 1.1236.3347. **Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. NFOC 0800.7013017 - www.janssencilag.com.br - Marca de Estrelas Pharma Inc. Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. Cód. J019RDC36**

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.3, p. 937-980, jul/set 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

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.11, n.3, p. 937-980, jul/set 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

Cornelius 1783-1867, Peter Von, Duesseldorf, Germany, Joseph gives oneself its brothers to recognize, detail

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

EDITORIAL941

ARTIGOS ORIGINAIS

Estudo cinético da interação de 5-bromodeoxiuridina nas células mononucleadas: CD45+ e CD34- para terapia celular modelo experimental em murinos944

Katherine Athayde Teixeira de Carvalho, Julio César Francisco, Rossana Baggio Simeoni, Larissa Zocche, Ana Carolina Irioda, Jeane Edwiges Ruvinski, Ricardo Correa Cunha, Leila de Oliveira

Efeito da força da musculatura respiratória pré-operatória no resultado do transplante de fígado.....948

Carla da Silva Machado, Paulo Celso Bosco Massarollo, Eliane Maria de Carvalho, Maria Rita Montenegro Isern, Poliana de Andrade Lima, Sérgio Mies, Aldo Junqueira Rodrigues Jr.

Avaliação morfofuncional de transplante ovariano autógeno no retroperitônio954

leonardo De Souza Vasconcellos, Luiz Ronaldo Alberti, Andy Petroianu

A colangiressonância magnética como método de avaliação das complicações biliares pós-transplante ortotópico de fígado.....959

suzan Menasce Goldman, Marcelo Moura Linhares, Adriano Miziara Gonzalez, Rafael Darahem de Souza Coelho, Carla Matos, Alcides Salzedas, Nelson Yokitoshi Sato, Valéria Pereira Lanzoni, Denis Szejnfeld, Jacob Szejnfeld, Gaspar de Jesus Lopes-Filho

Transplante autógeno ovariano em omento maior – estudo experimental964

luiz Ronaldo Alberti, Leonardo de Souza Vasconcellos, Andy Petroianu

Conhecimento e atitude de usuários do sistema único de saúde sobre doação de órgãos para transplantes ...968

karina Dal Sasso Mendes, Patrícia Abraão Curvo, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira, Cristina Maria Galvão

RELATO DE CASO

Late onset of oral chronic GVHD.....972

Paulo Sérgio da Silva Santos, Fábio Luiz Coracin, Fábio Daumas Nunes, Marina Gallottini Magalhães

Normas de Publicação976

EDITORIAL

Diversidade, informação e loucura

Há alguns anos, num editorial da prestigiada revista *Journal of Clinical Investigation*, *L. Turka* utilizou uma frase de William Shakespeare que dizia “*Though this be madness, yet there is method in it*” (Hamlet, ato 2, cena 2). Com a citação o editor aludia à grande diversidade de temas abordados pela revista, que para quem conhece, é mesmo uma loucura que vale a pena ler.

De certa forma, guardadas as devidas proporções, o nosso JBT também apresenta uma grande variedade de temas, exemplificados neste número.

Goldman e cols elaboraram estudo prospectivo para avaliar a eficácia da colangiografia magnética (CRM) como método de detecção de complicações biliares pós-transplante hepático ortotópico (TxH) e concluíram que a CRM é um método não-invasivo que fornece informações anatômicas detalhadas a respeito da árvore biliar. Os autores recomendam o procedimento para detecção de complicações biliares pós TxH, tanto como modalidade de rastreamento, como no diagnóstico e no planejamento de intervenções terapêuticas.

Machado e cols estudaram 228 receptores de TxH com objetivo de avaliar o efeito das medidas pré-operatórias de força de musculatura respiratória no resultado do TxH e observaram que pacientes com pressão inspiratória máxima baixa apresentam maior mortalidade após o TxH.

Saindo da área cirúrgica, *Mendes e cols* tentaram identificar o conhecimento de usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), sobre doação de órgãos, visando implementar uma estratégia educativa. Após

entrevistarem 100 indivíduos os autores constataram que 33% dos usuários se consideram potenciais doadores, 40% são doadores, 13% são não-doadores e 14% são doadores não-conscientizados. Interessante que 21% dos indivíduos entrevistados, apresentaram concepções errôneas sobre os órgãos a serem doados e 4% não foram capazes de mencionar sequer um órgão para transplante. A conclusão dos autores é de que ainda há muito para ser feito com o intuito de melhorar a consciência e o conhecimento do público sobre doação e transplante de órgãos e recomendam aos provedores da saúde incentivarem os usuários dos serviços de saúde a falarem sobre o assunto.

Passando para a pesquisa básica, *Carvalho e cols* apresentam como racional a utilização da 5-bromodeoxiuridina (BrdU), incorporada pelas células durante a mitose e identificando as células em proliferação, e tentam estabelecer um protocolo para marcação de células tronco da medula óssea (CTMO). A conclusão do estudo foi que após um período de incubação de 16hs a BrdU é a melhor opção para evidenciar a atividade proliferativa das CTMO, e sugerem que seu uso seja incluído na rotina de terapia celular para avaliação prognóstica do potencial de integração no tecido transplantado.

No campo experimental, *Vasconcelos e cols* avaliaram aspectos funcionais e histológicos de tecido ovariano auto-implantado em posição heterotópica, com objetivo de poder preservar a função gonadal em casos de ooforectomia. Utilizando ratas com ciclos estrais normais, os autores implantaram ovários inteiros ou fatiados no retroperitônio e observaram que o auto-implante ovariano no retroperitônio na forma fatiada

apresentou melhor preservação morfofuncional do que quando implantados inteiros.

Finalmente, *Santos e cols* relatam o caso de um receptor de transplante de medula óssea alogênico com manifestação oral crônica tardia de Doença da Enxerto Contra o Hospedeiro (GVHD), e discutem o papel dos prestadores de cuidados de saúde oral no diagnóstico precoce e manejo da doença.

Para o editor, a leitura obrigatória dessa “loucura” de variedade de assuntos possibilita um novo aprendizado

sobre temas alheios à área habitual de conhecimento e permite desenvolver uma visão ampla das atividades científicas desenvolvidas no país. Para o leitor, proporciona a oportunidade de informar-se dentro de sua área específica e também adquirir mais conhecimento em áreas correlatas. Entretanto, como dito por Shakespeare, mesmo sendo loucura, é preciso de método para aproveitá-la.

Mário Abbud Filho
Editor chefe do JBT

ESTUDO CINÉTICO DA INTERAÇÃO DE 5-BROMODEOXIURIDINA NAS CÉLULAS MONONUCLEADAS: CD45+ E CD34- PARA TERAPIA CELULAR MODELO EXPERIMENTAL EM MURINOS

KINETIC STUDY OF THE 5-BROMODEOXIURIDINE INTERACTION WITH MONONUCLEATED CELLS: CD45+ AND CD34- FOR CELL THERAPY AN EXPERIMENTAL MURINE MODEL

Katherine Athayde Teixeira de Carvalho¹⁻³, Julio César Francisco³, Rossana Baggio Simeoni², Larissa Zocche¹, Ana Carolina Irioda³, Jeane Edwiges Ruvinski², Ricardo Correa Cunha³, Leila de Oliveira⁴

RESUMO

A 5-bromodeoxiuridina é uma substância marcadora análoga da timidina que permite a realização de técnicas como a imunocitoquímica e utilizada para identificar as células que se proliferam na fase S do ciclo celular. **Objetivo:** Estabelecer protocolo do tempo de incubação para marcação celular com a 5-bromodeoxiuridina de células-tronco mononucleadas derivadas da medula óssea através de estudo cinético para sua utilização na bioengenharia tecidual. **Métodos:** 16 ratos machos da linhagem Wistar com peso médio de 300g foram utilizados. A coleta do sangue da medula óssea foi realizada através de punção-aspiração da crista ilíaca. O isolamento das células-tronco derivadas da medula óssea (fração mononucleada) foi feito através do gradiente de densidade ($d=1,077$). As suspensões de células-tronco mononucleadas da medula óssea (CD45+ e CD34-) foram incubadas com 5-bromodeoxiuridina na concentração final de 10 mM à 37° C em períodos pré-estabelecidos de 1h, 5h, 16h e 24h e para cada amostra obtida, seguidos do método de imunofluorescência direta. **Resultados:** Em todos os períodos de incubação a marcação positiva para 5-bromodeoxiuridina foi observada, demonstrando-se células em replicação em atividade proliferativa naquelas suspensões; mas a partir das 16hs, as marcações foram em maior número e mais evidentes (55%±4%, 16h e 53±6%, 24h *versus* 12%±3, 1h e 23±4, 5h). **Conclusões:** Os períodos de incubação BrdU para células-tronco da medula óssea (fração mononucleada) a partir de 16hs demonstraram ser a melhor opção para evidenciar a atividade proliferativa, sugerindo seu uso incluído na rotina de terapia celular na avaliação prognóstica do potencial de integração no tecido transplantado e substituindo a timidina radioativa.

Descritores: Células-tronco, Medula Óssea, Terapia Celular,

Instituições:

¹ Faculdades Pequeno Príncipe e Instituto Pelé Pequeno Príncipe de Pesquisa – Curitiba / PR – Brasil

² Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (ICBS-PUCPR) – Curitiba / PR – Brasil

³ Divisão de Bioprocessos do Departamento de Engenharia da UFPR – Curitiba / PR – Brasil

⁴ Hospital de Clínicas da UFPR – Hematologia/Imunofenotipagem – Curitiba / PR – Brasil

Endereço para correspondência:

Katherine Athayde Teixeira de Carvalho

Al. Carlos de Carvalho, 655 – 1405 – Curitiba / PR – CEP: 80430-180 – Brasil

Tel./Fax: (41) 3223 1689

E-mail: katherincarv@gmail.com

Recebido em: 25.08.2006

Aceito em: 20.08.2008

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a medicina regenerativa também chamada de engenharia tecidual vem desenvolvendo e abrindo perspectivas inovadoras para o tratamento de várias doenças, visando à substituição de células mortas ou não funcionais por células-tronco de diversas origens, devido ao seu potencial regenerativo. Essa nova técnica está sendo aplicada em um amplo espectro de doenças humanas, incluindo muitos tipos de cânceres, doenças neurológicas como Parkinson, injúrias na medula espinhal, diabetes e miocardiopatias.¹

Em relação às células-tronco da medula óssea (CTMO), a grande vantagem de sua utilização é sua facilidade de obtenção por aspiração da medula óssea do próprio paciente, o que possibilita o transplante autólogo, eliminando a busca de doadores e efeitos adversos da terapia imunossupressora.

As CTMO são capazes de proliferar gerando cópias de si mesmas para sua manutenção, ou de se diferenciarem gerando descendentes maduros e especializados.

Células-tronco adultas surgem na fase tardia da embriogênese e do desenvolvimento fetal, sendo pluripotentes.²

Essas células-tronco adultas, quando isoladas da medula óssea (MO) adulta possuem duas linhagens. A linhagem hematopoiética, contendo células mononucleadas (1-2% do sangue da medula total) apresentando precursores de células endoteliais e hematopoiéticas e a linhagem mesenquimal (<0,05% do sangue da medula total) que possui precursores com pluripotencialidade para células derivadas do mesoderma.^{3,4}

As células-tronco mesenquimais e pluripotentes da MO necessitam ser expandidas *in vitro* para obtenção de maior quantidade e, na dependência do meio, possuem capacidade de diferenciação em linhagens miogênicas, osteogênicas, condrogênicas e adipogênicas.^{5,6} Muito recentemente, foi observado que células-tronco mesenquimais da medula óssea (CTMMO) *in vitro* podem adquirir características fenotípicas e genotípicas de células precursoras neuronais, quando em meio condicionado.⁷

As CTMO possuem a propriedade de plasticidade, que confere a possibilidade de expressar características de outras linhagens celulares e com potencial de auto-regeneração, havendo possibilidade de mobilização destas células-tronco da medula óssea para a circulação através de ações de fármacos, como o fator estimulante de granulócitos.⁸

Considerando-se que populações diferenciadas de células nos vertebrados não são permanentes e que as células estão continuamente sendo substituídas por células funcionais, elas são produzidas durante a vida adulta para manutenção da homeostase; a terapia celular foi introduzida para otimizar este processo, que na maioria das vezes é insuficiente para o reparo do tecido e para restituir sua funcionalidade. Na homeostase, por simples duplicação de células diferenciadas, essas células se dividem para dar outras células-filhas do mesmo tipo: por divisão celular ou por geração a partir de células-tronco relativamente indiferenciadas, através de um processo que envolve ativação e inativação de genes para as mudanças fenotípicas celulares.

O ciclo celular ocorre em duas etapas. A primeira é a fase G1, que corresponde ao período de crescimento celular e executa suas funções; a segunda é a fase S, que determina o início de duplicação e/ou replicação do DNA: a mitose. É na fase S de duplicação e/ou a replicação dos cromossomos, que a utilização de 5-bromodeoxiuridina (BrdU) é incorporada, identificando as células em proliferação, ou seja, durante a mitose, sendo a BrdU uma substância análoga da timidina.^{9,10}

Vários autores descrevem trabalhos sobre a simplicidade das técnicas de BrdU como marcador e a conseqüente aplicação dessa técnica na área de genética para a identificação cromossômica.

Assim como a timidina, a BrdU é incorporada pelas células durante a fase S da mitose, marcando estas células em proliferação e sua progênie. Essa marcação pode ser visualizada através de técnicas imunocitoquímicas e o uso de radioisótopos, como a timidina.¹⁴

Muitos estudos demonstraram que as células-tronco relacionadas à cicatrização e regeneração tecidual são normalmente recrutadas para a região afetada por mecanismos específicos envolvendo moléculas de citocinas de matriz extracelular e proteínas de adesão.

A terapia celular emerge como opção terapêutica, visando retardar ou descartar a necessidade de transplante de órgão total e em vários tecidos, como no caso de falência cardíaca à semelhança do que foi já estabelecido em doenças hematológicas: anemias falciformes e leucemias.¹⁵

No entanto, para afirmar que essas terapias com célula-tronco são, de fato, procedimentos seguros e eficazes, há necessidade de se estabelecer critérios de segurança para seu potencial uso clínico.¹⁶ Para haver melhor prognóstico na terapia celular, é de fundamental importância que as células transplantadas estejam na fase proliferativa, condição básica para sua integração no tecido transplantado, assim como suas condições de integridade celular, com avaliações de índices de apoptose, viabilidade, estadiamento genético para identificar: alterações morfológicas, atípicas celulares, instabilidade e anormalidades cromossômicas e elevada atividade de telomerasas.¹⁷

O objetivo deste trabalho é estabelecer o protocolo do tempo de incubação para marcação celular com a BrdU de CTMO - fração mononuclear - através de estudo cinético para sua utilização na bioengenharia tecidual.

MÉTODOS

Todos os procedimentos experimentais para este estudo seguiram as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Foram utilizados dezesseis ratos machos da linhagem Wistar com peso médio de 300g, tendo sido distribuídos em quatro grupos de modo equânime entre os períodos pré-estabelecidos de incubação.

Obtenção de CTMO – fração mononuclear: Para obtenção do sangue da MO dos ratos foi utilizado o método de punção-aspiração precedido de anestesia: Ketamina 50mg/Kg e Xilazina 10mg/Kg. Os animais foram colocados em posição de decúbito lateral com a perna superior flexionada e a inferior reta. A punção-aspiração foi realizada na crista ilíaca posterior do fêmur com seringa de 5mL heparinizada com agulha 25X7mm; foi coletado cerca de 01mL de sangue da MO de cada rato e as seringas foram identificadas.

Isolamento de CTMO – fração mononuclear: O sangue obtido após a punção-aspiração da MO foi levado sob fluxo laminar em cabine de segurança biológica de classe II. Todas as soluções utilizadas no processo foram rigorosamente controladas quanto à esterilidade e composição.

No isolamento de CTMO – fração mononuclear - utilizou-se o gradiente de densidade (d=1,077, Ficoll-Hypaque-SIGMA) e o Meio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM-GIBCO-BRL) suplementado com 1% de antibiótico (penicilina e estreptomicina) e 20% de solução tampão. O material coletado foi adicionado em 9 mL de meio IMDM e foi acrescentado 3 mL de Ficoll-Hypaque e então centrifugado por 40 minutos a 400g em temperatura de 18° C. Após a centrifugação, foram aspirados 5 mL da camada de plasma junto ao meio e descartados, seguido de remoção cuidadosa do anel de CTMO – fração mononuclear – tendo sido transferido para outro tubo de 15 mL, completando-o com o meio, seguido de centrifugação a 400g por 10 minutos. O sobrenadante foi então desprezado e o precipitado foi re-suspensão no meio IMDM e novamente centrifugado a 400g por 10 minutos, tendo sido retirado e desprezado o sobrenadante.¹⁸ A seguir, a contagem direta de células foi realizada no hemocítmetro com auxílio do azul de Trypan. As amostras de células foram submetidas à imunofenotipagem com auxílio de citometria de fluxo para os marcadores CD45 e CD34 e caracterização destas como CD45+ e CD34- (Clone OX-1 e Clone 581, Becton-Dickson).

Marcação de Células em Suspensão com a BrdU: As células foram re-suspensas no meio IMDM e acrescentada diretamente à

BrdU (SIGMA) na concentração final de 10 mM. As células foram incubadas nos períodos pré-estabelecidos: 1h, 5h, 16h e 24h e para cada amostra obtida em estufa de CO₂ a 37°C. Após o término de cada incubação, foi centrifugado por 10 minutos em temperatura ambiente à 300g e o precipitado foi re-suspendido.

Imunofluorescência Direta: Retirada amostra de 12µL de um centrifugado de *citospin* de cada concentrado celular em uma lâmina. Logo após, esla foi colocada no freezer com metanol por 30 minutos. Incubou-se em 0,07N de hidróxido de sódio (NaOH) por dois minutos, sendo então lavado com tampão fosfato por cinco minutos; após, o pH foi alcalinizado para 8,5 visando neutralizar a base. Seguiu-se de lavagem em tampão fosfato por três vezes sob agitação durante cinco minutos. Diluiu-se o Anti-BrdU-FITC (SIGMA) e a amostra foi incubada por 30 minutos em câmara úmida em temperatura ambiente. Após 30 minutos, foram lavados em água destilada e as lâminas montadas com fluormonte seguidas de vedação e observação em microscópio de fluorescência. Cada amostra foi avaliada em 10 campos aleatórios por dois examinadores e com as mesmas objetivas 20x e 40x; sendo o resultado a média dessas observações.

Controle positivo: Para o controle positivo, o mesmo procedimento foi realizado do em células do produto de co-cultivo de mioblastos esqueléticos e CTMMO mantidas por 14 dias em meio para proliferação.¹⁹ As lâminas foram analisadas em microscópio de imunofluorescência (Olympus-Modelo IX-70).

RESULTADOS

Nas suspensões de CTMO – fração mononuclear (Figura 01) - incubadas em suspensão por 1h e 5 h foram observadas raras marcações com BrdU (Figura 02), enquanto nas suspensões incubadas por 16h e 24h (Figura 03) obteve-se marcações fortemente positivas e em maior número para BrdU (55%±4%, 16h e 53±6%, 24h *versus* 12%±3, 1h e 23±4, 5h). Nas células do controle, produto do co-cultivo também houve forte marcação das células com BrdU (≥ 62%).

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstrou-se que a técnica com BrdU é capaz de identificar células de CTMO – fração mononuclear; uma vez que estas células foram marcadas, sugerindo que essas células estariam em atividade proliferativa, pois foi possível marcar células provenientes de co-cultivo sabidamente em proliferação.

Como a BrdU é uma substância marcadora da fase S do ciclo celular, ela marca qualquer tipo de célula, bastando estar na fase de proliferação. A marcação com BrdU pode ser usada para a análise prognóstica do potencial de integração dessas células no tecido transplantado, sendo que essa fração já é utilizada como tratamento estabelecido em doenças hematológicas e em modelos de miocardiopatias ao nível de pesquisa clínica em seres humanos.

Neste estudo, na incubação de BrdU em período de 1h, escassas marcações positivas foram observadas; isso nos sugere uma baixa eficiência na marcação durante esse período, e não o recomendamos; porém, alguns pesquisadores relatam que células em cultivo por 17h e depois de incubadas com BrdU por 1h a 2h, demonstraram condensação do cromossomo, assim como por um período de 5h.¹³ Nossa observação de um número maior de células se replicando com identificação de marcação mais forte foi a partir de 16h de

Figura 1. Exemplo de Imunofenotipagem da Fração Mononucleada: CD45+ e CD34-.

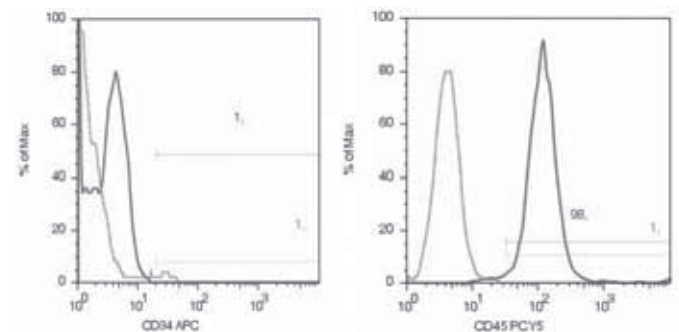


Figura 2. 1h de Incubação com BrdU. 400 x microscopia de fluorescência com marcação da BrdU.

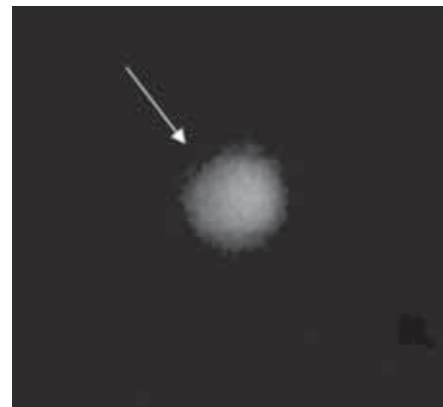
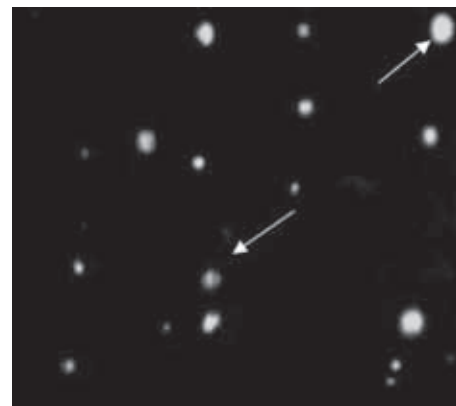


Figura 3. 24 h de Incubação de BrdU. 200x microscopia de fluorescência.



incubação com BrdU e enfatizando: em células não cultivadas. Outros autores demonstraram uma marcação efetiva quando as células são retiradas do cultivo celular em meio de proliferação ou integradas no tecido transplantado, sendo descrita marcação positiva com incubação de cardiomiócitos provenientes de cultivo com BrdU por 48hs *in situ* após quatro semanas de transplante no miocárdio receptor.²⁰

CONCLUSÕES

Os períodos de incubação da BrdU para as CTMO - fração mononuclear - a partir de 16hs demonstraram ser a melhor opção

para evidenciar a atividade proliferativa, sugerindo que seu uso seja incluído na rotina de terapia celular na avaliação prognóstica do potencial de integração no tecido transplantado e substituindo a timidina radioativa.

ABSTRACT

The 5-bromodeoxyuridine is an analogous marker for the thymidine, allowing to perform techniques such as immunocytochemistry, and widely used also to identify cells that proliferate in phase S of the cellular cycle. **Purpose:** The aim is to set the protocol to set the time of incubation to cell marker using the 5-bromodeoxyuridine of mononuclear bone marrow derived from stem cells through a kinetic study focusing the use in tissue bioengineering. **Methods:** 16 male Wistar rats with weight of 300g were used. The bone marrow stem cells gathering was carried through the iliac crest puncture-aspiration. The isolation was through the density gradient (Ficoll-Hypaque). Bone marrow stem cell (CD45+ and CD34-) suspensions were incubated with 5-bromodeoxyuridine in the final concentration of 10mM to 37° C in the settled periods of 1, 5, 16, and 24h for each sample, and followed by direct immunofluorescence. **Results:** All incubation periods of such cells had a positive marking for the 5-bromodeoxyuridine, meaning evidences in the proliferation phase of these cell suspensions, but from 16h on, we have demonstrated a better marker (55%±4%, 16h and 53±6%, 24h versus 12%±3, 1h and 23±4, 5h). **Conclusions:** The best incubation time for mononucleated cells was that of 16hs seeking to use such marker for those cells, and this protocol could be adopted in the routine analysis of the cell sampling for the cell therapy, being able to perform a prognostic for the cell integration potential predictor in the host tissue as well substituting the radioactive thymidine.

Key words: Stem Cells, Bone Marrow, Tissue Therapy,

REFERÊNCIAS

1. Smits AM, van Vliet P, Hassink RJ, Goumans MJ, Doevendans PA. The role of stem cells in cardiac regeneration. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):25-36.
2. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells.* 2001;9(3):180-92.
3. Kuehnle I, Goodell MA. The therapeutic potential of stem cells from adults. *BMJ.* 2002;325(7360):372-6.
4. Strauer BE, Kornowski R. Stem cell therapy in perspective. *Circulation.* 2003;107(7):929-34.
5. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res.* 2004;95:9-20.
6. Verfaillie CM, Pera MF, Landsdorp PM. Stem cell: hype and reality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002;369-91.
7. Phinney DG, Baddo M, Dutreil M, Gaupp D, Lai WT, Isakova IA. Murine mesenchymal stem cells transplanted to the central nervous system of neonatal versus adult mice exhibit distinct engraftment kinetics and express receptors that guide neuronal cell migration. *Stem Cells Dev.* 2006;15(3):437-47.
8. Stavrova LA, Fomina TI, Plotnikov M, Aliev O, Sotnikova N, Epstein O, et al. Pharmacological regulation of functional activity of stem cells in restoration of the myocardium during the postinfarction period. *Bull Exp Biol Méd.* 2005;140(5):593-7.
9. Gonchoroff NJ, Greipp PR, Kyle, RA, Katzmann, JA. A monoclonal antibody reactive with 5-bromo-2-deoxyuridine that does not require DNA desaturation. *Cytometry.* 1985;6:506-12.
10. Albert B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Fundamentos da Biologia Celular: uma introdução à Biologia Molecular da Célula.* Porto Alegre: Artmed; 1999.
11. Palmer CG. 5-bromodeoxyuridine constriction in human chromosomes. *Can J Genet Cytol.* 1970;12(4):816-30.
12. Zakharov NA, Egolina AF. Differential spiralization along mammalian mitotic chromosomes. I. BUdR-revealed differentiation in Chinese hamster chromosomes. *Chromosoma.* 1972;38(4):341-65.
13. Dutrillaux B, Fosse AM. The mechanism of chromosome segmentation induced by BUdR (5-bromodeoxyuridine). *Ann Genet.* 1974;17(3):207-11.
14. Kit S, Beck C, Graham OL, Gross A. Effect of 5-bromodeoxyuridine on deoxyribonucleic acid-thymine synthesis and cell metabolism of lymphatic tissues and tumors. *Cancer Res.* 1958;18(5):598-602.
15. Chachques JC, Salanson-Lajos C, Lajos P, Shafy A, Alshamry A, Carpentier A. Cellular cardiomyoplasty for myocardial regeneration. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005;13(3):287-96.
16. Rubio D, García-Castro J, Martín MC, Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, Bernad A. Spontaneous Human Adult Stem Cells Transformation. *Cancer Res.* 2005;65(8):3035-39.
17. Artandi SE. Telomeres, Telomerase, and Human Disease. *NEJM.* 2006;355(12):1195-97.
18. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1968;97:77-89.
19. Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Simeone RB, Francisco JC, Olandoski M, Gremski W. Proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells, skeletal muscle cells and co-culture of both for cell myocardium therapy in wistar rats. *Transplant Proc.* 2006;38(6):1955-6.
20. Zhang P, Zhang H, Wang H, Wei Y, Hu S. Artificial matrix helps neonatal cardiomyocytes restore injured myocardium in rats. *Artif Organs.* 2006;30(2):86-9.

EFEITO DA FORÇA DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA PRÉ-OPERATÓRIA NO RESULTADO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Effect of preoperative respiratory muscle strength on the liver transplant outcome

Carla da Silva Machado, Paulo Celso Bosco Massarollo, Eliane Maria de Carvalho, Maria Rita Montenegro Isern, Poliana de Andrade Lima, Sérgio Mies, Aldo Junqueira Rodrigues Jr.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito das medidas pré-operatórias das pressões inspiratória máxima (P_{Imáx}) e expiratória máxima (PE_{máx}) no resultado do transplante de fígado (Tx). **Métodos:** Foram estudados retrospectivamente 228 pacientes submetidos a primeiro Tx eletivo. Os pacientes foram classificados conforme a ocorrência de valores absolutos de pressão respiratória menores ou iguais a 50 cm H₂O. As variáveis estudadas foram: tempo de ventilação mecânica pós-operatória, necessidade de re-intubação orotraqueal ou de ventilação mecânica não-invasiva, tempo de internação e sobrevida. **Resultado:** Os resultados mostraram que os valores observados de P_{Imáx} e PE_{máx} estavam abaixo de 50 cm H₂O em 19,7% (45/228) e 14,5% (33/228) dos pacientes, respectivamente. A frequência de óbito até seis meses após o transplante foi de 26/183 (14,2%) nos pacientes com P_{Imáx} > 50 cm H₂O e de 15/45 (33,3%) nos pacientes com P_{Imáx} mais baixa (p=0,003). A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 84%, 77% e 71% no grupo com P_{Imáx} > 50 cm H₂O e 57%, 50% e 50% no grupo com P_{Imáx} mais baixa (p=0,0024). Em relação à PE_{máx}, essas probabilidades foram 80%, 74% e 69% no grupo com valores maiores que 50 cm H₂O e 66%, 59% e 51% nos pacientes com força expiratória menor (p=0,1039). Não houve diferença estatisticamente significante em relação às demais variáveis analisadas. **Conclusão:** Pacientes com P_{Imáx} baixa apresentam maior mortalidade após o Tx. Entretanto, não foram encontrados efeitos estatisticamente significantes da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória nas variáveis de resposta mais diretamente relacionadas com alterações respiratórias.

Descritores: Músculos Respiratórios, Debilidade Muscular, Desmame Do Respirador, Transplante de Fígado

INTRODUÇÃO

Os músculos desempenham suas funções por meio da produção de movimento ou força. No sistema respiratório, o efeito do encurtamento muscular pode ser avaliado por alterações de volume ou pelo deslocamento da caixa torácica. Já a força é estimada habitualmente por meio das pressões estáticas e dinâmicas envolvidas na mecânica respiratória. Essa prática deve levar em consideração que a eficiência da conversão de força em pressão também depende das características mecânicas das paredes torácica e abdominal, com as quais a musculatura respiratória interage. Assim, as pressões respiratórias devem ser entendidas como um índice de desempenho muscular ao invés de uma medida direta de contratilidade.¹

A pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) é a maior pressão subatmosférica que pode ser gerada durante uma inspiração contra uma via aérea ocluída (manobra de Mueller).² A pressão expiratória máxima (PE_{máx}) corresponde à pressão desenvolvida durante uma expiração com esforço máximo contra uma via aérea ocluída (manobra de Valsalva).² A medida dessas pressões estáticas é utilizada classicamente para avaliar a força da musculatura respiratória.³

Alterações mecânicas da mobilidade da caixa torácica e do diafragma são comuns em cirróticos, secundárias a fatores como ascite e fraqueza muscular.^{4,5} Em pacientes com doença hepática avançada nota-se diminuição da P_{Imáx} e da PE_{máx} em 56% e 86% dos casos, respectivamente.⁶ Nos casos com essas alterações, a mortalidade na lista de espera para transplante de fígado (Tx) é

Instituição:

LIM02 – Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:

Carla da Silva Machado

Rua Dr. Jairo de Paula Ferreira, 281 – São José do Rio Preto / SP – CEP: 15091-540 – Brasil

Tel.: (17) 3226 3803 / Fax: (11) 5082 1064

E-mail: crlmachado@terra.com.br

Recebido em: 10.10.2007

Aceito em: 10.07.2008

maior.⁷ Nos pacientes submetidos ao Tx, a diminuição da força dos músculos respiratórios é agravada no pós-operatório imediato.⁸

Em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização coronariana, a fraqueza da musculatura respiratória no pré-operatório está relacionada com maior dificuldade de desmame e maior incidência de complicações pulmonares.⁹ A eventual ocorrência de efeito semelhante no Tx pode determinar piora do resultado, pois o prolongamento em suporte ventilatório por mais de 24 horas no pós-operatório está associado a aumento de mortalidade, especialmente nos casos que requerem reintubação.¹⁰ Entretanto, para nosso conhecimento, a importância da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória na evolução pós-operatória de pacientes submetidos a Tx ainda não foi investigada. Caso essas variáveis realmente permitam identificar pacientes com maior risco de complicações pulmonares, poderiam ser indicadas medidas de prevenção incluindo desde assistência fisioterápica mais intensa nos períodos pré e pós-operatórios até a escolha de um método operatório mais seguro.^{11,12}

O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito das medidas pré-operatórias de força de musculatura respiratória no resultado do Tx.

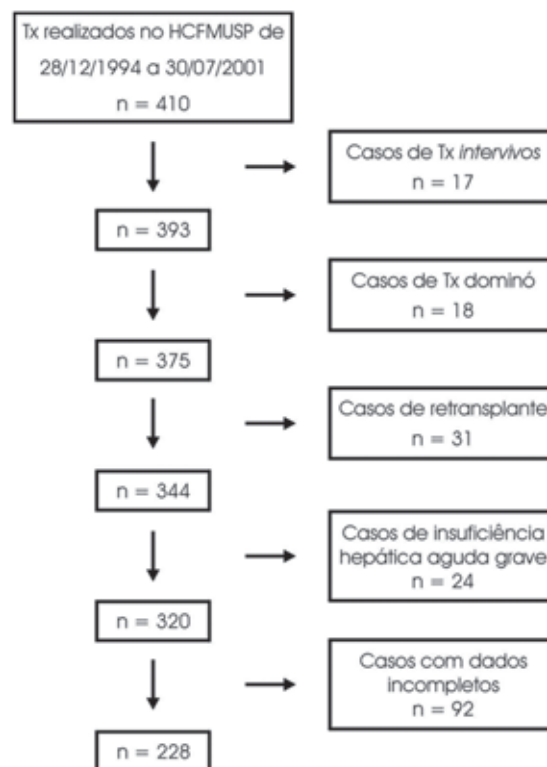
MÉTODO

Foram estudados retrospectivamente todos os 410 Tx realizados pela Unidade de Fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 28 de dezembro de 1994 a 30 de julho de 2001. Deste grupo, foram excluídos todos os casos nos quais os enxertos foram provenientes de doadores vivos. Esses compreendem 17 Tx intervivos e 18 realizados pela técnica dominó.^{13,14} Também foram excluídos 24 pacientes transplantados por insuficiência hepática aguda grave, 31 retransplantados e 92 casos com dados incompletos. Dessa forma, foram incluídos no estudo 228 pacientes de ambos os sexos sem limite de idade submetidos a primeiro Tx eletivo, com enxerto proveniente de doador cadáver. As etapas de seleção de pacientes para constituição da casuística são mostradas na Figura 1.

Foram revistos os prontuários dos pacientes e anotados os resultados da avaliação das pressões respiratórias estáticas máximas que, segundo a rotina do serviço, eram medidas após a internação para realização do Tx e antes do encaminhamento para o centro cirúrgico. As medidas de P_{máx} e P_{emáx} foram obtidas a partir do volume residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT), respectivamente, utilizando-se um manovacuômetro (Imebraz®, modelo MV 150, São Paulo, Brasil) com variação de -150 a 150 cmH₂O adaptado a um bocal com orifício de 1mm, a fim de prevenir o fechamento da glote e dissipar pressões geradas pela musculatura da face e da orofaringe.³ As medidas foram feitas com os pacientes sentados e utilizando clipe nasal. O esforço inspiratório e expiratório foi sustentado por, no mínimo, um segundo. Foram realizadas três medidas consecutivas, sendo registrada a de maior valor. Entretanto, quando a última medida foi maior, o procedimento foi repetido mais uma vez.

Foram anotados também o tempo de ventilação mecânica (definido como o intervalo desde a admissão na UTI, no pós-operatório, até a extubação), a necessidade de retorno ao suporte ventilatório por meio de re-intubação orotraqueal ou de ventilação mecânica não-invasiva e o tempo de internação. Foi verificada a situação dos pacientes em 31 de janeiro de 2002. Em todos os casos foram registradas as datas de realização do transplante e de alta e, nos pacientes que faleceram, a data do óbito.

Figura 1. Diagrama de fluxo mostrando as etapas de seleção de pacientes para constituição da casuística.



As medidas da P_{máx} e da P_{emáx} foram expressas de dois modos: 1) em valores absolutos; 2) como percentual (% pred) calculado por meio da razão entre as pressões respiratórias observadas e as previstas utilizando equações de regressão linear publicadas que relacionam as pressões respiratórias máximas com a idade e sexo em indivíduos brasileiros saudáveis.²

Os valores observados de P_{máx} e P_{emáx} foram classificados entre normais ou baixos em cada paciente, quando esses valores eram maiores ou menores, respectivamente, do que o resultado da subtração do produto 1,645*RSE (erro padrão residual da estimativa) dos valores previstos pelas equações de regressão.² Pacientes com valores absolutos de P_{máx} ou P_{emáx} menores ou iguais a 50 cm H₂O foram classificados como portadores de “fraqueza inspiratória grave” ou “fraqueza expiratória grave”, respectivamente.

Adicionalmente, os pacientes foram divididos em grupos conforme a ocorrência ou não de tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas, re-intubação orotraqueal, ventilação mecânica não invasiva, insuficiência respiratória (definida como necessidade de ventilação mecânica por mais de 24 horas ou de re-intubação-orotraqueal) e óbito até seis meses após o transplante.

As pressões respiratórias máximas observadas e esperadas foram comparadas por meio do teste t-pareado. A correlação entre as pressões respiratórias máximas e as variáveis quantitativas (tempo de ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar) foi analisada por meio do coeficiente de correlação de Spearman (r_{sp}). O efeito dos valores de P_{máx} e P_{emáx} nas variáveis qualitativas (tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas, re-intubação orotraqueal, ventilação mecânica não invasiva, insuficiência respiratória e

mortalidade nos primeiros seis meses após transplante) foi estudado por meio de análise de regressão logística.¹⁵ Os grupos definidos pelos valores de P_{máx} e P_{emáx} (pressão respiratória normal vs. pressão respiratória baixa; com fraqueza respiratória grave vs. sem fraqueza respiratória grave) foram comparados por meio do teste de Mann-Whitney ou do teste qui-quadrado de Pearson, no caso de variáveis quantitativas ou qualitativas, respectivamente. A análise do comportamento temporal da sobrevida de pacientes ao longo do período de acompanhamento foi realizada por meio de construção de curvas atuariais de Kaplan-Meier.¹⁶ A sobrevida atuarial dos pacientes foi comparada utilizando-se o teste de Cox-Mantel (log-rank)¹⁷ e o modelo de regressão por tábua de sobrevivência de Cox.¹⁸

Os 228 pacientes incluídos foram utilizados na análise das variáveis de resposta qualitativas. Em relação às variáveis de resposta quantitativas nas comparações referentes ao “tempo de ventilação mecânica”, foram excluídos da amostra quatro pacientes que faleceram no período intra-operatório. Da mesma forma, foram excluídos da análise da variável “tempo de internação” 18 pacientes que faleceram até 11 dias após o transplante. Esse limite foi definido por coincidir com o tempo de internação mínimo exigido pelo Ministério da Saúde para pacientes submetidos a Tx por meio do Sistema Único de Saúde. Em nossa casuística, a população dependente dessa cobertura corresponde a cerca de 90% dos pacientes.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS for Windows versão 9.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, EUA). Foi utilizado nível de significância de 5%. Os valores são expressos em média ± desvio padrão.

RESULTADO

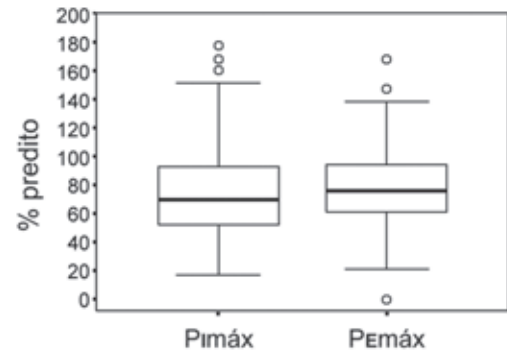
A idade média dos 228 pacientes estudados foi 46,2 ± 13,7 anos (limites nove a 75 anos). Havia na amostra 136 pacientes do sexo masculino (59,7%). A principal etiologia da doença hepática era hepatite viral em 98 casos (43,0%), doenças colestáticas em 33 (14,5%), álcool em 30 (13,2%), hepatite auto-imune em 16 (7,0%) e outras causas nos demais 51 pacientes (22,4%). Em relação à gravidade da doença hepática, 38 pacientes (16,7%) foram classificados como Child-Pugh A, 125 (54,8%) Child-Pugh B e 65 (28,5%) Child-Pugh C.

Os valores de P_{máx} observados (79,5 ± 33,6 cm H₂O) e preditos (105,6 ± 16,0 cm H₂O) apresentam diferença estatisticamente significativa (95%CI = 21,9 a 30,2; p < 0,001). Também é estatisticamente significativa a diferença entre os valores observados (86,4 ± 31,8 cm H₂O) e preditos (111,1 ± 20,2 cm H₂O) da P_{emáx} (95%CI = 21,2 a 28,5; p < 0,001).

Os valores médios de P_{máx} (% pred) e P_{emáx} (% pred) foram 75,3 ± 30,1% e 77,6 ± 25,9%, respectivamente. A distribuição dos valores de P_{máx} (% pred) e P_{emáx} (% pred) é mostrada na figura 2. Os valores observados de P_{máx} e P_{emáx} estavam abaixo do limite normal em 61% (139/228) e 55% (126/228) dos pacientes, respectivamente. Os valores observados de P_{máx} e P_{emáx} foram menores que 50 cm H₂O em 19,7% (45/228) e 14,5% (33/228) dos pacientes, respectivamente.

Não houve correlação significativa entre a P_{máx} (% pred) e o tempo de ventilação mecânica (r_{sp} = 0,0397; p = 0,554) e o tempo de internação hospitalar (r_{sp} = -0,0490; p = 0,480). Também não houve correlação significativa entre a P_{emáx} (% pred) e o tempo de ventilação mecânica (r_{sp} = -0,0123; p = 0,854) e o tempo de internação hospitalar (r_{sp} = -0,0432; p = 0,534).

Figura 2. Gráfico box-plot mostrando a distribuição dos valores de P_{máx} (% pred) e P_{emáx} (% pred).



Na análise de regressão logística, não houve interação significativa entre os valores da P_{máx} (% pred) e o tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas (odds ratio = 1,000; IC95% = 0,992 a 1,009; p = 0,946), necessidade de re-intubação orotraqueal (odds ratio = 1,000; IC95% = 0,991 a 1,009; p = 0,995), necessidade de ventilação mecânica não invasiva (odds ratio = 1,004; IC95% = 0,996 a 1,013; p = 0,432), insuficiência respiratória (odds ratio = 1,002; IC95% = 0,995 a 1,009; p = 0,670), e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (odds ratio = 0,990; IC95% = 0,980 a 1,001; p = 0,121). Também não houve interação significativa entre os valores de P_{emáx} (% pred) e o tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas (odds ratio = 0,994; IC95% = 0,984 a 1,004; p = 0,330), necessidade de re-intubação orotraqueal (odds ratio = 0,995; IC95% = 0,985 a 1,005; p = 0,431), necessidade de ventilação mecânica não invasiva (odds ratio = 0,999; IC95% = 0,989 a 1,009; p = 0,831), insuficiência respiratória (odds ratio = 0,997; IC95% = 0,989 a 1,006; p = 0,621) e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (odds ratio = 0,989; IC95% = 0,978 a 1,001; p = 0,127).

A frequência de óbito até seis meses após o transplante foi de 10/89 (11,2%) em pacientes com P_{máx} normal e de 31/139 (22,3%) em pacientes com P_{máx} baixa (p = 0,034). Os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (850 vs. 810 minutos; p = 0,291) e do tempo de internação (18 vs. 17 dias; p = 0,843), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (23/89 vs. 30/139; p = 0,458), re-intubação orotraqueal (19/89 vs. 35/139; p = 0,507), ventilação mecânica não invasiva (22/89 vs. 30/139; p = 0,582) e insuficiência respiratória (35/89 vs. 51/139; p = 0,689). Os grupos de pacientes com P_{emáx} normal ou baixa não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (820 vs. 840 minutos; p = 0,776) e do tempo de internação (19 vs. 16,5 dias; p = 0,851), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (24/102 vs. 29/126; p = 0,927), re-intubação orotraqueal (24/102 vs. 30/126; p = 0,961), ventilação mecânica não-invasiva (22/102 vs. 30/126; p = 0,688), insuficiência respiratória (40/89 vs. 46/139; p = 0,675) e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (16/102 vs. 25/126; p = 0,417).

A frequência de óbito até seis meses após o transplante foi de 15/45 (33,3%) nos pacientes com P_{máx} ≤ 50 cm H₂O e de 26/183 (14,2%) nos pacientes com P_{máx} > 50 cm H₂O (p = 0,003). Os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa

em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (830,0 vs. 805,0 minutos; $p=0,729$) e do tempo de internação (17,0 vs. 17,0 dias; $p=0,505$), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (9/45 vs. 44/183; $p=0,565$), re-intubação orotraqueal (14/45 vs. 44/183; $p=0,191$), ventilação mecânica não-invasiva (10/45 vs. 42/183; $p=0,917$) e insuficiência respiratória (18/45 vs. 68/183; $p=0,725$). Os grupos de pacientes com $PE_{m\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O e $PE_{m\acute{a}x} > 50$ cm H₂O não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à duração mediana do tempo de ventilação mecânica (835,0 vs. 827,5 minutos; $p=0,879$) e do tempo de internação (18,5 vs. 17,0 dias; $p=0,212$), bem como em relação à frequência de ventilação mecânica por mais de 24 horas (8/33 vs. 45/195; $p=0,883$), re-intubação orotraqueal (11/33 vs. 43/195; $p=0,159$), ventilação mecânica não-invasiva (10/33 vs. 42/195; $p=0,267$), insuficiência respiratória (14/33 vs. 72/195; $p=0,547$) e mortalidade nos primeiros 6 meses após o transplante (8/33 vs. 33/195; $p=0,311$).

As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes com $P_{im\acute{a}x}$ normal ou baixa e com $PE_{m\acute{a}x}$ normal ou baixa são mostradas nas Figuras 3 e 4. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 86%, 79% e 66% no grupo com $P_{im\acute{a}x}$ normal e 73%, 67% e 66% no grupo com $P_{im\acute{a}x}$ baixa ($p=0,2419$). Em relação à $PE_{m\acute{a}x}$, essas probabilidades foram 82%, 77% e 72% no grupo com valores normais e 75%, 68% e 62% nos pacientes com força expiratória diminuída ($p=0,1114$). A análise de regressão proporcional de Cox não indicou maior risco de

mortalidade nos pacientes com $P_{im\acute{a}x}$ baixa (risco relativo = 1,3377; IC95% = 0,8193 a 2,1841; $p=0,2448$) ou com $PE_{m\acute{a}x}$ baixa (risco relativo = 1,4729; IC95% = 0,9105 a 2,2328; $p=0,1146$).

As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes com $P_{im\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O e com $P_{im\acute{a}x} > 50$ cm H₂O são mostradas na Figura 5. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 84%, 77% e 71% no grupo com $P_{im\acute{a}x} > 50$ cm H₂O e 57%, 50% e 50% no grupo com $P_{im\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O ($p=0,0024$). As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes com $PE_{m\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O e com $PE_{m\acute{a}x} > 50$ cm H₂O são mostradas na Figura 6. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 80%, 74% e 69% no grupo com $PE_{m\acute{a}x} > 50$ cm H₂O e 66%, 59% e 51% no grupo com $PE_{m\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O ($p=0,1039$). A análise de regressão proporcional de Cox indicou risco significativamente maior de mortalidade nos pacientes com $P_{im\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O (risco relativo = 2,1696; IC95% = 1,2987 a 3,6347; $p=0,0031$), mas não nos casos com $PE_{m\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O (risco relativo = 1,6172; IC95% = 0,8995 a 2,9075; $p=0,1083$).

DISCUSSÃO

O resultado do presente estudo confirma achados de publicações anteriores, que relatam diminuição da força dos músculos respiratórios em pacientes em estágio avançado de doença hepática.^{4-6,19} Esse fenômeno pode ser explicado por algumas alterações frequentes nessa população, como ascite e desnutrição.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com $P_{im\acute{a}x}$ normal ou baixa.

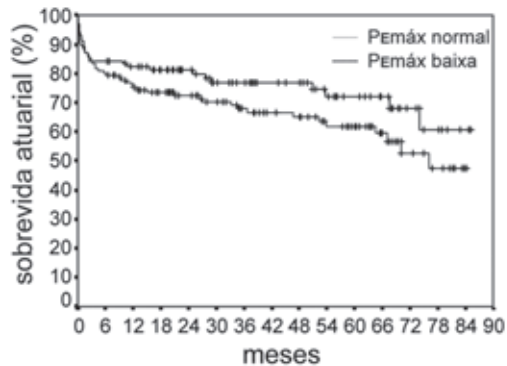


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com $PE_{m\acute{a}x}$ normal ou baixa.

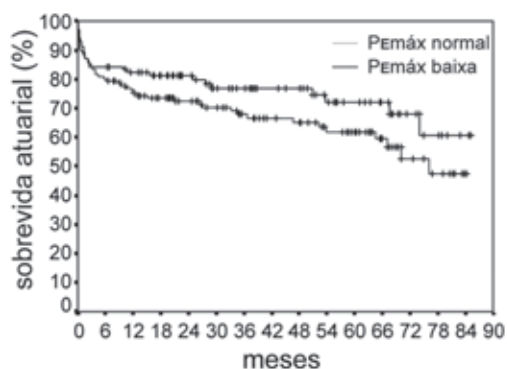


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com $P_{im\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O ou $P_{im\acute{a}x} > 50$ cm H₂O.

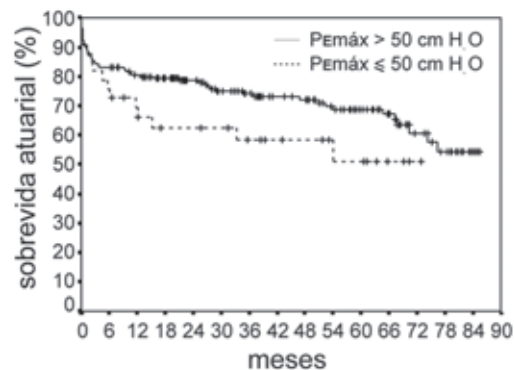
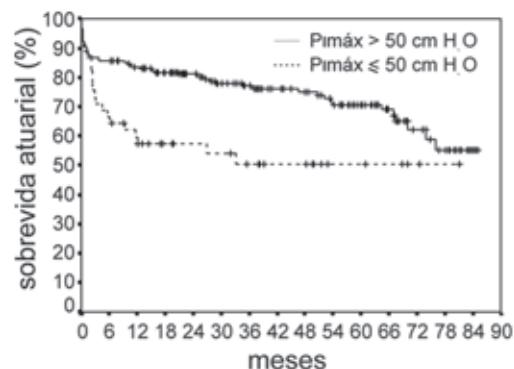


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida atuarial após o transplante de fígado nos pacientes com $PE_{m\acute{a}x} \leq 50$ cm H₂O ou $PE_{m\acute{a}x} > 50$ cm H₂O.



A presença de ascite tensa determina aumento da pressão intra-abdominal que é transmitida para o tórax, causando aumento da pressão pleural, elevação do diafragma e diminuição da mobilidade das paredes do tórax.⁴ Os movimentos mais rígidos da caixa torácica requerem aumento do trabalho respiratório, resultando em um padrão ventilatório restritivo.^{4,5} Apesar dessas alterações na mecânica respiratória poderem justificar a diminuição da P_{imáx} e da P_{emáx}, essas pressões não retornam à normalidade após a realização de paracentese esvaziadora,^{4,5} sugerindo que outros fatores devam estar envolvidos. Em pacientes adultos inscritos na lista de espera para transplante de fígado, a prevalência de desnutrição é superior a 50%.²⁰ Arora e Rochester observaram que tanto a P_{imáx} quanto a P_{emáx}, são diminuídas em indivíduos desnutridos quando comparados a controles normais.²¹

Em cirurgias abdominais altas, a diminuição da P_{imáx} é um evento previsto, com expectativa de retorno gradual à normalidade em um prazo de 48 horas a uma semana após a cirurgia.²² Lima e cols. estudaram as alterações da mecânica respiratória no pós-operatório imediato do transplante de fígado, observando que no 10º dia pós-operatório a medida de P_{imáx} ainda não havia retornado aos valores aferidos no pré-operatório.⁸ Plank e cols. avaliaram a força muscular de pacientes submetidos a transplante de fígado.²³ A força das mãos não somente aumentou como superou os valores aferidos no pré-operatório em aproximadamente três meses. Em contrapartida, a força dos músculos respiratórios apresentou pouca melhora, sendo significativamente menor do que os níveis normais após 12 meses.²³

No pós-operatório imediato, a redução da força da musculatura respiratória pode dificultar o processo de desmame da ventilação mecânica.²⁴ Pacientes que permanecem em ventilação mecânica por mais de 24hs ou necessitam de reintubação apresentam menor sobrevida.¹⁰ A disfunção dos músculos respiratórios pode provocar uma redução na capacidade vital, no volume total e na capacidade pulmonar total.²² Nos pacientes com diminuição da atuação dos músculos expiratórios, a tosse pode se tornar ineficaz, dificultando a realização da adequada higiene brônquica de maneira independente. Já a diminuição da força dos músculos inspiratórios dificulta a expansão pulmonar favorecendo a formação de pequenas atelectasias, comuns nos pacientes cirúrgicos. A presença de atelectasias pode representar um fator de risco para infecções pulmonares,²² situação agravada em pacientes que fazem uso de drogas imunossupressoras para combater a rejeição do enxerto, como é o caso dos receptores de transplante de fígado. O emprego de corticóides pode também contribuir adicionalmente para a piora da performance dos músculos respiratórios.²⁵

No presente estudo, as forças respiratórias foram expressas e analisadas utilizando tanto valores relativos como absolutos. Apesar do achado de maior mortalidade até seis meses após Tx nos casos com P_{imáx} baixa, as curvas de sobrevida atuarial de pacientes com pressões respiratórias máximas normais ou baixas não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Já os pacientes com valores absolutos de P_{imáx} ≤ 50 cm H₂O apresentaram sobrevida significativamente menor. Essa discrepância deve ser interpretada considerando as diferenças entre os dois critérios de classificação. Na primeira situação, os pacientes foram classificados em relação a padrões de normalidade estabelecidos para brasileiros saudáveis de mesma idade e sexo.² Embora essa abordagem seja adequada para finalidades epidemiológicas, pode apresentar limitações nas aplicações funcionais da medida da P_{imáx} e da P_{emáx} como

o estudo pré-operatório da função dos músculos ventilatórios, avaliação do resultado de treinamento muscular respiratório e critérios de desmame da ventilação mecânica.^{9,24} Nessas situações particulares, torna-se relevante definir valores absolutos que permitam uma respiração espontânea adequada ao invés de apenas categorizar os indivíduos conforme a normalidade.

Tome-se, por exemplo, a questão do desmame da ventilação mecânica. O sucesso desse processo depende de valores mínimos da força dos músculos respiratórios, considerados habitualmente a redor de 30 cm H₂O.²⁴ Valores ainda maiores podem ser necessários, caso estejam presentes desordens de fatores como carga aplicada sobre os músculos e atividade do sistema nervoso central.²⁴ Percebe-se que um indivíduo idoso pode ser classificado como normal para a faixa etária, mas apresentar valores absolutos de força respiratória que determinem dificuldade de desmame da ventilação mecânica. Inversamente, indivíduos jovens, embora com pressões abaixo das esperadas para a idade, podem ter valores absolutos suficientes para garantir a respiração espontânea.

Hourani e cols.⁶ analisando a função pulmonar em pacientes com doença hepática avançada definiram “fraqueza respiratória grave” valores absolutos de força muscular inferiores a 40 cm H₂O. No presente estudo, utilizou-se limite de 50 cm H₂O, considerando a diminuição esperada da P_{imáx} e da P_{emáx} após o transplante de 32% e 42%, respectivamente.⁸

Apesar da interação entre P_{imáx} e mortalidade, não foram encontrados efeitos estatisticamente significantes das pressões respiratórias máximas em relação às variáveis mais diretamente relacionadas com alterações respiratórias, como tempo de ventilação mecânica, incidência de insuficiência respiratória e tempo de internação hospitalar. O resultado negativo pode estar relacionado com interferência de outras alterações clínicas nas variáveis de resposta analisadas.

Embora o tempo de ventilação mecânica e a necessidade de reintubação oro-traqueal tenham sido utilizados para definir insuficiência respiratória, esses eventos não dependem apenas da troca gasosa e da mecânica respiratória. Glanemann observou que de 110 casos de reintubação oro-traqueal no pós-operatório do transplante de fígado, causas pulmonares foram a indicação em 49 casos.²⁶ As demais dividiram-se 24 neurológicas, 16 cirúrgicas, 10 cardíacas e 11 por causas diversas.²⁶

A ocorrência de complicações neurológicas representadas por alterações do estado mental, convulsões, déficit motor é comum após transplante de fígado.²⁷ Essas complicações têm sido atribuídas a fatores como disfunção do enxerto, hemorragias intracranianas, acidente vascular cerebral, infecção e toxicidade pelas drogas imunossupressoras.²⁷ A falência renal é outra complicação frequente que está relacionada à instabilidade hemodinâmica e maior mortalidade especialmente nos casos que requerem o uso de diálise.²⁸ Essas alterações podem determinar dificuldade para o desmame da ventilação mecânica ou necessidade de reintubação.

CONCLUSÃO

Conclui-se que pacientes com P_{imáx} baixa apresentam maior mortalidade após o transplante de fígado. Entretanto, não foram encontrados efeitos estatisticamente significantes da medida pré-operatória da força da musculatura respiratória nas variáveis de resposta mais diretamente relacionadas com alterações respiratórias.

ABSTRACT

Purpose: To assess the effect of the preoperative respiratory muscle strength on the orthotopic liver transplantation (OLT) outcome. **Methods:** Maximal inspiratory pressure (P_Imax) and maximal expiratory pressure (P_Emax) were assessed in 228 recipients immediately before OLT. Patients were classified according to the occurrence of the absolute values of muscle strength equal or lower than 50 cm H₂O. The following response variables were analyzed: duration of postoperative mechanical ventilation, incidence of tracheal reintubation and noninvasive positive pressure ventilation, length of hospital stay, and patient survival. **Results:** P_Imax e P_Emax were equal or lower than 50 cm H₂O in 19.7% (45/228) and 14.5% (33/228) of patients, respectively. The patient mortality up to 6 months after OLT was 14.2% (26/183) in the group with P_Imax > 50 cm H₂O and 33.3% (15/45) in the group with lower values (p=0.003). The 1-, 3-, and 5-year patient survival was 84%, 77% and 71% for the group with P_Imax > 50 cm H₂O and 57%, 50% and 50% for the group with lower values (p=0.0024). As to the P_Emax, probabilities were 80%, 74% and 69% for the group with higher values and 66%, 59% and 51% for patients with respiratory muscle weakness (p=0.1039). There was no significant difference regarding others variables analyzed. **Conclusion:** Patients with low P_Imax present higher mortality rates after OLT. However, there are no statistically significant effects of the preoperative respiratory muscle strength on the response variables more directly related to the pulmonary outcome.

Keywords: Respiratory Muscles, Muscle Weakness, Ventilator Weaning, Liver Transplantation

REFERÊNCIAS

- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Med.* 2002;166:518-624.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-27.
- Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:696-702.
- Duranti R, Laffi G, Misuri G, Gorini M, Foschi M, Iandelli I, et al. Respiratory mechanics in patients with tense cirrhotic ascites. *Eur Respir J.* 1997;10:1622-30.
- Ordiales Fernández JJ, Fernández Moya A, Nistal de Paz F, Linares Rodríguez A, Colubi Colubi L, Alvarez Ascencio E, et al. Influencia de la cirrosis hepática com y sin ascitis sobre la mecánica ventilatoria. *Rev Esp Enfem Digest.* 1995;87:853-7.
- Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med.* 1991;90:693-700.
- Carvalho EM, Lima PA, Machado CS, Massarollo PCB, Isern MRM, Dezan FG, et al. Muscle strength and mortality while on the waiting list for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:37.
- Lima PA, Carvalho EM, Isern MRM, Massarollo PCB, Mies S. Mecânica respiratória e oxigenação no transplante de fígado. *J Pneumol.* 2002;28 (suppl 2):P39
- Weiner P, Zeidan F, Zamir D, Pelled Benny, Waizman J, Beckerman M, et al. Prophylactic inspiratory muscle training in patients undergoing coronary artery bypass graft. *World J Surg.* 1998;22:427-31.
- Glanemann M, Langrehr JM, Kaisers U, Schenk R, Müller A, Stange B, et al. Postoperative tracheal extubation after orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:333-39.
- Carvalho EM, Massarollo PCB, Isern MRM, Toledo NS, Kawacama J, Mies S, et al. Pulmonary evolution in conventional liver transplantation with venovenous bypass and the piggyback method. *Transplant Proc.* 1999;31:3064-6.
- Isern MRM, Massarollo PCB, Carvalho EM, Baia CE, Kavakama J, Lima PA, et al. Randomized trial comparing pulmonary alterations after conventional with venovenous bypass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:425-33.
- Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989; 2:497.
- Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg.* 1999;189:584-93.
- Christensen R. Log-Linear Models and Logistic Regression. New York: Springer-Verlag 1997.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Survival analysis. In: Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. New York: Spriger-Verlag. 1998:233-45.
- Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc, Series B* 1972;34:187-202.
- Filintrop M, Modi MR, Ritter AB, Duran W, Lavietes MH. Respiratory muscle length and strength in patients with chronic abdominal distension. *Respiration.* 1997;64:66-72.
- Le Cornu KA, McKiernan JF, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:1364-9.
- Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:5-8.
- Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D, Georgopoulos D. Surgery and the respiratory muscles. *Thorax.* 1999;54:458-65.
- Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay K, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg.* 2001;22:245-55.
- Carvalho EM, Lima PA, Isern MRM, Mies S, Massarollo PCB, Raia S. Evolution of predictive weaning indices for mechanical ventilation in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:3053-4.
- Weiner P, Azgad Y, Weiner M. Inspiratory muscle training during treatment with corticosteroids in humans. *Chest.* 1995;107:1041-4.
- Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, Schenk R, Stange BJ, Müller AR, et al. Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2001;13:377-82.
- Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, et al. Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc.* 2006;38:789-92.
- Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PCB, Mies S, Machado MM, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail.* 2003;25:553-60.

AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL DE TRANSPLANTE OVARIANO AUTÓGENO NO RETROPERITÔNIO

MORPHOFUNCTION ASSESSMENT OF THE OVARIAN AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION IN THE RETROPERITONEUM

Leonardo de Souza Vasconcellos, Luiz Ronaldo Alberti, Andy Petroianu

RESUMO

Em muitos procedimentos pélvicos e abdominais, a ooforectomia bilateral se impõe, porém, suas complicações sistêmicas como insuficiências hormonais, podem ser de difícil controle. **Objetivo:** Visando a preservação da função gonadal em casos de ooforectomia, avaliaram-se aspectos funcionais e histológicos de tecido ovariano autoimplantado em posição heterotópica. **Método:** Foram selecionadas 36 ratas Wistar com ciclos estrais normais divididas aleatoriamente em quatro grupos (n=9): G1 – controle- submetido à laparotomia sem procedimento cirúrgico adicional; G2- ooforectomia bilateral; G3- os ovários retirados foram implantados integralmente no retroperitônio; G4- os ovários retirados foram fatiados e também implantados no retroperitônio. No 3º e 6º meses pós-operatórios realizaram-se esfregaços vaginais e estudos histológicos dos implantes ovarianos. **Resultados:** Os animais do grupo G1 tiveram ciclos normais. As ratas dos grupos G2 permaneceram durante todo o período em diestro. No sexto mês, duas ratas do grupo G3 tiveram ciclos completos compatíveis com a fase estral; três animais apresentaram ciclos irregulares e os restantes permaneceram em diestro. No sexto mês pós-operatório, três ratas do grupo G4 apresentaram ciclos incompletos, cinco ratas apresentaram ciclos estrais completos, e apenas uma permaneceu fixa em diestro. O estudo anatomopatológico confirmou viabilidade ovariana em ambos os grupos de autoimplante (G3 e G4) com melhores resultados no G4. **Conclusões:** O autoimplante ovariano no retroperitônio na forma fatiada apresentou melhor preservação morfofuncional do que o íntegro.

Descritores: Ovário, Transplante, Esfregaço Vaginal, Ovariectomia, Rato

INTRODUÇÃO

A irradiação pélvica e a quimioterapia, notadamente na doença de Hodgkin, além de outras neoplasias malignas como as leucemias na infância resultam em castração em mais de 80% das pacientes tratadas, mesmo quando se realiza ooforopexia.¹ Em muitos casos, realiza-se a ooforectomia por necessidade em procedimentos na pelve.²

O ovário é responsável por mais de 50% da produção de testosterona na pós-menopausa. Um declínio súbito de andrógenos em decorrência da ooforectomia, pode levar à diminuição da libido e provocar osteoporose, além de alterações nos níveis de lipoproteínas e aumento do risco de doenças cardiovasculares.³⁻⁵ Além disso, estudos mostram baixos índices de aderência à terapia hormonal por longos períodos.⁶

Uma alternativa mais fisiológica de manter a função hormonal em mulheres que precisam se submeter à retirada de ovários normais e ainda funcionantes é o transplante ovariano heterotópico.⁷⁻⁹ Diversos trabalhos vêm procurando descobrir o melhor local para realizar o autoimplante ovariano,^{3,8,10} bem como a forma mais adequada de tal procedimento para preservar a função ovariana.^{3,11}

O presente estudo propõe a realização de autoimplante ovariano no retroperitônio por considerar essa região mais adequada sob o

Instituição:

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Correspondência:

Prof. Andy Petroianu

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

Tel./Fax: (31) 3274 7744

E-mail: petroian@gmail.com

Recebido em: 20.08.2008

Aceito em: 22.09.2009

aspecto de drenagem venosa para a veia cava inferior, que recebe fisiologicamente o sangue e os hormônios dos ovários através das veias ovarianas. A capacidade de secreção hormonal dos ovários foi avaliada pela manutenção do ciclo estral, com base em esfregaços vaginais. A viabilidade e as alterações morfológicas foram estudadas por método histológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo experimental foi realizado de acordo com recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais, e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal – CETEA da Universidade Federal de Minas Gerais.^{12,13}

A pesquisa foi conduzida em 36 ratas Wistar adultas pesando entre 250 e 280 gramas, com aproximadamente 120 dias de idade. Para verificar se os animais apresentavam ciclos estrais regulares, esfregaços vaginais foram colhidos diariamente durante um período de sete dias. As ratas com ciclos estrais atípicos foram excluídas.

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral com cloridrato de quetamina (90mg/kg) e cloridrato de xilazina (10mg/kg), ambos por via intraperitoneal. As ratas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos (n=9):

Grupo 1 (G1) - controle - laparotomia e identificação dos ovários;

Grupo 2 (G2) - ooforectomia bilateral;

Grupo 3 (G3) - ooforectomia bilateral e transplante dos ovários íntegros para o retroperitônio, logo abaixo dos rins, utilizando fio de prolene 5-0;

Grupo 4 (G4) - ooforectomia bilateral e transplante dos ovários seccionados em três fatias transversais, de aproximadamente 3 milímetros de espessura, para o retroperitônio, logo abaixo dos rins, utilizando fio de prolene 5-0.

O útero e as trompas permaneceram *in situ* em todos os grupos. Após as cirurgias, os animais receberam água e ração para ratos *ad libitum*. Eles foram observados diariamente, com vista a sinais de anormalidades locais ou sistêmicas, durante 180 dias.

Uma semana antes e durante todo o período posterior ao ato cirúrgico, os animais foram mantidos em ambiente com controle de luminosidade de 12 horas/dia.

No terceiro e no sexto meses pós-operatórios, avaliou-se a função ovariana por meio de esfregaços vaginais diários, com base no ciclo estral, durante um período de 10 dias. Os animais foram imobilizados e, usando uma pipeta, introduziu-se na cavidade vaginal da rata 0,25 ml de solução salina a 0,5%. Após lavar a cavidade vaginal duas vezes com solução salina a 0,9%, o fluido foi retirado com o auxílio de outra pipeta limpa. Caso houvesse contaminação, o lavado era repetido. Cada ponteira foi usada uma única vez para cada exame.

Os esfregaços foram avaliados a fresco, sem coloração e conduzidos sob aumento de 40X e 100X, para observação das características celulares de acordo com o ciclo ovariano, com base em estudos iniciais publicados por Cooper et al em cobaias e por Long & Evans em ratas.^{14,15} Esses autores observaram que a relação entre o estrogênio ovariano e a citologia vaginal em ratas é representada por um ciclo ovariano com duração média de quatro dias, dividido em três fases distintas.¹⁴⁻¹⁶

Diestro - caracteriza-se por baixas concentrações de estrogênio e esfregaços vaginais com predomínio de leucócitos e algumas

células epiteliais corneificadas em perimeio; essa fase é considerada pré-ovulatória;

Proestro - há aumento da concentração de estradiol, e no esfregaço vaginal, predominam células polimorfonucleadas dispersadas ou acumuladas; essa é a fase em que ocorre a ovulação;

Estro - há queda dos níveis de estradiol e predomínio de células epiteliais escamosas corneificadas, essa é a fase pós-ovulatória.

Após a determinação dos ciclos estrais no sexto mês pós-operatório, os animais foram mortos com dose excessiva de éter sulfúrico. Os ovários implantados foram removidos e preparados para exame histológico de rotina, utilizando-se a coloração pela hematoxilina e eosina. Os parâmetros histológicos avaliados para comparação entre as duas formas de implante ovariano, íntegra e fatiada, foram: degeneração, fibrose, reação inflamatória, angiogênese, cistos foliculares, desenvolvimento folicular e corpos lúteos.

Os resultados foram comparados por meio do teste t de Student e qui ao quadrado. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $P < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os animais sobreviveram até o sexto mês pós-operatório, sem complicações cirúrgicas. A Tabela I apresenta os achados citológicos vaginais de todos os grupos em ambos os períodos avaliados, 3º e 6º meses pós-operatórios.

No G1 (controle) as ratas tiveram a seqüência do ciclo regular (diestro, proestro, estro) tanto no terceiro quanto no sexto mês pós-operatório.

No G2 (ooforectomia bilateral), todos os animais permaneceram em diestro durante os 14 dias do estudo em ambos os períodos de análise. As ratas deste grupo foram consideradas como não produtoras de hormônio ovariano.

Tabela 1. Avaliação dos esfregaços vaginais de ratas no terceiro e sexto meses pós-operatórios

RATAS	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3 *		GRUPO 4 *	
	3º mês	6º mês	3º mês	6º mês	3º mês	6º mês	3º mês	6º mês
1	C	C	A	A	A	A	C	C
2	C	C	A	A	I	I	C	C
3	C	C	A	A	C	C	A	I
4	C	C	A	A	A	A	C	C
5	C	C	A	A	I	I	A	I
6	C	C	A	A	I	I	C	C
7	C	C	A	A	A	A	A	I
8	C	C	A	A	C	C	A	A
9	C	C	A	A	A	A	C	C

Legenda:

Grupo 1 - controle

Grupo 2 - ooforectomizadas

Grupo 3 - transplante de ovário íntegro para o retroperitônio

Grupo 4 - transplante de ovário na forma fatiada para o retroperitônio

C - Ciclo completo

A - Ciclo ausente

I - Ciclo incompleto

* Diferentes entre si para $p < 0,05$ (teste qui quadrado)

No G3 (transplante íntegro), duas ratas tiveram ciclos completos compatíveis com a fase estral no sexto mês avaliado. Três animais apresentaram ciclos irregulares e as restantes permaneceram em diestro. A função ovariana foi considerada inadequada nos animais desse grupo, exceto nas duas ratas que apresentaram ciclos estrais completos e regulares.

No G4 (transplante fatiado), três ratas apresentaram ciclos incompletos, mostrando fases compatíveis com estro e diestro no sexto mês pós-operatório, sendo consideradas produtoras deficientes de hormônios sexuais. Cinco ratas apresentaram ciclos estrais completos, sendo consideradas portadoras de ovários autoimplantados funcionantes e apenas uma permaneceu fixa em diestro.

Na segunda laparotomia, a cavidade abdominal mostrava-se com aspecto normal. Os ovários implantados estavam preservados, sem sinais de reação inflamatória local ou reações aparentes ao fio cirúrgico.

Os estudos anatomopatológicos realizados no sexto mês pós-operatório revelaram viabilidade ovariana nos três grupos com ovário. Os ovários do Grupo-controle foram todos normais (Figura 1A). Já no Grupo 3 (Figura 1B) identificou-se infiltrado inflamatório moderado composto de células mononucleares e fibrose discreta, além de neoformação vascular. Observou-se áreas de isquemia e necrose de leve intensidade nos ovários pertencentes às ratas fixadas em diestro. Nos outros animais não houve sinais de isquemia ou necrose. Corpos lúteos e cistos foliculares semelhantes aos dos ovários normais foram encontrados em proporções variáveis.

No Grupo 4, também foi observada viabilidade ovariana com fibrose e inflamação de grau leve a moderado (Figura 1C). Áreas de isquemia ocorreram apenas na parte periférica do ovário da rata que não saiu da fase de diestro. Cistos foliculares e corpos lúteos também foram identificados. Os cistos foliculares foram maiores do que os encontrados nos grupos 1 e 3.

As ratas submetidas a implantes heterotópicos de ovário na forma fatiada (grupo G4) apresentaram melhor padrão de ciclo estral e aspecto histológico mais próximo ao normal do que os ovários íntegros (grupo G3) ($p < 0,05$).

Tabela 2. Avaliação histológica dos ovários de ratas do grupo controle e dos grupos submetidos a ooforectomia e reimplante ovariano.

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	GRUPO 1	GRUPO 3	GRUPO 4
Degeneração/necrose	0	+	+
Reação inflamatória	+	++	+
Angiogênese	+++	+	++
Cistos foliculares	0	++	+
Desenvolvimento folicular	+++	++	+++
Corpos lúteos	++	+	+
Fibrose	0	++	+
Viabilidade	+++	+++	+++

0: ausente

+: pouca

++: moderada

+++ : muita

Grupo 1 - controle

Grupo 3 - transplante de ovário íntegro para o retroperitônio

Grupo 4 - transplante de ovário na forma fatiada para o retroperitônio

Figura 1A. Histoarquitetura de ovário normal (não transplantado). Observa-se histoarquitetura, folículos ovarianos em diferentes estados de desenvolvimento e ausência de necrose ou degenerações. Hematoxilina e eosina. (40X)

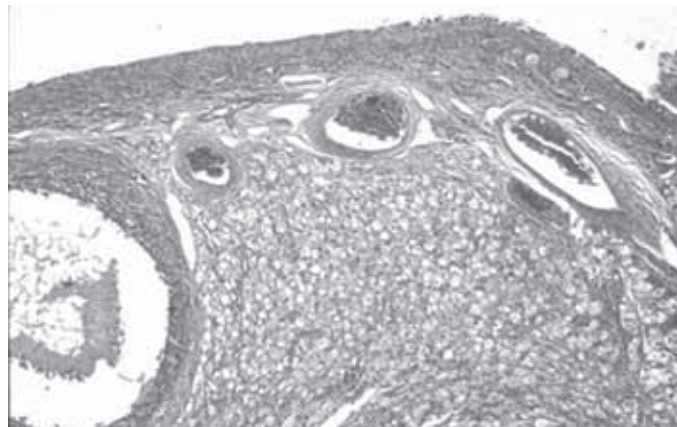


Figura 1B. Histoarquitetura dos autoimplantes ovarianos íntegros no retroperitônio de ratas Wistar (Grupo 3). Observa-se presença de grandes cistos e ausência de necrose ou degenerações. Hematoxilina e eosina. Corpo lúteo (seta) e grande cisto (*) (40X)

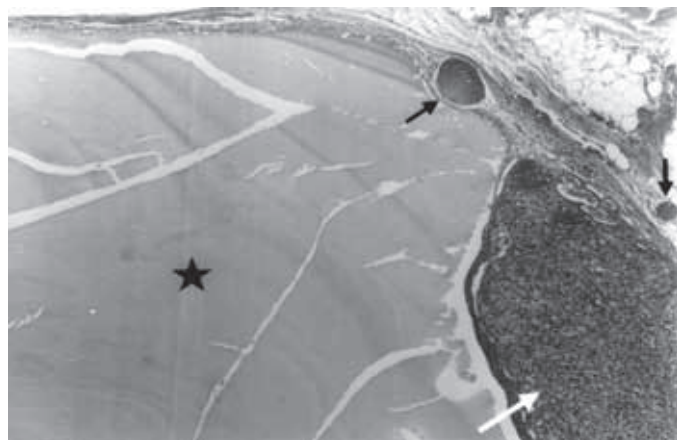
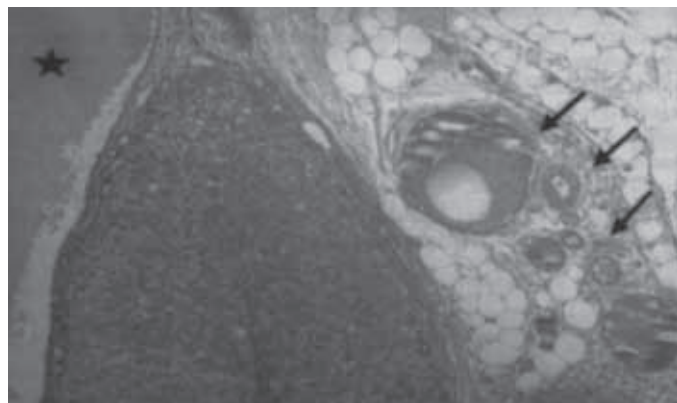


Figura 1C. Histoarquitetura dos autoimplantes ovarianos fatiados no retroperitônio de ratas Wistar (Grupo 4). Observa-se presença de angiogênese (seta) e cisto (*) (40X)



DISCUSSÃO

Insuficiência endócrina ovariana é a principal consequência da ooforectomia bilateral, procedimento indicado em diversas afecções do ovário como neoplasia e sepse, além de quimioterapia, radiação pélvica e câncer mamário hormônio-dependente. As complicações sistêmicas decorrentes dessa operação podem ser de difícil controle. A esterilidade e os distúrbios psíquicos advindos da castração são outras adversidades marcantes da ooforectomia. Para corrigir essa situação, entre as alternativas terapêuticas está o transplante ovariano.^{1,2} O transplante ovariano visa à preservação de sua função e a diminuição dos efeitos indesejáveis do climatério precoce. Apesar dos múltiplos estudos, ainda não foi definido o melhor local para a implantação dos ovários.^{1,2,4,7,14,15} Se o ovário puder ser criopreservado antes de as pacientes receberem tratamento para câncer e, após a remissão da doença, serem reimplantados, o estado fisiológico pode ser restabelecido e até mesmo concepção pode ser obtida com células germinativas da própria mulher. Essa opção parece igualmente factível em crianças nas quais não se tem a opção de estocar embriões ou oócitos.^{16,17,18,19,20,21}

Utilizou-se quetamina pelas 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.¹³

A avaliação do local de implantação dos ovários baseou-se na viabilidade da histoarquitetura e função ovariana. Verificou-se indiretamente a produção hormonal com base na citologia obtida pelos esfregaços vaginais.^{14,15,22,23} Os autoimplantes ovarianos foram considerados funcionais quando as ratas apresentaram ciclo estral normal, ou seja, apresentando sequência típica de todas as fases: diestro, estro, proestro. Nas ratas com ciclo permanente na fase em diestro ou que apresentaram ciclo estral incompleto durante os dez dias avaliados, considerou-se a produção hormonal dos ovários autoimplantados deficiente.

A implantação ovariana no retroperitônio teve como base o padrão da drenagem venosa. Em situação normal, os hormônios ovarianos são drenados pelas veias ovarianas para a veia cava inferior. Essa mesma veia recebe drenagem venosa da região retroperitoneal em que os ovários foram implantados. Dessa forma, evitou-se a passagem dos hormônios pelo fígado, onde poderiam ser metabolizados precocemente e interferir em sua ação sistêmica.

A literatura descreve técnica de implante autógeno de órgãos endócrinos, dentre eles o ovário, que era cortado em fragmentos com menos de 2mm de espessura, com o intuito de evitar a hipoxia central do tecido autoimplantado. Esses fragmentos foram então ancorados à cápsula renal.⁴ Estudos subsequentes mostraram a estrutura histológica ovariana com concentração maior de folículos primordiais em sua periferia, sugerindo serem esses elementos os primeiros a se beneficiar da revascularização.⁴ Além disso, os folículos ovarianos mostram-se mais resistentes ao ambiente hipóxico, presumivelmente por se desenvolverem dentro de um

epitélio avascular e um ambiente de hipoxia relativa.⁴ Dentre eles, a população de folículos primordiais apresenta-se mais resistente aos fenômenos isquêmicos se comparados aos outros folículos, possivelmente devido às taxas metabólicas menores.⁴ Além da resistência aos fenômenos isquêmicos, o próprio processo ovariano de desenvolvimento folicular, atresia e ovulação asseguram que o ovário é rico em fatores angiogênicos, notadamente o fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento e transformação fibroblástica, que estimulariam a revascularização.

No presente trabalho, não houve adversidades decorrentes da vascularização dos enxertos, pois em nenhum dos grupos houve ovários com degeneração histológica. Esses achados contradizem outros autores que consideram os enxertos ovarianos avasculares inadequados sob o aspecto funcional.¹⁸⁻²⁰

Ao relacionarmos os achados histológicos dos ovários autoimplantados com a citologia vaginal, todos os animais evidenciaram aspecto vaginal compatível com função hormonal ovariana em diferentes fases. Os aspectos citológicos das ratas dos grupos em que se realizou implante de tecido ovariano fatiado (G4) apresentaram resultados melhores do que os obtidos quando se implantou o ovário íntegro.

Tomou-se cuidado em manter controlada a luminosidade ambiente, porque ciclos ovarianos consistentes podem ser detectados em roedores apenas quando abrigados sob condições regulares de luminosidade. Fotoperíodos padronizados têm sido definidos como sendo de 12 ou 14 horas de exposição à luz comum. Alterações desses períodos podem levar a várias alterações dos ciclos, incluindo até mesmo inibição da ovulação e manutenção de esfregaços vaginais persistentes em estro.^{14,23,24,25,26}

Observou-se ainda, que a eficácia funcional sobre a mucosa vaginal dos ovários fatiados foi maior do que dos íntegros. Esse fato pode ter sido em parte devido à maior superfície de contato dos enxertos ovarianos fatiados, provavelmente proporcionando melhor suprimento sanguíneo ao tecido ovariano.

CONCLUSÃO

Com base nos aspectos cirúrgico, citológico vaginal, e de histoarquitetura ovariana, o autoimplante ovariano heterotópico no retroperitônio é tecnicamente simples e mantém ovários viáveis. Entretanto, quanto ao aspecto funcional, apenas os ovários fatiados tiveram atividade hormonal adequada.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos ao médico Juliano Ferreira Barbosa pelo auxílio no trabalho em laboratório. Agradecemos também ao CNPq e FAPEMIG pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste trabalho.

Abstract

Oophorectomy is required in many pelvic and abdominal procedures. Endocrine disturbances may be followed by severe systemic complications. **Purpose:** Aiming to keep the ovarian function after oophorectomy, the present study assessed the ovarian autotransplantation in the retroperitoneum. **Material and Methods:** Thirty-six cycling female Wistar rats were randomly divided in four groups: G1 (control) -

sham operation; G2 - bilateral oophorectomy; G3 - bilateral oophorectomy and whole ovarium autotransplantation in the retroperitoneum; G4 - bilateral oophorectomy followed by sliced ovarium autotransplantation in the retroperitoneum. The estrous cycle was investigated in the third and sixth months. Histological studies of ovaries were carried out. **Results:** Animals from group G1 preserved the cycling sequence. Rats from group G2 remained in diestrus. In group G3, the vaginal smear of two rats showed an estrus pattern, three showed irregular cycles, and the remaining animals remained in diestrus. In group G4, rats showed irregular cycles, five presented normal cycle sequence and only one rat remained in diestrus. The histology indicated ovarian viability in Groups 3 and 4, and a better aspect in Group 4. **Conclusions:** Sliced ovarian autotransplantation in the retroperitoneum showed better morphofunction preservation.

Keywords: Ovary, Transplantation, Vaginal Smears, Ovariectomy, Rat.

REFERÊNCIAS

1. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 26;360(9):902-11.
2. Corleta HVE; Corleta O; Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril.* 1998;70:16-9.
3. Gosden RG, Byatt-Smith JG. Oxygen concentration gradient across the ovarian follicle epithelium: model, predictions and implications. *Hum Reprod* 1986, 1: 65-68.
4. Stiff PJ; Bayer R; Kerger C; Potkul RK; Malhotra D; Peace DJ; Smith D, Fisher SG. High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:1309-17.
5. Davis SR, Buerger HG. Androgens and postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2759-63.
6. Eraker SA; Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. *Ann Intern Med.* 1984;100:258-68.
7. Chang HJ, Suh CS. Fertility preservation for women with malignancies: current developments of cryopreservation. *J Gynecol Oncol.* 2008;19:99-107.
8. Candy CJ; Wood MJ, Whittingham DG. Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation. *Hum Reprod.* 1995;10:2334-8.
9. Quattropani SL. Ovulation of ovarian implants in unilaterally ovariectomized rats. *Anat Record.* 1984;209:331-6.
10. Guanasena KT; Villines PM; Crister ES, Critser JK. Live births after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod.* 1997;12:101-6.
11. Dziuk PJ; Parvizi N & Ellendorff F. Concentrations of steroids in jugular and hepatic portal veins of pigs after ingestion of testosterone, estrogen, or progesterone or transplantation of ovaries to the intestine. *Domest Anim Endocrinol.* 1999;17:29-38.
12. Cooper JE. Ethics and laboratory animals. *Vet Rec.* 1985;116:594-5.
13. Petroianu A. Pesquisa experimental. In: Petroianu A, ed. *Ética, Moral e Deontologia médicas*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.185-190, 2000.
14. Cooper RI; Goldman JM, Vandenberg JG. Monitoring of the estrus cycle in the laboratory rodent by vaginal lavage. *Fem Reprod Toxicol.* 1993;3:45-56.
15. Long JA, Evans HM. The estrous cycle in rat and its associated phenomena. *Am J Physiol.* 1959;32:936-42.
16. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005 Apr;6(4):209-18.
17. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist.* 2007 Dec;12(12):1437-42.
18. Lornage J, Salle B. Ovarian and oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Aug;19(4):390-4.
19. Lee S, Mao L, Wang Y, D'Silva M, Yoo CH, Wolf P, Chung WS, Takahashi E, Chung DY, Gittes RF. Transplantation of reproductive organs. *Microsurgery.* 1995;16(4):191-8.
20. Gosiengfiao Y. Progress, history and promise of ovarian cryopreservation and transplantation for pediatric cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2007;138:130-4.
21. Lee D. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: banking reproductive potential for the future. *Cancer Treat Res.* 2007;138:110-29.
22. Gay VL, Tomacari RL. Follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. *Science.* 1974;184:75-6.
23. Weissman A; Gotlieb L, Colgan T. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999;60:1462-7.
24. Baird DT; Webb R; Campbell BK; Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C. *Endocrinology.* 1999;140:462-71.
25. Callejo J; Jauregui MT, Valls C. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats. *Fertil Steril.* 1999;72:513-27.
26. Harrison FA; Chambers SG, Green EA. Autotransplantation of the ovary to the neck in the sow. *J Endocrinol.* 1980;83:46-7.

A COLANGIORESSONÂNCIA MAGNÉTICA COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES BILIARES PÓS-TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO

The Magnetic Resonance to evaluate the biliary complications after ortotopic liver transplantations

Suzan Menasce Goldman, Marcelo Moura Linhares, Adriano Miziara Gonzalez, Rafael Darahem de Souza Coelho, Carla Matos, Alcides Salzedas, Nelson Yokitoshi Sato, Valéria Pereira Lanzoni, Denis Szejnfeld, Jacob Szejnfeld, Gaspar de Jesus Lopes-Filho

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia da colangiressonância magnética (CRM) como método de detecção das complicações biliares pós-transplante hepático ortotópico (TH). **Métodos:** Vinte e um pacientes transplantados hepáticos foram submetidos à CRM. A confirmação diagnóstica foi obtida através de colangiografia retrógrada endoscópica (CPRE) (n=11), cirurgia (n=3), ou seguimento clínico-laboratorial por pelo menos um ano (n=8). **Resultados:** Em 13 pacientes a CRM foi normal. Em oito pacientes estenoses anastomóticas foram diagnosticadas, sendo sete confirmadas por CPRE ou cirurgia. Um paciente com CRM normal e enzimas hepáticas alteradas apresentou estenose à CPRE. Todos os pacientes com CRM e enzimas hepáticas normais tiveram um ano de seguimento clínico-laboratorial normal e foram considerados casos verdadeiro-negativos. A CRM obteve sensibilidade de 87,5%, especificidade de 92,3 %, valor preditivo positivo de 87,5%, valor preditivo negativo de 92,3% e acurácia de 90,4% no diagnóstico de complicações biliares. **Conclusões:** A CRM é um exame recomendável para a detecção de complicações biliares pós TH e fornece informações úteis no planejamento de intervenções terapêuticas.

Descritores: Imagem por Ressonância Magnética; Transplante de fígado; Colédoco; Complicações pós-operatórias

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços recentes na sobrevida do enxerto e dos pacientes pós-transplante hepático ortotópico (TH), em grande parte devido a imunossuppressores, soluções para preservação do enxerto e técnicas cirúrgicas mais eficientes, as complicações biliares permanecem sendo uma causa freqüente de morbidade, com índices que variam de 15 a 50%.¹⁻¹⁰ Essas complicações incluem extravasamentos, obstruções, cálculos e estenoses.

O diagnóstico precoce das complicações biliares é sabidamente difícil, seja pelas manifestações clínicas insidiosas, seja pela baixa especificidade de estudos laboratoriais. Enzimas hepáticas e canaliculares elevam-se em várias situações, como lesões de preservação do enxerto, rejeição aguda ou crônica, lesões isquêmicas, colangite, infecções virais, toxicidade de drogas e lesões obstrutivas biliares. Desta forma, métodos de imagem têm papel importante na definição da etiologia das anormalidades laboratoriais.¹¹ Estudos anteriores demonstraram que a ultrasonografia tem eficácia limitada na definição da presença e do nível da obstrução biliar.¹² A colangiografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangiografia percutânea trans-hepática (CPT) ainda são consideradas o padrão-ouro na avaliação do trato biliar, mas apresentam limitações e complicações.^{13,14} A colangiressonância magnética (CRM) aparece como método não invasivo para avaliação do trato biliar.

Este estudo prospectivo foi realizado para avaliar a eficácia da colangiressonância magnética (CRM) como método de detecção de complicações biliares pós-transplante hepático ortotópico (TH).

Instituição:

Departamento de Cirurgia – Setor de Transplantes – Universidade Federal de São Paulo – EPM Unifesp – São Paulo / SP – Brasil

Correspondência:

Dr. Marcelo Moura Linhares
Rua Pedro de Toledo, 980 – Cj. 152/153 – São Paulo / SP – CEP: 04039-002 – Brasil
Tel.: (11) 5531 3621
E-mail: marbet@uol.com.br

Recebido em: 21.08.2008

Aceito em: 30.09.2008

MÉTODOS

Vinte e um pacientes transplantados hepáticos consecutivos realizaram CRM. Os exames fizeram parte do seguimento de rotina de todos os pacientes e foram realizados até um ano após o TH. Todos os pacientes com CRM (n=8) ou enzimas canaliculares (n=5) alteradas foram submetidos à CPRE ou exploração cirúrgica. Pacientes com CRM e enzimas canaliculares normais (n=8) foram considerados casos verdadeiro-negativos após seguimento clínico-laboratorial normal de pelo menos um ano.

Dezessete pacientes tinham anastomoses biliares ducto-ducto sem stent, e quatro pacientes tinham derivações bilio-digestivas (colédoco-jejunostomia em Y-de-Roux). O grupo de estudo incluiu 21 pacientes (14 do sexo masculino e sete do sexo feminino), com idades entre seis e 66 (idade média, 41 anos).

A CRM foi realizada em um aparelho de 1.0 Tesla (*Magnetom Impact, Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha*), com uma bobina de corpo phased-array. Não foi realizado jejum. Medicações antiperistálticas e contraste oral não foram utilizados. O trato biliar foi localizado com uma seqüência com cortes espessos nos planos axial e coronal. Posteriormente, a seqüência colangiográfica realizada foi a *Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE)*, no plano coronal oblíquo, com cortes de 5 mm, em pausa respiratória. As imagens foram processadas usando reconstruções MIP (*maximum intensity projection*). Tanto as reconstruções como as imagens originais foram subsequenteiramente analisadas.

Um radiologista experiente, sem acesso às informações clínico-laboratoriais, interpretou as colangiografias por RM. Um segundo examinador revisou os exames colangiográficos (CPRE) e os achados cirúrgicos. Ambos compararam os achados à CRM com os achados à CPRE, cirurgia e seguimento clínico-laboratorial. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da CRM na detecção de complicações biliares.

RESULTADOS

A CRM detectou complicações biliares em oito dos 21 pacientes (38%), em que todos tinham anastomoses primárias do tipo ducto-ducto sem *stent*. Foram encontradas oito estenoses

anastomóticas com dilatação das vias biliares à montante. Três destes pacientes foram submetidos à cirurgia com conversão para colédocojejunostomia em Y-de-Roux e cinco foram submetidos à dilatação endoscópica.

Em comparação com os achados da CPRE, da cirurgia e do seguimento clínico-laboratorial a CRM apresentou sensibilidade de 87,5%, especificidade de 92,3 %, valor preditivo positivo de 87,5%, valor preditivo negativo de 92,3% e acurácia de 90,4% no diagnóstico de complicações biliares.

DISCUSSÃO

Estudos recentes demonstraram que a CRM apresenta alta acurácia na detecção de complicações biliares pós TH.¹⁵⁻¹⁹ Nossos resultados são comparáveis aos obtidos nestes estudos.

A literatura recente favorece o uso da colédoco-coledocostomia sem stent como técnica de escolha para reconstrução biliar no TH.^{20,21} Uma das desvantagens, pela ausência do dreno, é a falta de acesso direto para estudos colangiográficos. Pacientes com colédoco-jejunostomia em Y-de-Roux primária também têm limitações no acesso endoscópico. Embora a CTP e a CPRE forneçam imagens detalhadas da árvore biliar e permitam intervenções terapêuticas, estão associadas a complicações em 3 a 5% dos procedimentos.^{13,14} Sendo um método não-invasivo a CRM supera essas limitações. Pode também ser utilizada no rastreamento de complicações em pacientes assintomáticos, como primeiro exame na avaliação de suspeita clínico-laboratorial de complicações biliares e no planejamento de procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos.

CONCLUSÕES

A CRM é um método não-invasivo que fornece informações anatômicas detalhadas a respeito da árvore biliar. Se comparada à CPRE e aos achados cirúrgicos, a CRM apresenta boa acurácia, especificidade e valor preditivo positivo, bem como sensibilidade e valores preditivos negativos aceitáveis. Portanto, é um exame recomendável para a detecção de complicações biliares pós TH, tanto como modalidade de rastreamento, como no diagnóstico e no planejamento de intervenções terapêuticas.

ABSTRACT

Purpose: The aim of our study was to evaluate the role of MR cholangiography (MRC) in the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation (OLT). **Method:** Twenty-one liver transplantation patients underwent MRC using a T2-weighted sequence (HASTE). Diagnostic confirmation was obtained with endoscopic retrograde cholangiography (ERCP) (n=11), surgery (n=3), or clinical and laboratory follow-up of at least 1 year (n=8). **Results:** In 13 patients, no abnormality of the biliary tract was detected by MRC. In 8 patients, anastomotic strictures were diagnosed, 7 of which were confirmed at surgery or ERCP. One patient with normal MRC and abnormal liver function tests was found to have a stricture at ERCP. All patients with normal MRC and liver function tests had 1 year of uneventful follow-up and were considered true-negative cases. We found that MRC had 87.5% sensitivity, 92.3% specificity, 87.5% positive predictive value, 92.3% negative predictive value and 90.4% accuracy in the diagnosis of biliary complications. **Conclusion:** MRC is a valuable examination for detecting biliary complications after OLT and provides useful information for planning interventional procedures.

Keywords: Magnetic resonance imaging; Liver transplantation; Common Bile duct; Postoperative Complications

REFERÊNCIAS

1. Stratta RJ, Wood RP, Lagnas AN, et al. Diagnosis and treatment of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery*. 1989;106:675-84.
2. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1994;219:40-5.
3. Theilmann L, Küppers B, Kadmon M, et al. Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management. *Endoscopy*. 1994;26:517-22.
4. Rossi G, Lucianetti A, Gridelli B, et al. Biliary complications in 224 orthotopic liver transplantations. *Transplant Proc*. 1994;26:3626-8.
5. O'Connor TP, Lewis WD, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg*. 1995;130:312-7.
6. Golling M, von Frankenberg M, Ioannidis P, et al. Impact of biliary reconstruction on postoperative complications and reinterventions in 179 liver transplantations. *Transplant Proc*. 1998;30:3180-1.
7. Turrión VS, Alvira LG, Jiménez M, et al. Management of the biliary complications associated with liver transplantation: 13 years of experience. *Transplant Proc*. 1999;31:2392-3.
8. Ringe B, Oldhafer K, Bunzendahl H, Bechstein WO, Kotzerke J, Pichlmayr R. Analysis of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989;21:2472-6.
9. Evans RA, Raby ND, O'Grady JG, et al. Biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Clin Radiol*. 1990;41:190-4.
10. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1987;43:47-50.
11. Laghi A, Pavone P, Catalano C et al. MR cholangiography of late biliary complications after liver transplantation. *AJR*. 1999;172:1541-6.
12. Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, Bron KM, Campbell WL. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *AJR*. 1988;151: 943-6.
13. Harbin WP, Mueller PR, Ferrucci JT. Transhepatic cholangiography: complications and use patterns of the fine-needle technique. *Radiology*. 1980;135:15-22.
14. Cohen SA, Siegel JH, Kasmin FE. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. *Abdom Imaging*. 1996;21:385-94.
15. Boraschi P, Braccini G, Gigoni R, et al. Detection of biliary complications after orthotopic liver transplantation with MR cholangiography. *Magn Reson Imaging*. 2001;19(8):1097-105.
16. Ott R, Greess H, Aichinger U, et al. Clinical value of MRC in the follow-up of liver transplant patients with a choledochojejunostomy. *Abdom Imaging*. 2002;27(3):336-43.
17. Meersschaet V, Mortele KJ, Troisi R, et al. Value of MR cholangiography in the evaluation of postoperative biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Eur Radiol*. 2000;10(10):1576-81.
18. Matar LD, Frazer C, Jeffrey G. Magnetic resonance cholangiopancreatography following liver transplantation. *Australas Radiol*. 1999;43(3):279-83.
19. Fulcher AS, Turner MA. Orthotopic liver transplantation: evaluation with MR cholangiography. *Radiology*. 1999;211(3):715-22.
20. Rolles K, Dawson K, Novell R, Hayter B, Davidson B, Burroughs A. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage. *Transplantation*. 1994;57:402-4.
21. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *British J Surg*. 1999;86:447-52.

Eficaz na redução do
risco de rejeição aguda...

...mesmo em
combinação com
doses reduzidas
de **CNI**^{1,2}

†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; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com hormônios androgênicos e inibidores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A 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 (inibidor 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, menciopiramide, 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. criva 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, linfexse, 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, Tavecchio 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.

TRANSPLANTE AUTÓGENO OVARIANO EM OMENTO MAIOR – ESTUDO EXPERIMENTAL

OVARIAN AUTOGENOUS TRANSPLANTATION ON THE GREATER OMENTUM – AN EXPERIMENTAL MODEL

Luiz Ronaldo Alberti, Leonardo de Souza Vasconcellos, Andy Petroianu

RESUMO

Objetivos: Avaliar aspectos morfofuncionais de ovários implantados no omento maior, bem como a melhor técnica para implantação do ovário: se íntegro ou fatiado. **Métodos:** foram divididas aleatoriamente 40 ratas Wistar com ciclos estrais normais em quatro grupos: Grupo I (n=5), controle – laparotomia; Grupo II (n=5), ooforectomia total bilateral; Grupo III (n=15), implante autógeno íntegro; Grupo IV (n=15) implante autógeno fatiado, ambos no omento maior. Realizaram-se esfregaços vaginais nos 3º e 6º meses pós-operatórios e estudos histológicos dos implantes ovarianos, avaliando-se: degeneração, fibrose, reação inflamatória, angiogênese, cistos foliculares, desenvolvimento folicular e corpos lúteos. **Resultados:** Os animais do Grupo I tiveram ciclo normal. As ratas do Grupo II não apresentaram ciclo, permanecendo em diestro. No Grupo III, 11 ratas permaneceram em diestro, três apresentaram ciclos incompletos e apenas uma teve ciclo normal. No Grupo IV, três animais não tiveram ciclo, oito tiveram esfregaços vaginais incompletos, e quatro tiveram ciclo normal. Achados histológicos dos animais pertencentes ao Grupo III evidenciaram histoarquitetura normal em dez ratas, porém, nas outras cinco houve degeneração ovariana. No Grupo IV, 14 ratas tiveram ovários com histoarquitetura preservada e em apenas uma houve sinais de degeneração. **Conclusões:** O implante autógeno ovariano em omento maior foi viável, obtendo-se melhor preservação morfofuncional com implantação de fatias.

Descritores: Ovário; Ciclo Ovariano; Ovariectomia; Desenvolvimento Experimental

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 Essa conduta resulta em menopausa precoce e distúrbios funcionais, tais como disfunção sexual, níveis alterados de lipoproteínas, maior risco de osteoporose e de doenças cardíacas, entre outros.^{2,3}

Em muitos outros casos, a ooforectomia é realizada por princípio ou necessidade,⁴ em um procedimento na pelve, mesmo sem haver inconveniência de manter o ovário. Com o objetivo de manter os níveis hormonais, fisiologicamente, tem sido proposto o implante autógeno ovariano heterotópico.⁵⁻⁷

Diversas técnicas de implante autógeno ovariano vêm sendo pesquisadas continuamente em animais.⁸⁻¹³ O estudo da preservação da função ovariana em várias espécies animais resulta em informações conflitantes na literatura quanto à eficácia da manutenção dos níveis hormonais.^{14,15} Estudos iniciais publicados por Stockard & Papanicolaou (ver Cooper *et al*),¹⁶ em cobaias, e por Long & Evans¹⁷ em ratas mostraram que o ciclo ovariano pode ser monitorado por meio de mudanças na citologia vaginal.

Objetivando analisar a preservação da função ovariana em casos de ooforectomia, o presente trabalho estudou o implante autógeno ovariano em omento maior e pesquisou a melhor forma de implantação

Instituição:

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

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: 01.09.2008

Aceito em: 30.09.2008

do ovário: íntegro, ou fatiado. Avaliou-se ainda a capacidade de secreção hormonal dos ovários autoimplantados por meio da manutenção do ciclo estral, com base em esfregaços vaginais.

MÉTODO

Este estudo experimental foi realizado de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais^{18,19} e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal – CETEA da Universidade Federal de Minas Gerais.

O presente trabalho foi conduzido em 40 ratas Wistar pesando entre 200 e 250 gramas, com aproximadamente 60 dias de idade. Para verificar se os animais apresentavam ciclos ovulatórios regulares, esfregaços vaginais foram colhidos diariamente durante um período de sete dias. As ratas com ciclos atípicos foram previamente excluídas.

Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral com cloridrato de quetamina (90mg/kg) e cloridrato de xilazina (10mg/kg), ambos por via intraperitoneal. As ratas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: grupo I (n=5) - controle, submetido apenas a laparotomia e identificação dos ovários; grupo II (n=5) – submetido a ooforectomia total bilateral; grupo III (n=15) - submetido a ooforectomia total bilateral e reimplante ovariano na forma íntegra no omento maior, sendo fixado com um ponto, utilizando-se fio de prolene 5-0 e grupo IV (n=15) - submetido a ooforectomia total bilateral. Nesse grupo, os ovários retirados foram cortados em três fatias transversais de aproximadamente três milímetros de espessura e fixados ao omento maior com fio de prolene 5-0.

O útero permaneceu *in situ* em todos os grupos. Após as cirurgias, os animais receberam água e ração à vontade. Eles foram observados diariamente, não tendo apresentado anormalidade local ou sistêmica.

Com base nos estudos de Peromyscus, que mostraram interferências no ciclo ovariano por pequenos feixes de luz, precauções foram tomadas na tentativa de minimizá-los, durante os períodos noturnos.¹⁷ Nos terceiro e sexto meses após os procedimentos, avaliou-se a função ovariana com base no ciclo estral, por meio de esfregaços vaginais diários durante um período de 14 dias, com base em estudos de Stockard & Papanicolaou (ver Cooper *et al*)¹⁶ e Long & Evans.¹⁷

Para a realização do esfregaço vaginal, os animais foram imobilizados e 0,25 ml de solução salina a 0,5% foi introduzido na cavidade vaginal da rata, usando-se uma ponteira de pipeta.^{7,16} Após lavar a cavidade vaginal duas vezes, o fluido foi retirado. Cuidados foram tomados ao inserir a ponteira na cavidade vaginal, evitando contato com o colo uterino. Cada ponteira foi usada uma única vez para cada exame.^{20,21}

Os esfregaços foram fixados com álcool-éter 1:1 sobre lâmina de vidro e corados pelo método de Shorr.²² O exame foi conduzido sob aumento de 40 e 100X para observação das características celulares, de acordo com o ciclo ovariano descrito anteriormente.

Após a determinação dos ciclos estrais do sexto mês pós-operatório, os animais foram mortos com superdose de éter. Os ovários autoimplantados foram removidos e preparados para exame histológico: foram fixados em formol a 10%, processados e incluídos em blocos de parafina; após serem cortados em fatias de 5mm, com o auxílio de um microtomo, foram afixados sobre lâminas e corados com hematoxilina e eosina.

Para comparação entre as formas íntegras e fatiadas dos ovários autoimplantados, avaliou-se o padrão do ciclo vaginal, os aspectos macroscópicos e os histológicos dos implantes ovarianos, de acordo com os seguintes parâmetros: degeneração, fibrose, reação inflamatória, angiogênese, cistos foliculares, presença desenvolvimento folicular e corpos lúteos.^{7,23}

Os resultados foram comparados por meio do teste t de Student e qui ao quadrado com correção de Yate para pequenas amostras. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $P < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os animais sobreviveram até o sexto mês pós-operatório, sem complicações cirúrgicas. A Tabela 1 apresenta os achados citológicos vaginais de todos os grupos em ambos os períodos avaliados, 3º e 6º mês pós-operatórios.

Tabela 1. Avaliação do ciclo ovariano em esfregaços vaginais de ratas no terceiro e sexto meses pós-operatórios e no grupo controle.

Ratas	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	
	n=5	n=5	n=15	n=15				
Tipo ciclo	3o. mês	6o. mês	3o. mês	6o. mês	3o. mês	6o. mês	3o. mês	6o. mês
Completo	5	5	-	-	1	1	3	4
Incompleto	-	-	-	-	1	3	5	7
Ausente	-	-	5	5	13	11	7	4

Notas:

Grupo I- controle

Grupo II- ooforectomizadas

Grupo III- implante autólogo de ovário íntegro para o omento maior

Grupo IV- implante autólogo de ovário na forma fatiada para o omento maior

Com relação aos resultados obtidos no esfregaço vaginal, as ratas do Grupo I (controle) exibiram ciclos vaginais com sequência regular das fases (diestro, proestro, estro e metaestro) tanto no terceiro quanto no sexto meses pós-operatórios, com produção normal de hormônios ovarianos.

No Grupo II (ooforectomia bilateral), todos os animais permaneceram em diestro durante 14 dias consecutivos no terceiro e sexto meses pós-operatórios. As ratas desse grupo foram consideradas não-produtoras de hormônio ovariano.

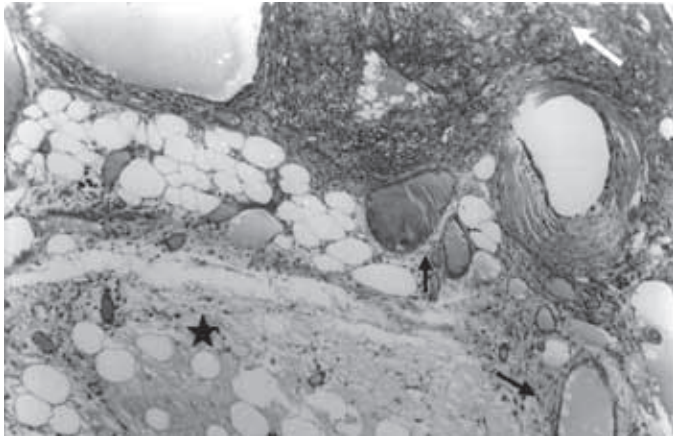
No Grupo III (implante autólogo de ovário íntegro), os exames citológicos dos esfregaços vaginais de onze ratas mostraram os mesmos resultados observados no Grupo II. A produção hormonal ovariana dessas ratas também foi considerada inexistente. Entretanto, outras três ratas apresentaram ciclos estrais incompletos, sugerindo produção ovariana deficiente. Apenas uma rata voltou a ter ciclos normais após o 6º mês pós-operatório.

No Grupo IV (implante autólogo de ovário fatiado), apenas três ratas não tiveram ciclo; oito animais tiveram padrão citológico compatível com estro, embora a sequência das fases tenha sido atípica; quatro ratas tiveram ciclos estrais normais. Esse grupo caracterizou-se pela produção hormonal deficiente em metade

dos animais; porém, cerca de 27% das ratas mostraram padrão citológico vaginal compatível com função ovariana normal.

Ao exame macroscópico dos ovários implantados, observou-se que no Grupo III houve preservação da parte externa do ovário e ausência de fibrose em 10 ratas (Figura 1). Nas outras cinco, havia sinais de fibrose no local da implantação ovariana no omento maior.

Figura 1. Achados histológicos de implante autógeno de ovário íntegro. Observar a ausência de sinais de isquemia ou outras lesões degenerativas. Presença de folículos em vários graus de maturação, corpos lúteos (*) e angiogênese (setas). Hematoxilina e eosina (40X).



No Grupo IV, 14 implantes apresentavam arquitetura aparentemente normal e sem fibrose ou reações aos fios cirúrgicos, bem como omento maior de aspecto habitual. Apenas em uma rata houve sinais macroscópicos de fibrose nos ovários implantados. O restante da cavidade abdominal em todos os grupos apresentou-se normal.

O estudo histológico realizado no sexto mês pós-operatório mostrou que no Grupo III dez animais mantiveram arquitetura histológica dos implantes ovarianos na forma íntegra semelhante ao Grupo-controle, com ausência de infiltrados inflamatórios, degenerações e necroses. Também foram observadas angiogênese e diferenciação dos folículos em vários estádios de maturação. Entretanto, as outras cinco ratas apresentaram sinais de degeneração e fibrose em seus ovários. No Grupo IV, 14 ratas mantiveram os ovários autoimplantados fatiados com histoarquitetura preservada, além de numerosos folículos em diferentes fases de maturação e angiogênese mais exuberante em relação ao Grupo III. A degeneração ovariana ocorreu em apenas um animal do Grupo IV.

Com base nos achados dos ciclos estrais, da macroscopia e da histologia dos implantes ovarianos, as ratas que tiveram os ovários autoimplantados na forma fatiada apresentaram melhor preservação morfofuncional em relação àquelas que tiveram implante realizado na forma íntegra ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

O objetivo principal do implante autógeno ovariano é preservar a função ovariana e minimizar os efeitos indesejáveis do climatério precoce em mulheres ooforectomizadas.¹⁻³ No presente trabalho, a avaliação da função ovariana teve como base o estudo da citologia do epitélio vaginal,¹⁶ cuja interpretação seguiu a orientação de Long & Evans.¹⁷ Esses autores também descreveram os tipos celulares e a duração de cada uma das quatro fases do ciclo estral em ratas.

Segundo a literatura, os enxertos ovarianos avasculares apresentam pequena taxa de viabilidade, acompanhada de quase ausência funcional.²⁴ Tal situação faz com que diversos autores optem pela anastomose microvascular para manter a viabilidade dos enxertos, porém, mesmo assim, a produção hormonal mantém-se reduzida.^{14,25} Por outro lado, no presente trabalho, apesar de um terço dos ovários íntegros terem mostrado sinais histológicos de degeneração, em todos os outros casos a vitalidade foi mantida.

Portanto, a técnica de implante autógeno avascular no omento maior preserva a vitalidade dos ovários, principalmente se fatiados. Todavia, a função dos ovários íntegros não foi satisfatória. Já no caso de ovários fatiados, obteve-se uma boa resposta endócrina em cerca de 27% das ratas.

Por meio de uma avaliação simples, investigou-se a melhor maneira de implantar os ovários: íntegros ou fatiados. Sabe-se que para se obter uma avaliação mais rigorosa sobre a viabilidade dos implantes ovarianos, vários outros parâmetros deveriam ser analisados.^{7,15,23} Porém, os padrões morfofuncionais observados foram suficientes para a comparação entre os grupos.

CONCLUSÃO

O implante autógeno ovariano no omento maior de ratas é tecnicamente simples e mantém os ovários viáveis. Entretanto, sob aspecto funcional, apenas os ovários fatiados tiveram atividade hormonal satisfatória. Os resultados preliminares desta investigação precisam ser complementados com estudos adicionais de dosagem hormonal e em outras espécies de animais antes de uma melhor afirmação sobre a eficácia de implantes autógenos ovarianos.

SUMMARY

Purpose: in order to maintain the gonadal function after oophorectomy, morphofunctional aspects of ovarian autotransplantation on the greater omentum and the best kind of implantation were investigated: intact or sliced. **Methods:** forty cycling female Wistar rats were randomly divided in four groups: Group I (n=5), control – laparotomy; Group II (n=5), bilateral oophorectomy; Group III (n=10), intact ovarian autotransplantation; Group IV (n=10), sliced ovarian autotransplantation both in the greater omentum. The estrous cycle was investigated in the third and sixth postoperative months and histological studies of the ovarian implants were carried out taking into account: the degeneration, fibrosis, inflammatory reaction, angiogenesis, follicular cysts, follicular development and corpi luteum. **Results:** Animals of Group I preserved their cycling sequence. Rats of Group II remained in diestrus. In Group III, 11 rats remained in diestrus, three presented incomplete cycles and one showed normal cycle. In Group IV, three animals remained in diestrus, eight showed incomplete cycles and

four showed normal cycles. The histology of ovaries of Group III were normal in ten female rats, however ovaries of the remaining five animals presented degeneration. In Group IV, 14 female rats had ovaries with preserved morphological aspect, and signs of degeneration occurred in one specimen. **Conclusions:** the ovarian autotransplantation in the greater omentum showed a viable and the sliced form and presented better morphofunctional aspects than the intact implants.

Keywords: Ovary; Ovarian Cycle; Oophorectomy, Experimental Development

REFERÊNCIAS

1. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C. High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: a multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol.* 1997;15:1309-17.
2. Speroff T, Dawson NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:165-74.
3. Davis SR, Burger HG. Clinical review 82: androgens and postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2759-63.
4. Studd J. Prophylactic oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:506-9.
5. Von Theobald P, Roffé JL, Berrocal J, Le Porrier M, Lévy G, Muller G. Autotransplantation ovarienne hétérotopique chez la femme. *Presse Med.* 1987;16:1239-41.
6. 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.
7. von Eye Corleta H, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril.* 1998;70:16-9.
8. Dziuk PJ, Parvizi N, Ellendorff F. Concentrations of free steroids in jugular and hepatic portal veins of pigs after ingestion of testosterone, estrogen, or progesterone or transplantation of ovaries to the intestine. *Domest Anim Endocrinol.* 1999;17:29-38.
9. Gay VL, Tomacari RL. Follicle-stimulating hormone secretion in the female rat: cyclic release is dependent on circulating androgen. *Science* 1974; 184:75-7.
10. Namba Y, Yamamoto M, Atrishima K, Eguchi Y. Suppressive effect of perinatal testes on the differentiation of fetal ovaries transplanted into adult males in the rat. *J Anat.* 1997;191:31-8.
11. Candy CJ, Wood MJ, Whittingham DG. Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation. *Hum Reprod* 1995; 10:2334-8.
12. Hagen EO. Ovarian implantation in newborn male mice. *Can J Zool* 1967; 45 Suppl:1292-4.
13. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196° C. *Endocrinology.* 1999;140:462-71.
14. Gunasena KT, Villines PM, Critser ES, Critser JK. Live births after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod* 1997; 12:101-6.
15. Parrott DMV. The fertility of mice with orthotopic ovarian grafts derived from frozen tissue. *J Reprod Fertil.* 1960;1:230-41.
16. Cooper RL, Goldman JM, Vandenberg JG. Monitoring of the estrus cycle in the laboratory rodent by vaginal lavage. *Female Reprod Toxicol* 1993; 3:45-56. (não constam esses autores no texto)
17. Long JA, Evans HM. The estrous cycle of the rat and its associated phenomena. *Mem. Univ. Calif.*, v.6, p. 1-148, 1922 apud FREMAN ME. *The neuroendocrine control of the ovarian cycle of rat.* In: E. KNOBIL & JD NEIL (Ed.). *The Physiology of Reproduction.* Second Edition. New York: Raven Press, 1994. v.2, cap. 46, p. 613-614.
18. Cooper JE. Ethics and laboratory animals. *Vet Rec* 1985; 116:594-5.
19. Petroianu A. Pesquisa experimental. In: Petroianu A, editor. *Ética, Moral e Deontologia Médicas.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.185-90.
20. Deanesly R. Cyclic function in ovarian grafts. *J Endocrinol* 1956; 13:211-20.
21. Smith MS, Freemam ME, Neill JD. The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: prolactin, gonadotropin and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. *Endocrinology.* 1975;96:219-26.
22. Shorr E. A new technic for staining vaginal smears : single differential stain. *Science* 1941; 94:545-6.
23. Harrison FA, Chambers SG, Green EA. Autotransplantation of the ovary to the neck in the sow: normal cyclic activity and plasma hormone levels. *J Endocrinol.* 1980;83:46-50.
24. Callejo J, Jauregui MT, Valls C, Fernandez ME, Cabre S, Lailla JM. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats: six-month control of estradiol and follicle-stimulating hormone concentrations after intraperitoneal and subcutaneous implants. *Fertil Steril.* 1999;72:513-7.
25. Quattropani SL. Ovulation of ovarian implants in unilaterally ovariectomized rats. *Anat Rec.* 1984;209:331-6.

CONHECIMENTO E ATITUDE DE USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SOBRE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTES

Knowledge and attitude among users of the Brazilian public health system regarding organ donation for transplants

Karina Dal Sasso Mendes, Patrícia Abraão Curvo, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira, Cristina Maria Galvão

RESUMO

Objetivo: Identificar o conhecimento de um determinado grupo de usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), sobre doação de órgãos e implementar uma estratégia educativa. **Métodos:** Foi realizada entrevista estruturada com o intuito de identificar o perfil de pessoas doadoras e/ou não-doadoras, importância da doação de órgãos, conhecimento sobre doação de órgãos e conhecimento sobre morte encefálica. **Resultados:** Foram entrevistados 100 indivíduos, sendo que 33% dos usuários se consideram potenciais doadores, 40% são doadores, 13% são não-doadores e 14% são doadores não-consentidos. Entretanto, apenas 40% dos usuários já oficializaram a vontade de doar em suas famílias. Com relação ao conhecimento sobre a efetivação da doação de órgãos, apenas 64% relacionaram a doação à morte encefálica. **Conclusão:** Os resultados deste estudo mostram que os usuários do SUS estão predispostos à doação de órgãos; entretanto, a realidade mostra um elevado número de recusas, o que pode estar relacionado com a falta de informações e conhecimento sobre o processo doação-transplante.

Descritores: Conhecimento, Atitude, Transplante de Órgãos, Obtenção de Tecidos e Órgãos.

INTRODUÇÃO

A realização de transplantes não é possível sem a doação de órgãos. A carência de órgãos disponíveis é o maior obstáculo para o progresso dos transplantes e está relacionada com diferentes razões; dentre elas, destacam-se as questões médicas, legais, éticas e culturais.^{1,2} Quando um órgão é ofertado, a não-aceitação deste por uma equipe de transplante gera frustração em vários níveis, principalmente para a família que deseja doar, gesto supremo de solidariedade.

No Brasil, apesar de ser o país mais populoso da América Latina, vivemos atualmente uma triste marca, com um número efetivo de doação de órgãos de doador falecido de 7,2 por milhão de habitantes ao ano, ficando atrás de países como Uruguai (24,9 pmp/ano), Argentina (11,7 pmp/ano), Colômbia (9,9 pmp/ano) e Chile (9,8 pmp/ano).^{3,4}

A doação de órgãos é um processo complexo e prolongado, definido como o conjunto de ações e procedimentos com o objetivo de transformar um potencial doador em um doador efetivo.⁵ O potencial doador é um indivíduo com diagnóstico de morte encefálica, no qual tenham sido descartadas contra-indicações clínicas que representem riscos aos receptores dos órgãos.⁶

O doador é um paciente crítico, do ponto de vista de monitoração e suporte. Para que seja possível transplantar órgãos sadios e em boas condições de preservação, torna-se necessário que a existência de doadores seja notificada rapidamente e que eles sejam tratados em Unidade de Terapia Intensiva.⁷ A implicação da

Instituição:

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo / Centro Colaborador da OMS para o desenvolvimento da pesquisa em enfermagem – Ribeirão Preto / SP

Correspondência:

Karina Dal Sasso Mendes
Rua do Professor, 838 – apto. 133 – Ribeirão Preto / SP – CEP: 14020-280 – Brasil
Tel.: (16) 3236 5830 – Tel./Fax: (16) 3610 8543
E-mail: dalsasso@eerp.usp.br

Recebido em: 05.09.2008

Aceito em: 30.09.2008

disponibilidade limitada de órgãos se reflete na prolongada espera para o transplante, uma vez que o número de doações é insuficiente em relação à demanda.⁸

O entendimento do conceito de morte encefálica é um dos fatores que influi no processo de doação de órgãos. Muitas vezes, as pessoas apenas ouvem falar desse conceito quando um ente querido evolui para tal diagnóstico em decorrência de uma lesão cerebral severa e súbita, o que dificulta a compreensão da cessação das funções do cérebro em um ser aparentemente vivo. O desconhecimento e/ou não aceitação da morte encefálica é compreensível, uma vez que, classicamente, a morte era definida como a cessação irreversível das funções cardíaca e respiratória, o que gera resistência não somente na população, mas também entre profissionais da saúde.⁶

No Brasil, um país de dimensões continentais com poucos centros transplantadores e grandes diferenças sociais, culturais e religiosas, as dificuldades relacionadas ao processo de doação tornam-se ainda maiores. Desse modo, o presente estudo teve como objetivo identificar o conhecimento e as atitudes de um determinado grupo de usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) sobre a doação de órgãos e implementar uma estratégia educativa.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, delineamento não-experimental do tipo survey, transversal, monocêntrico realizado entre usuários do SUS de nível de atenção primário do interior paulista. A população-alvo constou de usuários atendidos em uma Unidade Básica de Saúde, conforme sua aquiescência em participar do estudo.

Foi realizada uma entrevista estruturada, objetivando identificar: o perfil das pessoas doadoras e/ou não-doadoras, a importância da doação de órgãos, o conhecimento sobre doação de órgãos e o conhecimento sobre morte encefálica. Após a entrevista, foi entregue um folder explicativo sobre doação de órgãos e realizado esclarecimento verbal sobre as principais dúvidas dos usuários.

RESULTADOS

Foram entrevistados 100 indivíduos, 67% do sexo feminino e 33% do sexo masculino. As idades variaram de 17 a 76 anos, (média = $37,79 \pm 14,81$ anos), sendo mais frequentes os indivíduos com idades entre 45 e 59 anos. O analfabetismo estava presente em apenas 6% dos usuários.

Com relação à predisposição para a doação de órgãos, 33% dos usuários se consideram potenciais doadores, 40% são doadores, 13% são não-doadores e 14% são doadores não-conscientizados; 97% dos usuários informaram vontade de doar um órgão a um ente querido, 1% referiram dúvidas quanto à doação e 2% referiram não doar independentemente de qualquer circunstância. Os indivíduos que se declararam não-doadores referiram que a falta de informações, o medo ou as questões burocráticas, que poderiam aumentar o sofrimento da família durante o período de hospitalização, foram consideradas as principais justificativas para essa opção.

Quanto ao conhecimento dos usuários sobre os órgãos passíveis de doação, os mais citados foram rim (89%), coração (75%), fígado (60%), córnea (58%) e medula óssea (26%). Dentre os indivíduos entrevistados, 21% apresentaram concepções errôneas sobre os órgãos a serem doados e 4% não foram capazes de mencionar sequer um órgão para transplante.

Todos os usuários consideraram importante a doação de órgãos, e a relacionaram com salvar vidas e ajudar o próximo. Dos usuários entrevistados, 75% informaram saber o que é morte encefálica. Contudo, apenas 40% dos usuários já oficializaram a vontade de doar em suas famílias. Com relação ao conhecimento sobre a efetivação da doação de órgãos, 64% relacionaram a doação com morte encefálica, 22% acreditavam que a doação ocorre quando o coração cessa seus batimentos, 14% compreendiam que a doação ocorre quando o indivíduo está em coma e 20% informaram não terem qualquer conhecimento a esse respeito.

Vale ressaltar que no momento em que esses 20% de usuários do sistema único de saúde foram questionados sobre o que sabiam em relação à doação de órgãos, foi unânime a declaração de apresentarem pouca ou nenhuma informação relacionada a essa questão. Contudo, eles expressaram o desejo de obter mais informações relacionadas à doação, reconheceram o envolvimento da família nessa tomada de decisão e verbalizaram as limitações de divulgação nos meios de comunicação. Também foi relatada a falta de interesse e conhecimento das pessoas no que se refere à importância da doação de órgãos e necessidade de se aumentar o número de doadores de órgãos para transplantes.

Quando questionados sobre as situações em que a doação de órgãos é contra-indicada, 58% informaram a presença de doenças infecto-contagiosas, problemas clínicos em doadores e a incompatibilidade entre doador e receptor, enquanto 42% não souberam informar.

Frente aos dados obtidos, foi realizada análise comparativa entre doadores (potenciais e efetivos) e não doadores (não-conscientizados e não-doadores efetivos) utilizando-se o teste exato de Fisher. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere ao analfabetismo ($P = 0,0439$), nível superior ($P = 0,042$), declaração de ter conhecimento em relação à doação de órgãos ($P = 0,0125$), concepção correta sobre o significado de morte encefálica ($P = 0,0033$) e conhecimento das contra-indicações para a doação de órgãos para transplantes ($P = 0,0125$). Esses dados sugerem que a falta de informações é o maior problema para o processo de doação de órgãos. Os resultados do presente estudo foram sintetizados na Tabela 1.

DISCUSSÃO

A doação de órgãos tem se tornado a cada dia parte integral dos cuidados em saúde em todas as nações. A doação de órgãos serve a comunidade, salva vidas, melhora a qualidade de vida e apresenta custo-benefício relevante para a sociedade. Entretanto, ainda existe uma grande necessidade de se informar às pessoas sobre sua necessidade e importância.⁹

O conhecimento sobre o processo de doação de órgãos para transplante contribui para a implementação e otimização de ações que promovam a melhoria da qualidade do processo de doação e transplante de órgãos.^{10,11} Atualmente, a legislação brasileira prevê que a responsabilidade pelo consentimento da doação é da família. Com isso, é primordial que os provedores da saúde incentivem os usuários dos serviços de saúde a falarem sobre o assunto entre os seus familiares, explicitando o desejo favorável ou não.¹²

CONCLUSÃO

Muito ainda há para ser feito com o intuito de melhorar a consciência e o conhecimento do público sobre doação e transplante de órgãos,

Tabela 1. Análise estatística descritiva sobre doação de órgãos na amostra composta por usuários do sistema único de saúde de Ribeirão Preto - SP

	Doadores (n=73)	Não-Doadores (n=27)	Total (n=100)
Sexo			
Masculino	20 (27,40%)	13 (48,15%)	33 (33,00%)
Feminino	53 (72,60%)	14 (51,85%)	67 (67,00%)
Idade (Média ± DP)	36,60 13,21	41,00 ± 18,35	37,79 14,81
Nível Educacional			
Nível Superior	30 (41,09%)	3 (11,11%)	33 (33,00%)
Nível Médio	23 (31,51%)	13 (48,15%)	36 (36,00%)
Nível Fundamental	18 (24,66%)	7 (25,93%)	25 (25,00%)
Analfabeto	2 (2,74%)	4 (14,81%)	6 (6,00%)
Você doaria um órgão a um ente querido?	Sim: 71 (97,26%)	Sim: 26 (96,30%)	Sim: 97 (97,00%)
Quais são os órgãos disponíveis para transplantes?			
Rim	69 (94,52%)	20 (74,07%)	89 (89,00%)
Coração	59 (80,82%)	16 (59,26%)	75 (75,00%)
Fígado	47 (64,38%)	13 (48,15%)	60 (60,00%)
Córnea	48 (65,75%)	10 (37,04%)	58 (58,00%)
Medula Óssea	22 (30,14%)	4 (14,81%)	26 (26,00%)
Pulmão	16 (21,92%)	2 (7,41%)	18 (18,00%)
Ossos	7 (9,59%)	—	7 (7,00%)
Outros	11 (15,07%)	—	11 (11,00%)
Erros de conceitos	18 (24,66%)	3 (11,11%)	21 (21,00%)
Não soube informar	1 (1,37%)	3 (11,11%)	4 (4,00%)
Você considera importante a possibilidade de doação de órgãos a um indivíduo com uma doença intratável?	Sim: 73 (100%)	Sim: 27 (100%)	Sim: 100 (100%)
O que você sabe sobre a doação de órgãos?	Nada: 25 (34,25%)	Nada: 17 (62,96%)	Nada: 42 (42,00%)
Você sabe o que significa morte encefálica?	Sim: 61 (83,56%)	Sim: 14 (51,85%)	Sim: 75 (75,00%)
Você já expressou oficialmente seu desejo em doar órgãos?	Sim: 37 (50,68%)	Sim: 3 (11,11%)	Sim: 40 (40,00%)
Em que situações um indivíduo pode doar um órgão para transplante?			
Coma	8 (10,96%)	6 (22,22%)	14 (14,00%)
Falência Cardíaca	14 (19,18%)	8 (29,63%)	22 (22,00%)
Morte encefálica	47 (64,38%)	17 (62,96%)	64 (64,00%)
Não soube informar	15 (20,55%)	5 (18,52%)	20 (20,00%)
Você sabe em que situações a doação de órgãos não é permitida?	Sim: 48 (65,75%)	Sim: 10 (37,04%)	Sim: 58 (58,00%)

necessários para maximizar a doação e o sucesso dos transplantes. A doação de órgãos frente ao diagnóstico de morte encefálica pode salvar vidas, melhorar a qualidade de vida de pessoas acometidas por doenças crônicas intratáveis e dar uma chance dessas pessoas terem uma vida saudável.

Os resultados deste estudo mostram que os usuários do SUS estão predispostos à doação de órgãos; entretanto, a realidade mostra um elevado número de recusas, o que pode estar relacionado com a falta de informações e conhecimento sobre o processo de doação-transplante.

ABSTRACT

Purpose: The aim of the present study was to identify the perception of a given group of users of the Brazilian Public Health System regarding organ donation and to implement an educational policy. **Method:** Structured interviews were conducted aiming to make a profile of donor and non-donor subjects, the importance of the organ donation and the knowledge regarding the donation and brain death. **Results:** One hundred subjects were interviewed: 33% of them considered themselves potential donors; 40% were donors; 13% were non-donors,

and 14% were non-aware potential donors. However, only 40% of users have already officially expressed to their families a propensity to donate. Regarding their knowledge on the appropriate moment for the organ donation, only 64% associated the act of donating with the brain death. **Conclusion:** Although in the present results it was revealed users of the Brazilian Public Health System prone to the organ donation, in fact, there was a high amount of refusals, and this may be due to the lack of information and knowledge regarding the donation-transplantation process.

Keywords: Knowledge, Attitude, Organ Transplantation, Tissue and Organ Procurement.

REFERÊNCIAS

1. Elding C, Scholes J. Organ and tissue donation: a trustwide perspective or critical care concern? *Nurs Crit Care*. 2005 May-Jun;10(3):129-35.
2. Ringe B. Quadrennial review on liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 1994 Aug;89(8 Suppl):S18-26.
3. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos A. Dados gerais. *Registro Brasileiro de Transplantes*. 2008 Jan-Dez;XIV(2).
4. The Transplantation Society of Latin America and the Caribbean. *Latin America Transplantation Report São Paulo: Sociedad de Transplante de América Latina y El Caribe*; 2007.
5. Secretaria de Estado da Saúde S. *Doação de órgãos e tecidos*. São Paulo: Governo do Estado de São Paulo; 2002.
6. Santos MJ, Massarollo MCKB. Processo de doação de órgãos: percepção de familiares de doadores cadáveres. *Rev Lat-am Enfermagem*. 2005;13:382.
7. Bothamley J. Organ donation: a review of the literature. *Br J Theatre Nurs*. 1999 Nov;9(11):521-30.
8. Harris CE, Alcorn SP. To solve a deadly shortage: economic incentives for human organ donation. *Issues Law Med*. 2001 Spring;16(3):213-33.
9. El-Shoubaki H, Bener A. Public knowledge and attitudes toward organ donation and transplantation: a cross-cultural study. *Transplant Proc*. 2005 Jun;37(5):1993-7.
10. Bogh L, Madsen M. Attitudes, knowledge, and proficiency in relation to organ donation: a questionnaire-based analysis in donor hospitals in northern Denmark. *Transplant Proc*. 2005 Oct;37(8):3256-7.
11. Faria JG, Branco LM, Duarte PS, Miyazaki MCOS, Abbud-Filho M. Doação de órgãos para transplantes: informação e opinião de moradores do interior do estado de São Paulo. *J Bras Transpl*. 2007;10(3):752-5.
12. Rumsey S, Hurford DP, Cole AK. Influence of knowledge and religiousness on attitudes toward organ donation. *Transplant Proc*. 2003;Dec;35(8):2845-50.

LATE ONSET OF ORAL CHRONIC GVHD

Manifestação tardia do GVHD oral crônico

Paulo Sérgio da Silva Santos, Fábio Luiz Coracin, Fábio Daumas Nunes, Marina Gallottini Magalhães

ABSTRACT

Chronic graft-versus-host disease is the major late complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and the major cause for morbidity and loss of quality of life in HSCT long-term survivors. Oral involvement accounts for around 53% - 70% of bone marrow and peripheral blood stem cell recipients, respectively. We report a case of late onset oral chronic GVHD and discuss the role of the oral health care providers in the early diagnosis and management of this disease. Moreover, oral cGVHD development 4 years after transplantation and coincident with withdrawing immunosuppression is most uncommon and shows the importance of tracking the involvement of the oral cavity after allogeneic transplantation.

Keywords: Graft Rejection, Mouth Diseases, Bone Marrow Transplantation

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapeutic modality that still provides chances for healing several hematological malignancies.¹ Although immunosuppression facilitates the bone marrow transplantation, it also causes a series of side effects, among which a complication known as graft-versus-host-disease (GVHD).²

Historically, GVHD has been divided into acute (aGVHD) and chronic (cGVHD), with acute GVHD occurring in the first 100 days after transplantation and chronic GVHD, after such period. Advancements in HSCT in the past 20 years have altered the previous classification based on clinical and histological features of both acute and chronic GVHD.³ Chronic graft-versus-host disease is the major late complication following allogeneic HSCT, and the major cause of morbidity and loss of quality of life among HSCT long-term survivors.⁴ Oral involvement is observed in around 70% of peripheral blood stem cell recipients and 53% of bone marrow recipients.⁵

Clinical manifestations of chronic GVHD may occur in the oral mucosa, skin, liver, gastrointestinal tract and lymphoid system. The oral mucosa may be the first site of manifestation of the disease, suggesting that other organs should be investigated.⁶ Objective findings in the oral cavity were reported by Schubert (1984), including erythema (73%) and oral lichenoid lesions (36%) as major clinical signs, while ulcerative lesions were not frequent in GVHD patients.^{7,8} Clinically, chronic GVHD of the oral mucosa can be divided into grades 1, 2 or 3, according to the classification proposed by Akpek. in 2001. Code 1 is defined as no clinical evidence of cGVHD; code 2 is the clinically evident oral cGVHD (severe dry mouth, food sensitivity, lichenoid mucosal changes and/or erythema, and/or ulcer/blisters), and code 3 is used when patients required pain medication and/or feeding tube, secondary to severe oral cGVHD.⁹

Instituição:

Departamento de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo / SP

Correspondência:

Paulo Sérgio da Silva Santos
Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – Cidade Universitária – São Paulo / SP – CEP: 05508-000 – Brasil
Tel.: (11) 3091 7902
E-mail: paulosergiosilvasantos@gmail.com

Recebido em: 03.09.2008

Aceito em: 30.09.2008

The oral manifestations of chronic GVHD may be associated with those in other regions of the body, such as dermatitis, hepatitis and gastroenteritis (diarrhea and abdominal pain). However, they can often be the first sign of the disease. Histological analysis helps to establish the diagnosis of GVHD.¹⁰ A working group from the US National Institutes of Health has recently published a consensus which sets a discussion on the histopathological changes brought about by GVHD in various tissues, including the oral epithelium and minor salivary glands. This document set the minimum criteria for a histological diagnosis of GVHD and classified the diagnosis as: “no GVHD”, “possible”, “probable” and “GVHD”.¹¹

The purpose of this study is to report a case of four years late onset of oral chronic GVHD and to discuss the role of oral health care providers in the early diagnosis and management of this disease.

CASE REPORT

A 33-year-old white male patient who had undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 2001 due to severe aplastic anemia was referred to the Special Care Dentistry Center, University of São Paulo (CAPE/FOUSP) in 2005, complaining of dry mouth and lesions in the oral mucosa. The conditioning regimen included high-dose chemotherapy without total body irradiation. Since the transplantation, patient had been treated with high-dose of prednisone (2mg/Kg/day) and cyclosporine (12.5mg/Kg/day) for 4 years. No acute GVHD was presented, thus 2 months after ceasing his medications, he showed clinical features suggestive of chronic GVHD presented 4 years after the BMT, including oral dryness, white plaques on the buccal mucosa and palate, and ulcers on the lip and lateral border of the tongue (Figure 1 and 2). According to the clinical classification proposed by Akpek in 2001, the disease was graded as code 2. A biopsy of the oral mucosa was performed including the right lower lip mucosa and minor salivary glands, in order to confirm the diagnosis of cGVHD. Histopathological examination revealed basilar vacuolopathy, spongiosis, exocytosis of lymphocytes in the epithelium, and the presence of a generalized lymphocyte infiltration (interstitial and bandlike) throughout the lamina propria. The analysis of minor salivary glands showed

Figure 1. Oral lichenoid lesions in buccal mucosa



chronic infiltration with mixed cells in the periductal region and lymphocytes migrating into acinar units, as well as periductal fibrosis and loss of polarity of ductal epithelial cells (Figure 3, 4 and 5). It is consistent with the diagnosis of “probable chronic GVHD”[11]. Based on the histopathology results, the patient’s medical history and the clinical examination, the diagnosis of cGVHD was established. Topical treatment with betamethasone 50mcg/dose (beclomethasone dipropionate, GlaxoSmithKline) was initiated three times a day for three months. There was partial remission of the lesions and a decrease in the patient’s symptoms after three months. At the end of a period of one year follow-up, the patient was free from oral lesions. Differential diagnosis with local CMV infection, immunohistochemistry was negative for CMV antibody in both the oral mucosa and minor salivary glands (data not shown). Additionally, no fungal infections were observed.

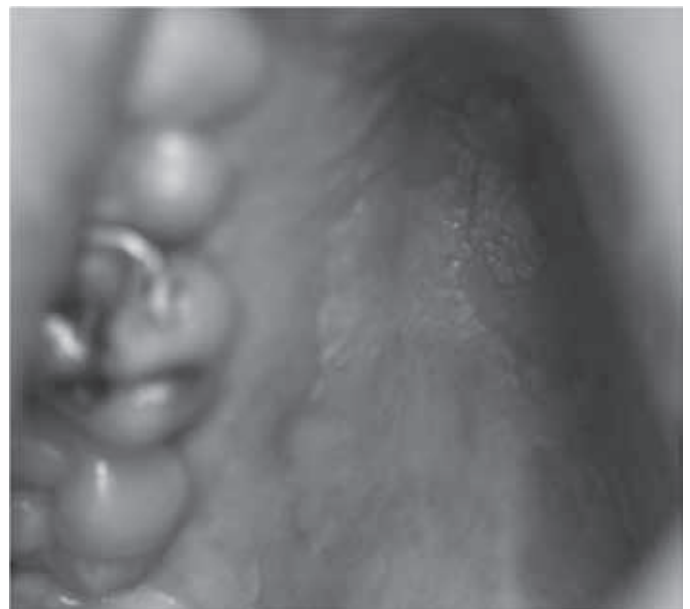
DISCUSSION

The frequent and careful assessment of clinical signs in the oral cavity and the histological examination of the findings are important to the diagnosis and prognosis of cGVHD.¹² This is important because cGVHD reduces the quality of life of long-term survivors. In the case reported here, the patient developed oral chronic GVHD four years (\pm 1400 days) after withdrawing immunosuppression.

We decided to use Bethametasone 50mcg/dose (3 times/day) according to reported by França, who has proven to be effective in the topical treatment of the clinical features of oral cGVHD,¹³ leading to an effective response in the oral symptoms.

Our patient presented severe xerostomia, pain, and oral lichenoid lesions. After topical treatment with beclomethasone, the oral lichenoid lesions and pain subsided; however, dry mouth complaints still remained. Dry mouth could be caused by the cumulative effects of the conditioning regimen¹⁴ and persistent damage in the salivary glands caused by chronic GVHD.¹⁵

Figure 2. White plaque in hard palate



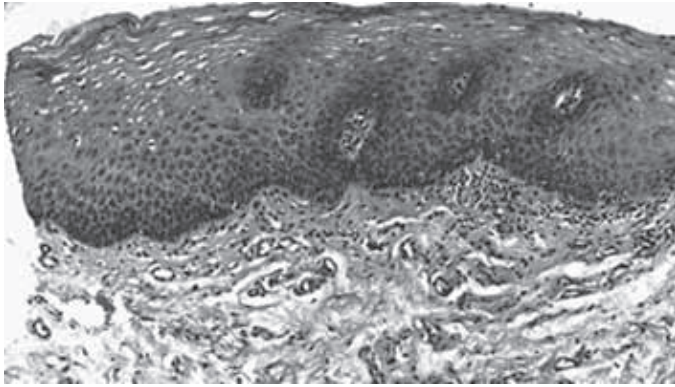


Figure 3. Epithelium and Lamina própria (magnification 10x) - histological features: Acanthosis, thickening of basal layer, band-like mononuclear inflammatory infiltrate of lamina própria

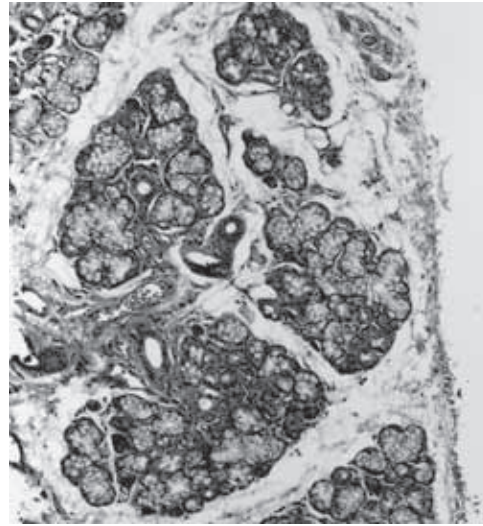


Figure 5. Minor salivary gland (magnification 40x) - histological features: Lymphocytes around & migrating into acinar units, acinar degeneration, periductal chronic infiltrate, periductal fibrosis, interstitial fibrosis

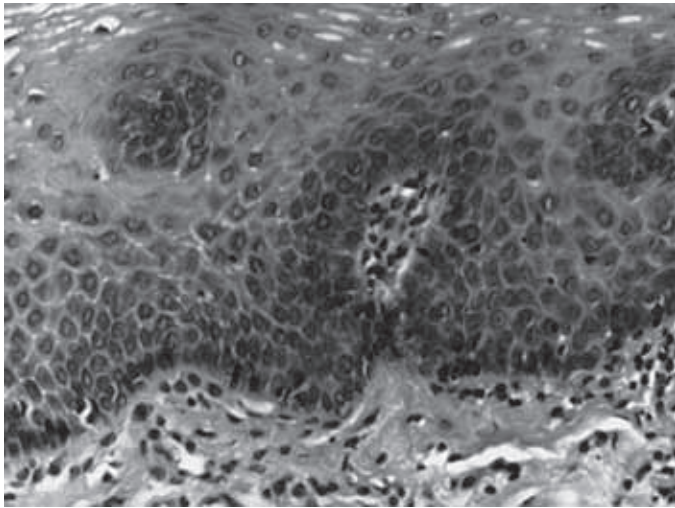


Figure 4. Epithelium (magnification 40x) - histological features: spongiosis, keratinocytic atypia, exocytosis

The recommendations of the consensus document suggested an incisional biopsy of a non-ulcerated site and at least five lobules of the underlying gland, since the mucosal and glandular disease may not be synchronous and the disease may be at various stages of involvement.

The ability of the dentist and the oral pathologist to diagnose and treat oral cGVHD plays a major role in improving supportive care and quality of life to these patients. There is a consensus in the related literature regarding the importance of oral care providers and dental surgeons, as part of a multiprofessional team in diagnosing and treating cGVHD. The diagnosis of oral GVHD commencing 4 years after transplantation and coincident to the withdrawing the immunosuppression is uncommon. The treatment of oral cGVHD is important to the maintenance of the quality of life in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation.

RESUMO

Doença crônica do enxerto contra o hospedeiro é a principal complicação tardia após Transplante de células-tronco hematopoieticas (TCTH) alogênico e a principal causa de morbidade e perda da qualidade de vida em longo prazo dos sobreviventes de TCTH. Envolvimento oral ocorre em cerca de 53% - 70% nos receptores de medula óssea e de células-tronco de sangue periférico, respectivamente. Relatamos um caso de início tardio de GVHD oral crônico e discutimos o papel dos prestadores de cuidados de saúde oral no diagnóstico precoce e manejo da doença. Além disso, o desenvolvimento de GVHDc oral, quatro anos após o transplante, coincidindo com a retirada da imunossupressão é mais incomum e mostra a importância de acompanhar o envolvimento da cavidade oral após o transplante alogênico.

Descritores: Rejeição do enxerto, Doenças da boca, Transplante de Medula Óssea

REFERENCES

1. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:2265-75.
2. Eisen D, Essel J, Vroun ER. Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16(4):265-72.
3. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease:

- I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945-56.
4. Jacobsohn DA, Montross S, Anders V et al. Clinical importance of confirming or excluding the diagnosis of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(11):1047-51.
 5. Pavletic SZ, Smith LM, Bishop MR et al. Prognostic Factors of Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Blood Stem-Cell Transplantation. *Am J Hematol*. 2005; 78(4):265-74.
 6. Santos, PSS; Lima, RB; Magalhães, MHCG. Graft-Versus-Host-Disease in patients submitted to bone marrow transplantation – case report. *RPG. Rev Pos-Grad (USP)* 2005;12:506-511.
 7. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med*. 1984;144(8):1591-5.
 8. Busca A, Locatelli F, Vai S et al. Clinical grading of oral chronic graft-versus-host disease in 104 consecutive adult patients. *Haematologica*. 2005;90(4):567-9.
 9. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1219-26.
 10. Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M et al. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod*. 1996;82(5):556-63.
 11. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):31-47.
 12. Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(5):491-505.
 13. França CM, Domingues-Martins M, Volpe A et al. Severe oral manifestations of chronic graft-vs.-host disease. *J Am Dent Assoc*. 2001;132(8):1124-7.
 14. Coracin FL, Pizzigatti Correa ME, Camargo EE et al. Major salivary gland damage in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation assessed by scintigraphic methods. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(10):955-9.
 15. Alborghetti MR, Corrêa ME, Adam RL et al. Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med*. 2005; 34(8):486-93.

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 sequencial, 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, Rbdomiólise 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, toleandomicina, 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 rbdomiólise. 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



micofenolato de sódio
myfortic®
 Comprimidos
 revestidos gastro-resistentes
Previne. Preserva. Protege.¹⁻³

- myfortic® proporciona menos descontinuação ou redução de dose versus MMF⁸
- myfortic® mantém a eficácia no longo prazo⁴
- A terapia com myfortic® é bem tolerada¹⁻⁸

Apresentações:

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

Contra-indicações: hipersensibilidade ao micofenolato de sódio, ácido micofenolato de mofetila ou qualquer um dos excipientes.
Interação medicamentosa: Tacrolimo aumentou a AUC média do MPA em 19% e diminuiu a C max do MPA em 20%



Informações importantes de segurança: myfortic® 180 mg e 360 mg: comprimidos gastro-resistentes. **Apresentação:** Micofenolato de sódio. Comprimidos gastro-resistentes contendo 180 mg ou 360 mg de micofenolato de sódio. **Indicações:** Profilaxia de rejeição aguda de transplante em pacientes recebendo transplantes renais alérgicos em combinação com ciclosporina para micro embólulo e corticosteróides. **Doseagem:** A dose recomendada é de 720 mg duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Os pacientes com insuficiência renal crônica severa (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min-1 x 1,73 m-2) devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência muito limitada em crianças. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil, ou a qualquer um de seus excipientes. **Precauções / Advertências:** Risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e outras malignidades, especialmente da pele. Exercício de expressão do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada à infecção. Os pacientes com doença ativa latente do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipoxantina - guanina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar myfortic®. Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de depressão do humor ósua. Devem ser realizados contagens de sangue total regularmente, para monitoramento de neutropenia. Risco aumentado de malformação congênita se usado durante a gravidez. Deve ser usada contracepção efetiva. A terapia de myfortic® não deve ser iniciada até que seja obtido um teste negativo para gravidez. myfortic® não deve ser usado durante a lactação, a não ser quando claramente necessário. Não deve ser usado pelas mães durante a lactação, a não ser quando claramente justificado pela avaliação de risco / benefício. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas atenuadas. **Reações:** Não devem ser administradas vacinas vivas. Deve ser tomada precaução com o uso concomitante de colestiramina e medicamentos que interferem com a circulação enterohepática. Deve ser adotada precaução com o uso concomitante de ácido fólico, ganciclovir, antibióticos contendo hidróxido de magnésio e alumínio, como também contraceptivos orais. Não deve ser usada isotretinoina visto que a administração concomitante com myfortic® não foi estudada. A concentração sérica de myfortic® pode mudar por ocasião da mudança de ciclosporina para tacrolimo e vice-versa. **Reações adversas:** As reações adversas à droga associadas com a administração de myfortic® em combinação com ciclosporina para micronebulização e corticosteróides incluem: Mialgia comum; infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, enxaqueca, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispnéia, fadiga, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, taquicardia, prurido, infecções fúngicas, boca seca, ulceração do estômago, infecção, infopatia, neutropenia, leucopenia, tremores, insônia, congestão pulmonar, rubor facial, sensibilidade abdominal, pancreatite, encefalopatia, hálitose, inco, osteofagite, úlcera péptica, subileo, descoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do duto da partícula, doença de refluxo gastro- esofágico, hepatite da gengiva, peritonite, doença de gripe, edema dos membros inferiores, dor, calafrios, sede, fraqueza, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, contusão, taquicardia, edema pulmonar, miastenia gravis, conjuntivite, visão turva, artrite, dor de costas, câlculos musculares, papiloma cutâneo, carcinoma celular basal, sarcoma de Kaposi, distúrbio linfoproliferativo, carcinoma de célula escamosa, síndrome anômala, percepção de desidratação, hematuria, necrose tubular renal, elevamento da uretra, miopatia. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico e como efeitos do cálcio: cefaleia, insônia, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, inco, infecções virais, neutropenia, pancitopenia. **Embalaagem e prazo:** Específicos do país. Nota: Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Salvadori M, Haber H, de Mattos A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2003;4:237-43. 2. Massari P, Duró-García V, Grolli F, et al. Safety Assessment of the Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Stable Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2006;37:916-919. 3. Salvadori M, Holzer H, Civi G, Sollinger H, Lien B, Tamkowiach S, Bertoni E, Sella Y, Marrast AG (RL 830) Study Group. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (ECMP/S myfortic) is safe in kidney transplant patients. Clin Nephrol 2006;66:112-9. 4. Chan L, Mulgaonkar, Walker R, et al. Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. Transplantation 2006;81:1290-1297. 5. Sella P, Tancoseri, Zbari GE, et al. Improvement in 3-Month Patient-Reported Gastrointestinal Symptoms After Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Renal Transplant Patients. Transplantation. 2007;84:1443-1451. 6. Banasopadhi S, Santoro RL, Burnough TL, Pinsky BR, Hardinger RL, Brennan DC, Schrader MA. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. Transplantation 2006;82:102-7. 8. Sollinger H, Levinson G, Voss B, Pirsch J. University of Wisconsin Dept of Surgery/ Division of Transplantation. Myfortic VS Delcepi: A Large, Single-Center Comparison. Am J Transplant 2008 vol. 8 suppl. 2 Abstract #12. **Material destinado exclusivamente a classe médica.**



SIC - Serviço de Informação ao Cliente
 0800 888 3003
 sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências SA
 www.novartis.com.br