

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 11, Número 4, Out - Dez 2008

10
anos

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 distúrbios renais.

Prograf® XL, cápsulas de liberação prolongada (tacrolimo) **Forma farmacêutica 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 de rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alérgicos 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 alvo de concentração mínima e concentração no sangue total usado para Prograf®. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição, tolerabilidade e para manter a concentração mínima no sangue total mencionada acima. Os pacientes convertidos de Prograf® para Prograf® XL devem receber uma dose única de Prograf® XL pela manhã, equivalente a dose total em mg/dia que ele utilizava de Prograf®. Doses menores de Prograf® XL podem ser suficientes como tratamento de manutenção, a critério médico. As doses subsequentes de Prograf® XL devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àsquelas anteriores à conversão. **Transplantes Hepáticos - dose inicial de Prograf® XL** não deve ser administrada antes de 8 horas depois do transplante. Dose oral inicial recomendada de Prograf® XL cápsulas é de 0,10-0,15 mg/kg/dia administrado uma vez ao dia pela manhã. **Transplantes Renais:** A dose oral inicial recomendada de Prograf® XL é 0,2 mg/kg/dia uma vez ao dia pela manhã. A dose inicial de Prograf® XL pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser ajustada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica ≤ 4 mg/dL). **Pacientes Pediátricos:** Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requerem e toleram doses proporcionalmente mais elevadas de Prograf® que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que em pacientes pediátricos a terapia seja iniciada com uma dose inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia, pela manhã. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante de rim é mais limitada do que em adultos. **Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática:** Devido a depuração reduzida e a meia-vida prolongada, os pacientes com insuficiência hepática grave (Pugh ≥ 10) podem necessitar de doses menores de Prograf® XL. É obrigatório monitorar as concentrações de tacrolimo no sangue. Devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. Em geral, a terapia de Prograf® XL deve ser iniciada em até 48 horas ou mais em pacientes com alguma pós-operatória. **Conversão de um Tratamento Imunossupressivo para Outro:** Prograf® XL não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. Prograf® XL ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de Prograf® XL ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada. Os pacientes receptores de transplante renal ou hepático podem ser convertidos de Prograf® para Prograf® XL uma vez ao dia, com base na dose total diária (1,1, mg/mg) para obter as concentrações adequadas de tacrolimo no sangue. **Contraindicações:** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula do medicamento. **ADVERTÊNCIAS:** medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose, a susceptibilidade aumentada a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma podem ser resultado da imunossupressão. O tacrolimo tem sido associado a hiperglicemia, diabetes mellitus pós-transplante e aparecimento de intolerância a glicose, definida como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, uso de insulina ≥ 30 dias ou uso de hipoglicemiantes oral. Prograf® XL pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente em doses elevadas. Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Hipotensão leve a grave foi relatada. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e diuréticos poupadores de potássio não devem ser utilizados durante a terapia com Prograf® XL. Neurotoxicidade, incluindo tremores, dores de cabeça, e outras alterações na função motora, no nível mental, e nas funções sensoriais foram relatadas. Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos. Coma e delírios foram associados com elevada concentração plasmática de tacrolimo. Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo Prograf® XL tiveram um risco aumentado de desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado à intensidade e duração da imunossupressão ao invés de estar relacionado à utilização de algum agente específico. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos, sendo que o risco é maior em crianças mais novas que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão 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 hipoplasia 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 (diltazem, nifedipina, verapamil), Antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina, trolisandomicina), Agentes antifúngicos (itraconazol, fluconazol, itraconazol, ciclosporina, voriconazol). Agentes gastrointestinais pró-motilidade (cisaprida, metilopramida). Outros fármacos (bromocriptina, dantroleno, cimetidina, ciclosporina, danazol, etilestradiol, 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, cefepime, rifampina), Fitoestrogênicos (Eva de São João), Outras drogas (sildenafil). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. nelfinavir, ritonavir) 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, ascite, icterícia, cefaleia, tremor, erupção cutânea, tromboflebite, diabetes mellitus insulino dependente, leucopenia, dor abdominal e náuseas. **Transplante renal:** pacientes de novo tratados com Prograf® XL + MMF: transtornos gastrointestinais (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, hipotetalemia, 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, transtornos do sistema hematológico e linfático (anemia e leucopenia), transtornos vasculares (hipertensão), trombose e isquemia. **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. INFCO 0800.7013017 - www.janssencilag.com.br. Marca de Janssen Pharmacia Inc. Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. Cód. J09R0DC96

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.4, p. 981-1032, out/dez 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.4, p. 981-1032, out/dez 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 Elías 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

O milagre de Cosme e Damião – Fra Angelico – 1387-1455

Tiragem

2200 exemplares

Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

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

Fone/Fax: (11) 3283 1753 / 3262 3353 / 3289 3169 • e-mail: abto@abto.org.br • www.abto.org.br

Projeto Visual Gráfico • Produção • Revisão • Publicidade

LADO A LADO comunicação & marketing

Alameda Lorena, 800 - 14º andar - Cj. 1407 - Jardim Paulista • CEP 01026-001 - São Paulo - SP

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

Impressão e Acabamento

Companygraf Produções Gráficas e Editora Ltda

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387 é um Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, tem uma tiragem de 2800 exemplares por edição e é publicada quatro vezes por ano.
Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Todos os direitos em língua portuguesa reservados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO.
É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização expressa desta associação.

SUMÁRIO

EDITORIAL	987
EDITORIAL ESPECIAL EM HOMENAGEM AO "DIA MUNDIAL DO RIM".....	988
<i>Robert C Atkins and Paul Zimmet</i>	
ARTIGOS ORIGINAIS	
Increased semi-allogeneic skin graft survival after FTY720 treatment.....	992
<i>priscilla Carnavale Gomes Ferreira, Léa Bueno Lucas da Silva, Patrícia Viana Bonini Palma, Patrícia Maluf Cury, Valquiria Bueno</i>	
Micofenolato de mofetil vs micofenolato de sódio após transplante simultâneo de Pâncreas-Rim (TSPR)	999
<i>Erika Bevilaqua Rangel, Cláudio Santiago Melaragno, João Roberto de Sá, Adriano Miziara Gonzalez, Marcelo Moura Linhares, Alcides Salzedas, José Osmar Medina-Pestana</i>	
Alterações do lipidograma após esplenectomia total, esplenectomia subtotal e auto-implante esplênico em ratas	1004
<i>Andy Petroianu, Denny Fabrício Magalhães Veloso, Luiz Ronaldo Alberti</i>	
O pensamento dos familiares relativo à autorização de doação de órgãos e tecidos para transplante	1010
<i>valdir Moreira Cinque, Estela Regina Ferraz Bianchi, Ana Lúcia Siqueira Costa</i>	
Spirometric assessment of lung transplanted patients: one year follow-up.....	1014
<i>paulo Pêgo-Fernandes, Fernando Conrado Abrão, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Marlova Caramori, Marcos Naoyuki Samano, Fabio Jatene</i>	
RELATO DE CASO	
Regressão de linfoma gástrico malt em transplante renal após conversão da imunossupressão	1020
<i>euler Pace Lasmar, Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Marcus Faria Lasmar, Leonardo Faria Lasmar, Adalberto Fernandes Nogueira, Luiz Flávio Couto Giordano, Heloisa Reniers Vianna</i>	
OPINIÃO TÉCNICA	
O papel do assistente social na central de notificação, captação e distribuição de órgãos da Bahia.....	1023
<i>Sílvia Franco Dórea Bandeira</i>	
Normas de Publicação	1027

EDITORIAL**Uma década de JBT!**

Neste ano o JBT comemorou seu 10º aniversário e, embora sem festejos, este editorial celebra e enaltece a iniciativa da diretoria da ABTO, em 1998, coincidentemente também na gestão do Dr Valter Garcia, de criar seu órgão oficial para divulgação da produção científica dos transplantadores brasileiros.

A desafiadora tarefa de “fazer a revista andar” coube ao Dr Nicolas Panajotopoulos, a mim e à Sueli Benko, e nesses 10 anos aprendemos que a distância entre querer e acreditar é realmente grande. Aprendemos que para percorrer o espaço que vai de um a outro é preciso muito cuidado, pois sempre existe o risco de confundi-los e fabricar um universo diferente da realidade. Lentamente, de tijolo em tijolo, construímos uma revista de sólidos alicerces, preparada para enfrentar as adversidades de quem pretende durar muito.

Atravessamos com ajuda da Lado a Lado, capas espartanas, sumarizadas, coloridas e com obras de arte. Vivemos períodos áridos de artigos originais, diferentes conselheiros-editores, novos editores assistentes e adjuntos; repensamos a necessidade da revista, ouvimos os associados, mudamos a arte gráfica e adequamos às normas de publicação. Estamos chegando ao ponto crucial de enfrentar o difícil teste de submeter o JBT para indexação no Lilacs, Scielo e depois PubMed.

Embora de antemão cientes da dureza de passar no teste, não nos furtaremos de fazê-lo. Afinal, esperar que a indexação ocorra já é acreditar um pouco que possa ocorrer.

Essa expectativa e esperança nos é dada pela evolução conseguida pelo JBT nesta 1ª década de vida: temos o formato de publicação exigida, mantivemos um número

constante de artigos “peer reviewed” e o conteúdo e qualidade dos trabalhos publicados melhoraram significativamente. Nesses 10 anos observamos a nítida evolução dos transplantes e transplantadores brasileiros através do jornal: o JBT tornou-se um retrato escrito do progresso ocorrido no período.

Atualmente a revista publica artigos originais clínicos e de pesquisa básica, abrange os diferentes órgãos transplantados no país, além de publicar trabalhos elaborados por profissionais de saúde das áreas relacionadas aos transplantes (enfermagem, psicologia, farmácia, ciências sociais).

Na escala usada para medir a idade das publicações o JBT ainda é um recém-nato, mas com uma característica marcante: capacidade de crescer e sobretudo durar. Com esses atributos, acreditamos que o desejo e a crença de 1998 começam a se transformar em realidade.

Nesta data, agradecemos e parabenizamos àqueles que acreditaram e colaboraram com a revista submetendo seus trabalhos para publicação no JBT. Sem essa colaboração não teria sido possível superar essa década.

Esperamos que continuem a fazê-lo e renovamos nosso pedido aos outros associados, para que também apostem na nossa revista enviando seus artigos.

Afinal todos nós temos o compromisso de cuidar e preservar do nosso órgão oficial de publicação.

Feliz aniversário JBT! Vida longa!

Mario Abbud Filho
Editor Chefe, em nome dos Editores Assistentes e Adjuntos

EDITORIAL ESPECIAL EM HOMENAGEM AO "DIA MUNDIAL DO RIM"**Diabetic kidney disease: Act now or pay later**

Robert C Atkins and Paul Zimmet

For the 2010 International Society of Nephrology/ International Federation of Kidney Foundations World Kidney Day Steering Committee* (RA) and the International Diabetes Federation (PZ)

World Kidney Day 11 March 2010: we must act on diabetic kidney disease

In 2003, the International Society of Nephrology and the International Diabetes Federation launched a booklet called "Diabetes in the Kidney: Time to act" [1] to highlight the global pandemic of type 2 diabetes and diabetic kidney disease. It aimed to alert governments, health organisations, providers, doctors and patients to the increasing health and socio-economic problems due to diabetic kidney disease and its sequelae, end stage kidney disease requiring dialysis and cardiovascular death. Seven years later, the same message has become even more urgent. World Kidney Day 2010, under the auspices of the International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations IFKF), together with the International Diabetes Federation (IDF), provides yet another chance to underline the importance of diabetic kidney disease, stress its lack of awareness at both public and government levels and emphasise that its management involves prevention, recognition and treatment of its complications. Primary prevention of type 2 diabetes will require massive lifestyle changes in the developing and developed world supported by strong governmental commitment to promote lifestyle and societal change.

The Global Threat of Type 2 Diabetes

The 21st century has the most diabetogenic environment in human history [2, 3]. Over the past 25 years or so, the prevalence of type 2 diabetes in the USA has almost doubled, with three- to five-fold increases in India, Indonesia, China, Korea and Thailand [4]. In 2007, there were 246 million people with diabetes in the world, but by 2025, that number is estimated to reach 380 million [5]. People with impaired glucose tolerance, a "prediabetic state" numbered 308 million in 2007 and will increase to 418 million by 2025 [5]. The increase in prevalence of diabetes will be greater in the developing countries. In Mexico for example, 18% of its adult population will have with type 2 diabetes by 2025. According to the WHO, China and India will have about 130 million diabetics by 2025 who will consume about 40% of their country's healthcare budget in addition to reducing productivity and hindering economic growth.

It was against this background that on December 21st 2006, the United Nations General Assembly unanimously passed Resolution 61/225 declaring diabetes an international public health issue and identifying World Diabetes Day as a United Nations Day, only the second disease after HIV/AIDS to attain that status. For the first time, governments have acknowledged that a non-infectious disease poses as serious a threat to world health as infectious diseases like HIV/AIDS, tuberculosis and malaria. The problems of diabetes are now seen as a major global public health concern, especially in the developing world which can least afford it. The first step to act on diabetic kidney disease must

encompass public health campaigns aimed at preventing the development of type 2 diabetes.

Diabetic Kidney Disease

Diabetes is now the major cause of end stage kidney failure throughout the world in both developed and emerging nations [6]. It is the primary diagnosis causing kidney disease in 20-40% of people starting treatment for end stage renal disease worldwide [7]. In Australia, new type 2 diabetes patients starting dialysis increased 5-fold between 1993 and 2007 [8]. Between 1983 and 2005, there was a 7-fold increase in new patients starting renal replacement therapy in Japan because of diabetes, accounting for 40% of all new incidence patients [9]. Thus, some 30% of the predicted 1.1 trillion dollar medical costs of dialysis world-wide during this decade will result from diabetic nephropathy [10].

In the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), the rates of progression of newly diagnosed type 2 diabetics between the stages of normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria and renal failure were 2-3% per year [11]. Over a median of 15 years of follow-up of 4,000 participants, almost 40% developed microalbuminuria [12]. In the DEMAND study of 32,208 people from 33 countries with known type 2 diabetes attending their family doctor, 39% had microalbuminuria and prevalence increased with age, duration of diabetes and presence of hypertension [13]. About 30% of the UKPDS cohort developed renal impairment, of which almost 50% did not have preceding albuminuria [12]. Reduced glomerular filtration rate and albuminuria caused by diabetic nephropathy are independent risk factors for cardiovascular events and death [14]. Therefore, a strategy to detect early diabetic kidney disease by screening for albuminuria as well as reduced glomerular filtration rate is the second step in taking action on diabetic kidney disease.

An added difficulty to overcome is the remarkable lack of awareness among patients about their condition. In population-based surveys, for every known diabetic patient, there is at least one more that is unknown [15]; only 8.7% of the general population were able to identify diabetes as a risk factor for kidney disease [16]. For patients with diabetic kidney disease, very few are aware of their condition with some community surveys putting patient awareness of their disease as low as 9.4%, particularly in those with milder impairment [17]. Thus, public education is the third step required for acting on diabetic kidney disease in the

community. The IFKF has a long term goal for all kidney patients world-wide to not only be aware of their disease, but to actively know for example their blood pressure and the treatment objectives.

Management of Diabetic Kidney Disease

There is little use in screening populations or “at risk” groups unless follow up is undertaken and effective treatment is begun and assessed [18]. Fortunately, there is evidence that early therapeutic intervention in patients with chronic kidney disease or diabetes can delay onset of complications and improve outcomes. For example, the UKPDS [19, 20], STENO-2 [21], and ADVANCE studies [22-24] all demonstrated that tight control of blood glucose level, blood pressure (and lipids in STENO-2) significantly reduced incidence and progression of diabetic kidney disease. In people with type 2 diabetes, inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system using an ACE inhibitor or an ARB decreased the progression from normoalbuminuria to microalbuminuria [25], reduced the progression from micro albuminuria to macroalbuminuria [26], and slowed the development of ESRD [27]. Thus the use of an ACE inhibitor or ARB is now standard therapy for patients with diabetic nephropathy as well as glucose, lipid and blood pressure control. Effective management using evidence-based therapies is the fourth step in tackling diabetic kidney disease.

The fifth step is development of new therapies. Many new agents are now in clinical trials to reduce renal damage and fibrosis, including blockade of formation of advanced glycation endproducts and other signalling pathways. Other novel agents may potentially prove to be effective in large randomised double-blind clinical trials [28].

How can we Act Now?

The steps to be taken are clear: campaigns aimed at (1) prevention of type 2 diabetes; (2) screening for early diabetic kidney disease; (3) increasing patient awareness of kidney disease; (4) using medications of proven strategy and finally (5) researching and trialling of new therapies. The ultimate challenge is to get action from primary health care to all higher levels; from the individual patient, to those at risk, in various health jurisdictions, in all countries despite varying economic circumstances and priorities. The problem is a global one and yet requires action at a

local level; prevention screening and treatment strategies; education, including increasing awareness both in diabetic patients and those at risk of developing diabetes; and health priorities and governments. Basic research and clinical trials searching for a new understanding and therapies must be supported.

The United Nations, as noted earlier, recognised the importance of diabetes in 2006 by establishing a World Diabetes Day. Both the ISN and the International Diabetes Federation are working closely with WHO to provide increasing understanding of the challenge that diabetic kidney disease poses to world health and health care budgets. However, World Kidney Day also provides a focus for other international agencies, government ministries of health, non-government organisation, foundations and academic institutions to come together with national kidney foundations to be involved in the effort to prevent and manage diabetic kidney disease.

The ISN through its COMGAN Research and Prevention Committee has developed a web-based program, the KHDC (for detection and management of chronic kidney disease, hypertension, diabetes and cardiovascular disease in developing countries (http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/pdf/ed_051027_2x1.pdf) as a global template involving a detection management and data assessment program which has so far screened some 42,000 people in 25 developing countries and the data are being stored and analyzed at the Kidney Disease Data Center at the committee headquarters at the Mario Negri Institute in Bergamo, Italy. This program can be tailored to any individual country's needs and resources. The IFKF also has a program initiated by the National Kidney Foundation in the USA called the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) which is a screening program for people at high risk of kidney disease. KEEP has now been implemented in many countries and will again screen and manage patients with diabetic kidney disease.

The focus on diabetic kidney disease for World Kidney Day 2010 brings awareness of the magnitude of the problem and ramifications for global health for people with diabetes and kidney disease. It is therefore time to act and act urgently. It is time for strategies that prevent diabetes and its sequelae. It is time for programs for health care workers to diagnose and treat people with diabetic kidney disease. It is time for governments to pass legislation to enable the diabetes pandemic to be controlled. After all, diabetic kidney disease, like the epidemics of infectious

diseases that have long dominated public health agendas, is potentially preventable. Indeed, March 11, 2010 is time to act on diabetic kidney disease and to sustain that action long after World Kidney Day.

• ISN/IFKF 2010 World Kidney Day Steering Committee: William G Couser, MD, Miguel Riella MD, Co-chairpersons. Georgi Abraham MD, Paul Beerkens, John Feehally MD, Guillermo Garcia-Garcia MD, Dan Larson, Philip KT Li MD, Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD

REFERENCES

1. International Diabetes Federation and International Society of Nephrology, Diabetes and kidney disease : time to act. 2003: Brussels.
2. Zimmet, P., K. Alberti, and J. Shaw, Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414: p. 782-7.
3. King, H., R. Aubert, and W. Herman, Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998. 21: p. 1414–31.
4. Yoon, K., et al., Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*, 2006. 368: p. 1681-8.
5. Sicree, R., J. Shaw, and P. Zimmet, Diabetes and impaired glucose tolerance. , in *Diabetes Atlas*, 3rd edition, D. Gan, Editor. 2006, International Diabetes Federation: Brussels. p. 15-109.
6. Reutens, AT., L. Prentice, and R. Atkins, The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease., in *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, 2nd Edition, J. Ekoé, et al., Editors. 2008, John Wiley & Sons Ltd: Chichester. p. 499-518.
7. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. International comparisons, in 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2007, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. : Bethesda. p. 239-54.
8. Appendix II, in ANZDATA Registry Report 2008, S. McDonald, L. Excell, and B. Livingston, Editors. 2008, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry: Adelaide. p. 1-97.
9. Yamagata, K., et al., Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol*, 2008. 12: p. 1-8.
10. Lysaght, M., Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13: p. S37-40.
11. Adler, A., et al., Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003. 63: p. 225-32.
12. Retnakaran, R., et al., Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1832-9.
13. Parving, H., et al., Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006. 69(11): p. 2057-63.
14. Ninomiya, T., et al., Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(8): p. 1813-21.
15. Dunstan, D., et al., The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*, 2002. 25(5): p. 829-34.
16. White, S., et al., Limited knowledge of kidney disease in a survey of AusDiab study participants. *Med J Aust*, 2008. 188(4): p. 204-8.
17. Whaley-Connell, A., et al., Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(4 Suppl 4): p. S11-21.

18. Thomas, M., G. Viberti, and P. Groop, Screening for chronic kidney disease in patients with diabetes: are we missing the point? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. 4(1): p. 2-3.
19. Holman, R., et al., 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 359(15): p. 1577-89.
20. Bilous, R., Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med*, 2008. 25(Suppl 2): p. 25-9.
21. Gaede, P., et al., Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* , 2008. 358(6): p. 580-91.
22. Patel, A., et al., Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 370: p. 829-40.
23. Group), A.C., et al., Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. 358: p. 2560-72.
24. Zoungas, S., et al., The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care*, 2009. Aug 3. [Epub ahead of print].
25. Ruggenenti, P., et al., Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 2004. 351(19): p. 1941-51.
26. Parving, H., et al., The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001. 345(12): p. 870-8.
27. Lewis, E., et al., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med*, 2001. 345: p. 851-60.
28. Burney, B., R. Kalaitzidis, and G. Bakris, Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009. 18(2): p. 107-11.

The authors would like to acknowledge Dr. Anne Reutens contributions to the manuscript.

INCREASED SEMI-ALLOGENEIC SKIN GRAFT SURVIVAL AFTER FTY720 TREATMENT

AUMENTO DA SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO DE PELE SEMI-ALOGÊNICO APÓS TRATAMENTO COM FTY720

Priscilla Carnavale Gomes Ferreira¹, Léa Bueno Lucas da Silva¹, Patrícia Viana Bonini Palma²,
Patrícia Maluf Cury³, Valquiria Bueno⁴

ABSTRACT

FTY720 is a new compound which increases allograft survival in animal models through not fully elucidated mechanisms. **Purpose:** We investigated the effects of the FTY720 administration in semi-allogeneic skin graft survival in an animal model and its associated mechanisms. **Methods:** Both transplanted, Non-treated (Tx) and Treated (Tx+FTY720) groups were daily observed to determine the semi-allogeneic skin graft survival. In another set of experiments both groups were assessed in different time points for lymphocyte numbers and activation markers in blood and spleen. In a third experiment, mice recipients that accepted skin semi-allogeneic graft had spleen, blood, or axillary lymph node cells harvested and adoptively transferred to naïve C57BL/6 mice followed after 24 hours by a F1 skin semi-allogeneic graft transplantation. **Results:** Skin semi-allogeneic graft survival increased significantly in Treated Group (21.3±10.1 days) when compared to the Non-treated Group (12.9±0.4 days) ($p=0.002$). Five days after transplantation, Treated Group presented significantly lower amount of lymphocyte in spleen and blood ($44.7\pm11.6\times10^6$ and $38.2\pm14.8\%$) than Non-treated mice ($77.5\pm19.5\times10^6$ and $70.0\pm12.3\%$), respectively ($p<0.005$). MHC II expression in splenocytes was $26.3\pm5.6\%$ in Treated, and $28.0\pm11.0\%$ in Non-treated Group ($p=0.3$) whereas such marker presented a significant lower expression in blood: $5.6\pm4.1\%$ versus $28.9\pm8.0\%$ ($p<0.005$), respectively. Graft infiltrating cells were significantly higher in Non-treated than in Treated mice ($p<0.005$). Adoptive transfer caused no improvement in skin semi-allogeneic graft survival. **Conclusion:** The FTY720 treatment successfully improved mice skin semi-allogeneic graft survival, impairing antigen presentation and reducing graft cell infiltration. Functional tolerance after FTY720 administration was not observed.

Keywords: Immunosuppression, Leukocytes, Transplantation Immunology, Flow Cytometry

Instituições:

¹ FAMERP São José do Rio Preto Medical School, Department of Molecular Biology – São José do Rio Preto / SP – Brazil

² FMUSPRP São Paulo University - School of Medicine Ribeirão Preto, Flow Cytometry Department – Ribeirão Preto / SP – Brazil

³ FAMERP São José do Rio Preto Medical School, Department of Pathology – São José do Rio Preto / SP – Brazil

⁴ UNIFESP Federal University of São Paulo, Department of Medicine – São Paulo – Brazil

Correspondência:

Valquiria Bueno

Rua Botucatu, 862 – 4º andar – São Paulo / SP – CEP: 04023-900 – Brazil

Phone: (11) 5576 4529

E-mail: valquiria@nefro.epm.br

Recebido em: 04.12.2008

Aceito em: 05.01.2009

INTRODUCTION

The major goal in transplantation is to develop clinically applicable protocols to induce alloantigen-specific tolerance which could be associated to the immunosuppressive drugs.

FTY720 is a synthetic compound analog to Isaria sinclairii extract successfully used in experimental autoimmune diseases, tumor growth and metastasis, transplantation and ischemia-reperfusion injury.¹⁻⁶ Moreover, FTY720 long-term administration (21 days) in mice has not been associated to toxic effects.^{7,8}

FTY720 shares the same receptor of sphingosine-1 phosphate (S1P) that regulates several biological functions of many cell types from proliferation and survival to migration and secretion.⁹⁻¹¹

The S1P receptors S1P₁ and S1P₄ are expressed in T cells, B cells, and thymocytes at late developmental stages. S1P binding to S1P₁ causes the regulation of lymphocyte trafficking and distribution in lymphoid tissues.¹² The FTY720 binding to S1P receptors causes changing in the lymphocyte trafficking, redirecting these cells to the lymph nodes (LN) and Peyer's patches (PP), preventing their migration to inflammatory sites.¹³

In animal models of heart and skin transplantation, the FTY720 administration increased the allograft survival which was associated to decreased graft cell infiltration.^{14, 15}

Further to the potential to avoid acute rejection by affecting the migration of leukocytes to the allograft (inflammatory site), FTY720 has another features that makes itself a strong candidate to prevent immune-mediated situations. In animal models, therapeutic doses of FTY720 do not impair the T cell activation, proliferation and immunological memory, suggesting that the drug may protect organ grafts without inducing generalized immunosuppression. Furthermore, FTY720 at higher than 5 mg doses has been shown to be well tolerated in renal transplant recipients, and does not appear to be associated to nephrotoxicity and side effects on the central nervous system and blood lipids induced by classical immunosuppressants. FTY720 was generally well tolerated along the 12-month study. Initial experience with FTY720 in phase I and previous phase II studies have shown the agent to be efficacious and well tolerated in renal transplant patients.¹⁶ Another study found that FTY720 associated to FK506 in a murine skin allograft model caused fewer changes in kidney structure, and blood glucose levels were lower than in the FK506 monotherapy.¹⁷ These evidences suggest a potential successful application of long-term FTY720 therapy in organ transplants survival.

It has been suggested that S1P and FTY20 can also act on T-regulatory cell. The profile of the S1P-receptor expression is similar for CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets and for CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells.^{18, 19} *In vitro* concentrations of S1P between 10 and 100 nM protected T cells from apoptosis by inhibiting caspases and supported the effective function of both cytotoxic T lymphocytes and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by the increased generation of IL-10 and expression of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4.²⁰ Moreover, it has been shown that mice treated along 3 days (0.1-1.0mg/kg/day) with FTY720 presented an increasing population of CD4⁺CD25⁺ T cells both in blood and spleen.²¹

Considering our previous findings showing that FTY720 administration as a monotherapy or associated to CsA for 21 days improved the skin allograft survival in a fully mismatched mice strain combination²², and that FTY720 is associated to the redirection of lymphocytes from blood to secondary lymphoid organs, thereby preventing their migration to the inflammatory site, it was our purpose to investigate whether FTY720 could cause any additional increase in skin graft survival when using semi-allogeneic mice strain combination. Also, we assessed the possible associated mechanisms and the development of functional tolerance.

METHODS

Animals

Eight to 10-week-old male F1 (C57BL/6 x BALB/c, donor) and C57BL/6 (H-2^b, recipient) mice were used (bred in a local colony) for the skin transplantation model. They received a standard mice diet and water *ad libitum*. Animals were cared for in accordance to the Principles of the Laboratory Animal Care (NIH publication No 86-23, reviewed in 1985) and regulations of the Brazilian Committee on Animal Experimentation (COBEA).

FTY720 (Novartis, Basel, Switzerland, 1mg/kg/day diluted in sterile distilled water) was administered daily by gavage starting 3 days before the skin semi-allogeneic graft transplantation and along a 21 day period (skin survival group).

Skin grafting

Donors and recipients were anesthetized with an intraperitoneal injection of Xylazine (Agribands, Brazil) and Ketamine (Vetbrands, Brazil) diluted in 10 mL of sterile PBS (phosphate buffered saline solution-OXOID LTD Hampshire England). The skin tail of the F1 donor mice was removed, placed in cold saline, segmented in 1x1 cm² pieces and used to replace the previously removed back skin from the C57BL/6 recipient mice. The skin graft was fixed with 4-0 sutures at each corner, and animals were kept in individual cages for daily observation. In a set of experiments, all mice were daily observed in order to establish the rejection time (<90% of skin necrosis).

Time point evaluation

In another set of experiments, mice were used 5 days after transplantation (Treated and Non-treated Groups) for immunology assessment, taking into account that the immune response peak is believed to occur 5 days after transplantation in allograft experimental models.²³ Also, in other two groups (FTY720 Controls 1 and 2) C57BL/6 mice were not submitted to skin semi-allogeneic graft transplantation, but they received daily FTY720 along 9 or 21 days, followed by assessment in order to investigate the changing caused by the drug in the absence of semi-allogeneic stimuli. Still, there was a Control Group, with non-transplanted and non-treated mice assessed at the same time of the Non-treated and Treated Groups (5 days after skin semi-allogeneic graft transplantation.)

In the previously determined periods after the skin transplantation, mice were anesthetized as described before and placed on a temperature controlled surgical table (Braile Biomédica, Brazil) to perform the blood collection, spleen and ALN harvest. Blood samples were used for a smear test, whereas spleen and ALN cell numbers were determined. Blood and spleen cells were also phenotyped using flow cytometry.

Adoptive transfer

We assessed if the FTY720 administration was associated to the development of a functional regulatory cell population. To address such hypothesis in a separate experiment, we harvested cells from blood, spleen or axillary lymph nodes (ALN) of C57BL/6 recipient mice treated along a 14 day period with FTY720, transplanted with F1 donor mice skin and which did not rejected the graft up to the 10th post transplant day. Harvested cells (5x10⁶ splenocytes, 0.5 mL of blood, or 1x10⁶ cells from ALN) were adoptively transferred to the naïve C57BL/6 mice through the penile vein, and 24 hours later, F1 skin semi-allogeneic graft transplant was performed in C57BL/6 animals.

Blood smear test

A drop of blood (10µL) collected from the vena cava was deposited on a histological blade, and using the extender blade, the material was pressed in a 45° at constant speed dragging the drop of blood up to the end of the blade. Next, the material was covered by a glass slide. For the cellular staining the Panotico kit was used (Laborclin, Parana, Brazil) and the leucocytes were identified and counted using a microscope.

Lymphocyte counting

Upon the examination of the amount of cells in the spleen and ALN, single cell suspensions were prepared by pressing these tissues through a 400 μ m sterile nylon mesh. Single cell suspension from spleen was submitted to 1 minute washing of distilled water aiming to cause hemolysis. Cells from spleen and ALN were counted into a Neubauer chamber with the aid of a microscope.

Flow cytometry

1×10^6 cells single cell suspension from spleen and blood were incubated with rat anti-mouse (BD Biosciences Pharmingen) CD54 PE (ICAM-1) or I-A^b PE (MHC class II) for surface marker staining. Cells from spleen were submitted to FACS buffer washing (PBS/2% FCS), whereas blood cells were submitted to FACS lysine solution and washed with FACS buffer. Both spleen and blood cells were evaluated in FACScalibur Flow Cytometer (BD Biosciences) using Cell Sorter software. Cell populations were classified as to the size (forward scatter) and complexity (side scatter) with a gate set in the lymphocyte population. At least 10000 cells were assessed.

Histology

Skin sections were stained with Hematoxylin and Eosin (H&E). Possible structure changes and cell infiltration were evaluated by a pathologist blinded to treatment arm. The infiltration score was defined as 0 (absence), 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (intense).

Statistical analysis

Data are shown as mean $\pm$ standard deviation. The Kaplan-Meier analysis was used to assess the skin semi-allogeneic graft survival. The analysis of variance (ANOVA) followed by the Tukey post-test were performed to assess other parameters, except for cell infiltration in transplanted skin, where the Mood Median Test was used. The level of statistical significance was defined as p-value <0.05.

RESULTS

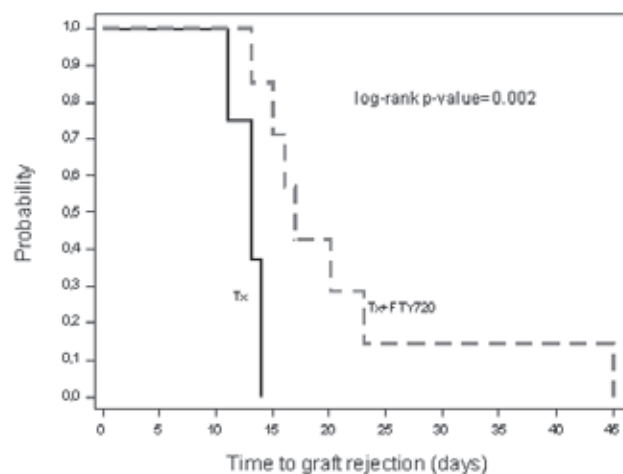
Increased skin semi-allogeneic survival

Figure 1 shows that FTY720 administered along 21 days in the Tx+FTY720 Group was associated to a significant increase ($p=0.002$) in skin semi-allogeneic graft survival when compared to the Tx Group. One of the Tx+FTY720 recipients rejected the transplanted skin 45 days after the transplant. Also, the FTY720 therapy delayed the first rejection signs, as shown in the macroscopic view of the transplanted skin in Figure 2.

Assessment of the amount of cells in the Axillary Lymph Nodes (ALN), Spleen and Blood of C57BL/6 recipients mice

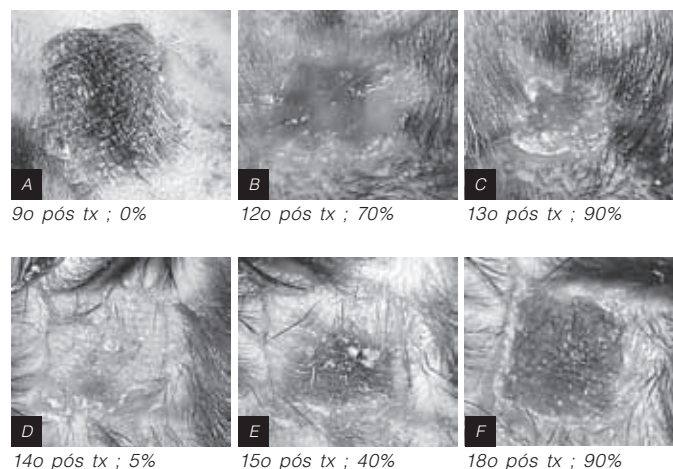
It is commonly accepted that FTY720 promotes an increase in the allograft survival mainly by changing the migration and homing of lymphocytes via sphingosine 1-phosphate receptors and causing lymphopenia. The investigation of the amount of cells in different sites showed that there was a decrease of ALN in lymphocytes in all groups when compared to the Control Group. There was no difference in the amount of lymphocytes of ALN when comparing the Tx and Tx+FTY720 Groups. However, FTY720

Figure 1. F1 (C57BL/6 x BALB/c) skin allograft survival in C57BL/6 recipient in absence of treatment (Tx) and treated with FTY720 (Tx+FTY720).



	Groups	
	Tx	Tx+FTY720
MST $\pm$ SD	12.9 $\pm$ 0.4 (n=8)	21.3 $\pm$ 10.1 (n=7)

Figure 2. Allograft rejection process in different time points (days) after skin allograft transplantation in one representative mice of each group. [A-C] Tx and [D-F] Tx+FTY720 groups showing the percentage of skin necrosis.



administered for 9 or 21 days in the absence of skin transplantation caused a significant decrease in the amount of lymphocytes of ALN compared to the transplanted groups ($p=0.007$). The skin transplantation increased the amount of lymphocytes in the spleen, and the administration of FTY720 in the presence or absence of semi-allogeneic graft caused a significant decrease in that amount ($p<0.005$). The treated Group presented a significant decrease of lymphocytes in the blood compared to the Non-treated Group ($p<0.005$). However, the lowest percentage of lymphocytes was noted after 21 days in treated and non-transplanted mice (FTY720 Control Group 2). On the other hand, there was a significant increase of neutrophils in the blood of mice treated with FTY720 ($p<0.005$). These data are summarized on Table 1.

Table 1. Leukocyte numbers observed in different compartments (ALN, spleen and blood) of C57BL/6 recipient mice and at different time points.

Groups	ALN	Spleen	Blood	
	Lymphocyte (x106)	Lymphocyte (x106)	Lymphocyte (%)	Neutrophil (%)
Control	4.2±1.0 ^a	28.5±3.2 ^a	62.2±11.1 ^{bc}	34.2±10.2 ^a
Tx	2.5±0.9 ^c	77.5±19.5 ^b	70.0±12.3 ^c	27.3±12.0 ^a
Tx+FTY720	2.4±0.5 ^c	44.7±11.6 ^a	38.2±14.8 ^{ab}	55.8±14.4 ^b
FTY720 (1)	1.1±0.3 ^b	48.6±3.6 ^a	49.6±4.6 ^b	56.2±11.3 ^b
FTY720 (2)	0.8±0.1 ^b	44.0±14.7 ^a	25.2±6.6 ^a	68.8±7.7 ^b
p-value	^{abc} p=0.007	^{ab} p<0.005	^{abc} p<0.005	^{ab} p<0.005

Control group – non-transplanted and non-treated mice evaluated 5 days after skin semiallogeneic graft transplantation.

Non-treated group (Tx) – transplanted and non-treated mice evaluated 5 days after skin semi-allogeneic graft transplantation.

Treated group (Tx+FTY720) – transplanted mice and treated during 9 days with FTY720 and evaluated 5 days after skin semi-allogeneic graft transplantation.

FTY720 Control group (1) – non-transplanted mice treated during 9 days with FTY720 followed by evaluation.

FTY720 Control group (2) – non-transplanted mice treated during 21 days with FTY720 followed by evaluation.

Lymphocytes in ALN and spleen are expressed in x106 numbers. Lymphocyte and neutrophil numbers in blood are expressed in percentage.

Table 2. MHC class II and ICAM-1 cell expression in spleen and blood, in C57BL/6 recipient mice at different time points.

Groups	Spleen		Blood	
	MHC II (%)	ICAM-1 (%)	MHC II (%)	ICAM-1 (%)
Control	21.6±6.8	58.6±11.4	31.2±8.7 ^a	86.4±3.9 ^a
Tx	28.0±11.0	52.5±9.6	28.9±8.0 ^a	56.9±22.2 ^{ab}
Tx+FTY720	26.3±5.6	54.1±5.7	5.6±4.1 ^c	50.6±28.7 ^b
FTY720 (1)	33.3±8.6	51.3±14.3	18.3±4.2 ^b	45.8±10.6 ^b
FTY720 (2)	30.2±9.5	46.4±12.8	16.9±3.0 ^b	33.1±4.7 ^b
p-value	p=0.3	p=0.52	^{abc} p<0.005	^{ab} p<0.005

Control group – non-transplanted and non-treated mice evaluated 5 days after skin semiallogeneic graft transplantation.

Non-treated group (Tx) – transplanted and non-treated mice evaluated 5 days after skin semi-allogeneic graft transplantation.

Treated group (Tx+FTY720) – transplanted mice and treated during 9 days with FTY720 and evaluated 5 days after skin semi-allogeneic graft transplantation.

FTY720 control group (1) – non-transplanted mice and treated during 9 days with FTY720 followed by evaluation.

FTY720 control group (2) – non-transplanted mice and treated during 21 days with FTY720 followed by evaluation.

MHC class II and ICAM-1 numbers are expressed in percentage.

Assessment of MHC class II and ICAM-1 cell expression in the Spleen and Blood of C57BL/6 recipient mice

Skin semi-allogeneic transplantation both in Treated and Non-treated Groups was associated to an increase in the MHC II molecules of splenocytes when compared to the Control Group (with no statistical significance). Upon the comparison of the Treated and Non-treated Groups to each other, the FTY720 treatment caused a slight but yet non-significant decrease in the expression of such molecule. Interestingly, FTY720 administered in non-transplanted animals caused an increase in the expression of MHC II in splenocytes (p=0.3). In the blood, FTY720 caused a significant decrease in the MHC II expression mainly among the Treated Group when comparing the Control and Non-treated Groups (p<0.005). The ICAM-1 expression had a significant decrease in the three groups treated with FTY720 (Tx+FTY720 and FTY720 Control Groups 1 e 2), in the blood compared to the Control and Non-treated Groups (p<0.005) (Table 2).

Reduced skin semi-allogeneic graft cell infiltration

Figures 3 and 4 show that leukocyte infiltration was significantly higher in Non-treated Group compared to the Treated Group (p<0.005).

Evaluation of Adoptive Transfer

Taking into account the results of the skin semi-allogeneic graft survival, amount of lymphocytes, cell phenotype, and graft infiltrating cells from FTY720 treated mice, we assessed whether the FTY720 could induce the development of regulatory or suppressor cells. C57BL/6 recipients with no signs of rejection of the F1 donor skin up to the 10th day had their blood (0.5mL), spleen (5x10⁶ cells) or ALN (1x10⁶) cells adoptively transferred (AT Group) to C57BL/6 naïve mice, who received 24 hours later the transplant of the F1 donor skin. Skin rejection in C57BL/6 adoptively transferred (blood, spleen, or ALN) mice was not statistically

Figure 3. Leukocyte infiltration score (LIS) observed five days after F1 (C57BL/6 x BALB/c) skin allograft transplantation to C57BL/6 mice. Tx versus Tx+FTY720 $p<0.005$

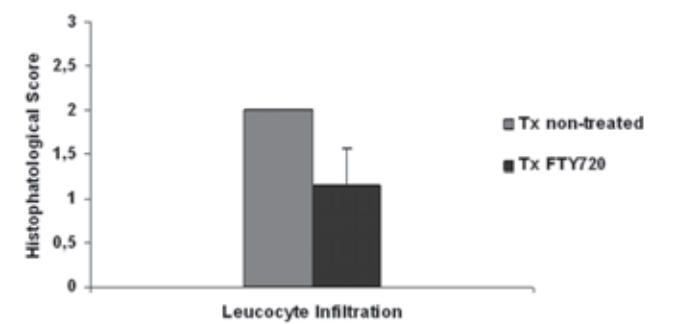
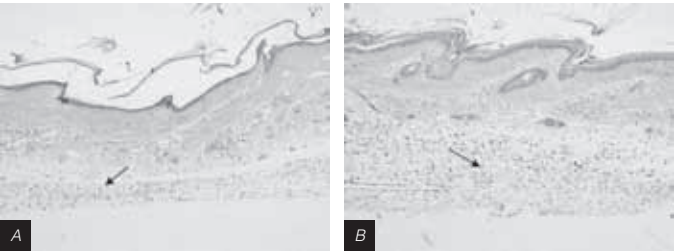


Figure 4. Histology of skin allograft transplantation, H&E stain. A. One representative mice from Tx+FTY720 Group; B. One representative mice from Tx Group, both evaluated 5 days after transplantation. Arrow: leukocyte infiltration. Leukocyte infiltration score (LIS): 0 – absence; 1 – mild; 2 – moderate; 3 – intense.



different from transplanted and non-adoptively transferred animals (Tx+FTY720 and Tx Groups), but there was a slight increase in the semi-allogeneic graft survival of mice receiving ALN adoptively transferred cells ($p=0.12$) (Figure 5). It has to be emphasized that the adoptively transferred cells were not associated to the accelerated rejection of the skin semi-allogeneic graft.

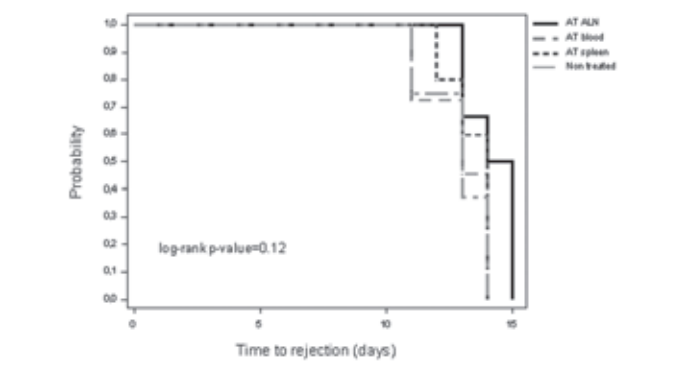
DISCUSSION

Allotransplantation stimulates cells from the immune system in promoting the proliferation, in changing the expression of the markers to the membrane activation, in inducing the secretion of growth factors, and migration to the graft site.^{24,25} In agreement with these findings, it was observed in our model the increase in the amount of lymphocyte both in spleen and blood 5 days after the skin semi-allogeneic graft transplantation. It was also found a higher MHC II molecule expression in splenocytes and the skin histology showed infiltration of leukocytes. The mean skin survival time was 12.9 days.

FTY720 is a new synthetic compound that interacting with S1P (sphingosine 1-phosphate) is immunosuppressive in several T-cell-dependent assays.²⁶ Although the effects of the FTY720 in the S1P regulation of the lymphocyte traffic that accounts for its highly selective and relatively safe immunosuppressive profile, this is not yet fully elucidated.

We have shown previously that FTY720 increases mice skin allograft survival in a fully mismatched strain combination (BALB/c – C57BL/6).²² In the present study, the FTY720 potential in preventing

Figure 5. Skin allograft survival in C57BL/6 recipient mice non-treated or adoptively transferred (AT) with spleen cells (5x10⁶), blood (0.5ml), or axillary lymph node cells (1x10⁶).



MST±SD (days)	Groups				p-value
	Tx non-treated	AT (blood)	AT (spleen)	AT(ALN)	
	12.9±0.4 (n=8)	13.1±1.2 (n=8)	13.4±0.9 (n=5)	14.2±0.2 (n=6)	0.12

rejection was assessed using a semi-allogeneic strain combination (F1 – C57BL/6 x BALB/c) as donors and C57BL/6 mice (H-2^b) as recipients. FTY720 (1mg/kg/day) administered along 21 days promoted a significant increase in the skin semi-allogeneic graft survival (21.3±10.1 days on Treated Group versus 12.9±0.4 on Non-treated mice).

FTY720 administration was associated to a lower amount of lymphocyte both in spleen and blood, but not in ALN, when mice were assessed five days after the skin allograft transplantation (after a nine days administration of FTY720). Morris et al. showed that FTY720 daily administered to C57BL/6 mice caused a sustained decrease in the lymphocytes of blood and spleen, whereas the accumulation of these cells in ALN was transient.²⁷ Furthermore, Chiba et al. observed that in a murine model of skin transplantation with a single oral FTY720 administration, the amount of peripheral lymph nodes (PLN) lymphocytes reached its highest peak 12h after the FTY720 administration and thus returned to the controlling level around 24 hours.¹³ In a specific tolerogenic treatment (α CD2 plus α CD3, DST plus α CD40L), it was observed that 10, 20, and 30 days after heart transplantation there is an increase in total mononuclear cells in the lymph nodes (LN) from tolerant mice, whereas a decrease of these cells was observed in rejecting mice in LN.²⁸ These findings are in agreement with ours, and suggest that FTY720 could be associated to the development of tolerance. Yet, in contrast to the altered distribution of lymphocytes in FTY720-treated rats, L-selectin-deficient mice were reported to show 70% to 90% reduction in the amount of PLN lymphocytes and 30% to 55% increase in spleen cellularity. Accordingly, if most of the circulating mature lymphocytes rapidly are sequestered in PLN, mesenteric LN, and PP the systemic immune responses would be markedly suppressed. Based on these aspects, the sequestration of circulating mature lymphocytes is presumably a major mechanism of the immunosuppressive activity of FTY720.¹³ However, more experiments need to be conducted in order to better elucidate this aspect of the FTY720 mechanism of action.

Mice treated with FTY720 along 9 days but not submitted to the skin transplantation (FTY720 Control Group 1) also presented a decrease

in lymphocytes from the spleen and blood. Moreover, a very important decrease in lymphocytes was observed in the blood of non-transplanted mice treated with FTY720 for 21 days (FTY720 Control Group 2) confirming the drug's most common effect (lymphopenia). However, the absence of skin transplantation was associated to a significant decrease in the lymphocytes from ALN both at 9 and 21 days of the FTY720 treatment. This result suggests that the drug affected in a different way non-activated and activated cells from the graft draining site (ALN). In agreement, Hofmann et al.²⁹ showed that FTY720 has different effects in naïve, effector and memory cells.

The MHC II expression is associated to the antigen presentation³⁰, and in the absence of treatment it was observed an increase of this molecule in splenocytes but not in blood 5 days after the skin semi-allogeneic graft transplantation, compared to the Control Group. In transplanted mice, the treatment with FTY720 caused a slight decrease in the MHC II expression in splenocytes, whereas the decrease was very dramatic in the blood lymphocytes, suggesting that FTY720 also acts through the impairment of the alloantigen presentation. In non-transplanted mice, FTY720 caused an increase in the MHC II of splenocytes, whereas a significant decrease of such molecule was observed in blood.

The ICAM-1 expression has been associated to the cell activation and migration.³¹ In our experiments, it was observed a similar pattern of the ICAM-1 expression in splenocytes upon the comparison of groups 5 days after transplantation. However, it was observed a significant decrease of ICAM-1 expression in blood 5 days after transplantation both in Non-treated and Treated Groups, suggesting a migration of lymphocytes from blood to other sites. A more dramatic decrease of ICAM-1 in blood was observed in mice non-submitted to the transplantation and treated with FTY720 for 21 days (FTY720 Control 2) in agreement with our findings of highly decreased amount of lymphocyte in blood of those mice. It has been already described that FTY720 causes lymphopenia by changing the lymphocyte migration to peripheral lymphoid organs.³² As to the possible populations expressing this markers, Chiba et al observed that no clear changes were caused in the amount of the red blood cells, thymocytes (CD41, CD81 or CD41CD81 subpopulation) or bone marrow cells 12 h after administration of FTY720 in rats with skin allograft transplantation. So, the authors suggested that changes in the lymphocyte distribution induced by FTY720 appears to be specific in mature lymphocytes, but there is lack of selectivity for T cells, B cells, or T cell subsets.¹³

The landmark for acute rejection is the development of inflammatory process in the graft³³, which is mediated by the increased traffic of leukocytes associated to the immune cells proliferation.³⁴ In our model, it was observed a graft cell infiltration either in Non-treated

and in FTY720 Treated mice. However, 5 days after transplantation, the leukocyte infiltration score in skin semi-allogeneic graft was significantly lower in mice treated with FTY720. Our results are in agreement with data from Yanagawa et al.¹⁴ showing that FTY720 caused a significant decrease in the semi-allogeneic graft cell infiltration in a rat model. Wang et al.¹⁹ also showed that FTY720 was associated to less mononuclear infiltrating cell in experimental cardiac allograft. Using monoclonal antibodies to induce tolerance, Ochando et al.²⁸ found that tolerant mice presented a decrease in the amount of mononuclear cells infiltrated in the graft when compared to rejecting animals. Moreover, in tolerant mice there were an increased amount of CD4⁺CD25⁺ cells in grafts.

The major goal in transplantation is to develop clinically applicable protocols to induce alloantigen-specific tolerance which could be associated to the immunosuppressive drugs. Sawicka et al. showed that FTY720 administration caused an increase in the CD4⁺CD25⁺ T cells in blood and spleen, and the adoptive transfer from these cells to the naïve mice caused their accumulation in blood and spleen, but not in the lymph nodes. Moreover, those cells inhibited the infiltration of eosinophils and lymphocytes when transferred into OVA-sensitized C57BL/6 mice 24 hours before the allergen second exposure.¹⁹ In order to evaluate whether the FTY720 administration caused the development of functional tolerance, we adoptively transferred cells from non-rejecting C57BL/6 recipients (transplanted with F1 skin and treated for 14 days with FTY720) to naïve C57BL/6 mice. Twenty-four hours later, the F1 skin was transplanted in adoptively transferred C57BL/6 mice and the skin semi-allogeneic graft survival determination was followed. It was not observed a significant increase in the semi-allogeneic graft survival due to AT cells in blood, spleen or ALN. However, ALN transferred cells caused a slight increase in the skin semi-allogeneic graft survival. Ochando et al.²⁸ observed that CD4⁺CD25⁺ T cells in LN and graft of tolerant mice (treated with α CD2 plus α CD3, DST plus α CD40L) increased from day 10, attaining very high levels 100 days after transplantation. In our model, cells from non-rejecting mice were adoptively transferred to naïve mice 10 days after transplantation without causing increased graft survival. It can be discussed that at this point, the development of the regulatory T cells in our model was not enough to transfer operational tolerance.

CONCLUSION

FTY720 has different effects on naïve and effector cells, and in a model using semi-allogeneic mice strain combination this drug significantly increased the skin graft survival mainly through lymphopenia, impairment of antigen presentation and decrease in the graft infiltrating cells. It was not possible to show the development of functional tolerance in this model.

RESUMO

FTY720 é um novo composto que aumenta sobrevida de aloenxertos através de mecanismos ainda pouco elucidados. **Objetivo:** Investigar o efeito da administração de FTY720 na sobrevida do enxerto de pele semi-alogênico em modelo animal e seus mecanismos associados. **Métodos:** Ambos os grupos transplantados, Não-tratados (Tx) e Tratados (Tx+FTY720) foram avaliados diariamente para determinar a sobrevida do enxerto. Os grupos foram ainda avaliados em diferentes momentos quanto à contagem linfocitária e ativação de marcadores celulares no sangue e baço. Em experimento paralelo, camundongos que aceitaram o enxerto semi-alogênico tiveram as células do baço, sangue ou linfonodos axilares coletados e transferidos para camundongos C57BL/6 naïve, que receberam enxerto semi-alogênico de F1 24 horas pós-transferência celular. **Resultados:** A sobrevida do enxerto semi-alogênico aumentou significativamente no Grupo Tx+FTY720 (21.3±10.1 dias), quando comparado ao Tx (12.9±0.4 dias) (p=0.002). Cinco dias pós-transplante, o Grupo Tratado apresentou diminuição significativa do número de linfócitos no baço e sangue (44.7±11.6x10⁶

e $38.2 \pm 14.8\%$) em relação aos camundongos Não-tratados ($77.5 \pm 19.5 \times 10^6$ e $70.0 \pm 12.3\%$) ($p < 0.005$). A expressão de MHC II nos esplenócitos foi de $26.3 \pm 5.6\%$ em Tx+FTY720 e $28.0 \pm 11.0\%$ em Tx ($p = 0.3$), enquanto no sangue, esse marcador apresentou significativa diminuição da expressão: $5.6 \pm 4.1\%$ contra $28.9 \pm 8.0\%$ ($p < 0.005$), respectivamente. A infiltração celular no enxerto semi-alogênico foi significativamente maior em Tx em relação ao Tx+FTY720 ($p < 0.005$). A transferência celular adotiva não causou aumento da sobrevida do enxerto semi-alogênico. **Conclusão:** O tratamento com FTY720 aumentou a sobrevida do enxerto de pele semi-alogênico, impedindo a apresentação de antígeno e reduzindo infiltração celular no enxerto. Não foi observada tolerância funcional após administração de FTY720.

Descritores: Imunossupressão, Leucócitos, Imunologia de Transplantes, Citometria de Fluxo

REFERENCES

- Maki T, Gottschalk R, Ogawa N, Monaco AP. Prevention and cure of autoimmune diabetes in no obese diabetic mice by continuous administration of FTY720. *Transplantation*. 2005;79:1051-5.
- Azuma H, Takahara S, Horie S, Muto S, Otsuki Y, Katsuoka Y. Induction of apoptosis in human bladder cancer cells in vitro and in vivo caused by FTY720 treatment. *J Urol*. 2003;169:2372-7.
- Schmid G, Guba M, Pappan A, Ischenko I, Bruckel M. FTY720 inhibits tumor growth and angiogenesis. *Transplant Proc*. 2005;37:110-1.
- Ueda H, Takahara S, Itoh S, Nomi H, Shibahara N, Katsuoka Y. Preoperative administration of FTY720 prolonged renal allograft survival. *Transpl Immunol*. 2005;14:1-8.
- Oliveira CM, Borra RC, Franco M, Schor N, Pestana JO, Bueno V. FTY720 impairs necrosis development after ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2004;36:854-6.
- Suleiman M, Cury PM, Pestana JO, Burdmann EA, Bueno V. FTY720 prevents renal T-cell infiltration after ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2005;37:373-4.
- Tawadrous MN, Mabuchi A, Zimmermann A, Wheatley AM. Effects of immunosuppressant FTY720 on renal and hepatic hemodynamics in the rat. *Transplantation*. 2002;74:602-10.
- Galvão VR, Ginoza M, Franco M, Burdmann EA, Bueno V. Prolonged administration of FTY720 does not cause renal toxicity in mice. *Transplant Proc*. 2005;37:112-3.
- Goetzl EJ, Rosen H. Regulation of immunity by lysosphingolipids and their G protein-coupled receptors. *J Clin Invest*. 2004;114:1531-7.
- Hla T. Signaling and biological actions of sphingosine 1-phosphate. *Pharmacol Res*. 2003;47:401-7.
- Anliker B, Chun J. Lysosphospholipid G protein-coupled receptors. *J Biol Chem*. 2004;279:20555-8.
- Goetzl EJ, Wang W, McGiffert C, Huang MC, Gräler MH. Sphingosine 1-Phosphate and its G protein-coupled receptors constitute a multifunctional immunoregulatory system. *J Cell Biochem*. 2004;92:1104-14.
- Chiba K, Yanagawa Y, Nasubuchi Y, Kataoka H, Kawaguchi T, Ohtsuki M. FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. 1.FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol*. 1998;160:5037-44.
- Yanagawa Y, Hoshino Y, Chiba K. The significance of timing of FTY720 administration on the immunosuppressive effect to prolong rat skin allograft survival. *Int J Immunopharmacol*. 2000;22:597-602.
- Wang MH, Milekhin V, Zhang H, Huang H.Z. FTY720, a new immunosuppressant, as rescue therapy in mouse cardiac transplantation. *Acta Pharmacol Sing*. 2003;24:847-52.
- Mulgaonkar S, Tedesco H, Oppenheimer F, Walker R, Kunzendorf U, Russ G et al. FTY720/cyclosporine regimens in de novo renal transplantation: a 1-year dose-finding study. *Am J Transplant*. 2006;6:1848-57.
- Lopes CT, Gallo AP, Palma PV, Cury PM, Bueno V. Skin allograft survival and analysis of renal parameters after FTY720 + tacrolimus treatment in mice. *Transplant Proc*. 2008;40:856-60.
- Graeler M, Goetzl EJ. Activation-regulated expression and chemotactic function of sphingosine 1-phosphate receptors in mouse splenic T cells. *FASEB*. 2002;16:1874-8.
- Wang W, Graeler MH, Goetzl EJ. Physiological sphingosine 1-phosphate requirement for optimal activity of mouse CD4+ regulatory T cells. *FASEB*. 2004;18:1043-5.
- Goetzl EJ, Kong Y, Mei B. Lysosphosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate protection of T cells from apoptosis in association with suppression of Bax. *J Immunol*. 1999;162:2049-56.
- Sawicka E, Dubois G, Jarai G, Edwards M, Thomas M, Nicholls A, et al. The sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720 differentially affects the sequestration of CD4+/CD25+ T-regulatory cells and enhances their functional activity. *J Immunol*. 2005;175:7973-80.
- Silva FR, Silva LBL, Cury PM, Burdmann EA, Bueno V. FTY720 in combination with cyclosporine – an analysis of skin allograft survival and renal function. *Int Immunopharmacol*. 2006;6: 1911-8.
- Gillot BJ, Jones ND, Hara M, Wood KJ. Visualization of the in vivo generation of donor antigen-specific effector CD8+ T cells during mouse cardiac allograft rejection: in vivo effector CD8+ T cell generation during allograft rejection. *Transplantation*. 2000;69:639-48.
- Manca F. Frequency and functional characterization of specific T-helper cells infiltrating rat kidney allografts during acute rejection. *Scand J Immunol*. 1987;25:255-64.
- Egawa H. Acute liver allograft rejection in the rat. An analysis of the immune response. *Transplantation*. 1995;59:97-102.
- Brinkmann V, Lynch K. FTY720: Targeting G-protein-coupled receptors for sphingosine 1-phosphate in transplantation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2002;14:569-75.
- Morris MA, Gibb DR, Picard F. Transient T cell accumulation in lymph nodes and sustained lymphopenia with mice treated with FTY720. *Eur J Immunol*. 2005;35:1-6.
- Ochando JC, Yopp AC, Yang Y, Garin A, Li Y, Boros P, et al. Lymph node occupancy is required for the peripheral development of alloantigen-specific Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2005;174:6993-7005.
- Hofmann M, Brinkmann V, Zerwes HG. FTY720 preferentially depletes naïve T cells from peripheral and lymphoid organs. *Int Immunopharmacol*. 2006;13-14:1902-10.
- Sedlakova K. FTY720 in corneal concordant xenotransplantation. *Transplantation*. 2005;79:297-303.
- Makgoba MW, Sanders ME, Luce GE, Gugel EA, Dustin M, Springer TA, et al. ICAM-1 is a ligand for LFA-1-dependent adhesion in B-, T-, and myeloid cells. *Nature*. 1998;331:86-91.
- Cyster JG. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:127-159.
- Renkonen R, Turunen JP, Rappoča J, Häyry P. Characterization of high endothelial-like properties of peritubular capillary endothelium during acute renal allograft rejection. *Am J Pathol*. 1990;137:643-51.
- Nemlander A, Soots A, von Willebrand E, Häyry P. Distribution of renal allograft responding leukocytes during rejection. *J Exp Med*. 1982;156:1087-100.

MICOFENOLATO DE MOFETIL VS MICOFENOLATO DE SÓDIO APÓS TRANSPLANTE SIMULTÂNEO DE PÂNCREAS-RIM (TSPR)

MYCOPHENOLATO MOFETIL vs MYCOPHENOLATE SODIUM AFTER SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION (SPKT)

Erika Bevilaqua Rangel¹, Cláudio Santiago Melaragno¹, João Roberto de Sá², Adriano Miziara Gonzalez³,
Marcelo Moura Linhares³, Alcides Salzedas³, José Osmar Medina-Pestana¹

RESUMO

Objetivos: Os sintomas gastrointestinais são freqüentes após o uso de derivados do ácido micofenólico. Os objetivos do trabalho foram relatar a incidência de diarreia aguda e descrever os fatores de risco associados a sua ocorrência após o transplante simultâneo de pâncreas-rim (TSPR). **Métodos:** Inclusão de 165 pacientes submetidos a TSPR no período de Dez/00 a Maio/07. Realizada regressão logística binária, de modo que a ocorrência de diarreia aguda foi a variável dependente; as variáveis independentes incluíram idade, sexo, raça, tempo de diabetes e diálise, modalidade de diálise, ocorrência de função retardada do enxerto renal e uso de Micofenolato de Mofetil (MMF) vs Micofenolato de Sódio (MPS). $P < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** As médias de idade, tempo de diálise e tempo de diabetes foram: $34,9 \pm 8,2$ anos, $27,3 \pm 18,3$ meses e $21,9 \pm 16,2$ anos. 63% dos pacientes usaram MMF, 36,4% usaram MPS e 0,6% usaram Azatioprina. A análise multivariada mostrou que o tempo de diabetes ($p = 0,049$, IC 95% 1,0-1,13) e uso de MMF ($p = 0,013$, IC 95% 0,2-0,82) foram os principais determinantes da diarreia aguda não-infecciosa após o TSPR. O MMF esteve associado à maior necessidade de redução da dose (79,2% vs 62,3%, $p = 0,024$) e a episódios mais severos de diarreia aguda associados à hipotensão ortostática (42,4% vs 15,1%, $p = 0,001$) do que o MPS, respectivamente. Não houve diferença entre o MMF e o MPS em relação à ocorrência de infecção por citomegalovírus (36,5% vs 32,8%, $p = 0,6$) e de rejeição aguda do enxerto renal após redução da dose (30,8% vs 26,7%, $p = 0,53$), respectivamente. **Conclusões:** A diarreia aguda após o TSPR está relacionada ao tempo de diabetes e ao uso de MMF. O uso preferencial de MPS está associado à menor necessidade de redução da dose e a episódios menos severos de diarreia aguda. No entanto, a ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal após redução da dose é similar entre o MMF e o MPS.

Descritores: Transplante de Pâncreas; Imunossupressão; Diarreia

INTRODUÇÃO

O transplante simultâneo de pâncreas-rim (TSPR) é um tratamento efetivo para pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente associado à insuficiência renal crônica.

A imunossupressão de escolha após o TSPR inclui a utilização de Tacrolimus e Micofenolato, além da indução com anticorpos depletos ou não-depletos de linfócitos.¹

A introdução de Micofenolato de Mofetil (MMF) ao esquema imunossupressor correlaciona-se tanto à redução da incidência de rejeição aguda no primeiro ano² quanto da nefropatia crônica do enxerto em 27% 3 após transplante renal.

O Micofenolato inibe a enzima inosina 5'-monofosfato desidrogenase, que é uma enzima chave para a via *de novo* da síntese das purinas, causando supressão seletiva dos linfócitos.

Apesar de altamente efetivo, o MMF está associado a adversos eventos gastrointestinais frequentes como diarreia aguda, além de leucopenia.⁴ Quando há redução ou descontinuação da dose do Micofenolato devido à ocorrência de sintomas gastrointestinais,

Instituições:

¹ Departamento de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo – Brasil

² Departamento de Endocrinologia, Universidade Federal de São Paulo – Brasil

³ Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo – Brasil

Correspondência:

Érika B Rangel, Departamento de Nefrologia – Universidade Federal de São Paulo
Rua Botucatu, 740 – São Paulo / SP – CEP: 04023-900 – Brasil

Tel.: (11) 5574 6300 / Fax: (11) 5573 9652

E-mail: erikabr@uol.com.br

Recebido em: 02.01.2009

Aceito em: 16.01.2009

estima-se que o risco de rejeição aguda aumente em 2,36 e 2,72 vezes, respectivamente.⁵

Os objetivos do estudo foram relatar a incidência de diarreia aguda, descrever os fatores de risco associados a sua ocorrência e comparar a severidade da diarreia aguda entre o Micofenolato de Mofetil (MMF) e o Micofenolato de Sódio (MPS) após o TSPR.

PACIENTES E MÉTODOS

No período de dezembro de 2000 a maio de 2007 foram realizados 166 transplantes simultâneos de pâncreas-rim (TSPR) na UNIFESP-EPM.

Os critérios de elegibilidade para realização do TSPR foram: idade menor do que 55 anos, baixo risco cardiovascular, ausência de amputações secundárias à doença vascular periférica associada ao DM, aderência ao uso de medicações e orientações médicas, compreensão do procedimento, presença de duas ou mais complicações relacionadas ao DM (nefropatia, retinopatia e/ou neuropatia) e índice de massa corpórea abaixo de 32 kg/m². Além disso, pacientes com infecções ativas, neoplasias e história de etilismo atual foram excluídos temporariamente ou definitivamente da lista de espera. Foram incluídos pacientes em diálise ou em pré-diálise com clearance de creatinina menor ou igual a 20 ml/min/1,73 m².

As técnicas cirúrgicas incluíram derivação exócrina pancreática entérica em 158 casos e vesical em sete casos. A reconstrução arterial foi realizada com enxerto em "Y" da artéria ilíaca do doador através da conexão da artéria ilíaca externa à artéria mesentérica superior e da artéria ilíaca interna à artéria esplênica, respectivamente. A anastomose vascular venosa foi realizada entre a veia porta do doador e a veia ilíaca comum ou cava do receptor. A imunossupressão inicial incluiu Tacrolimus 0,15 mg/kg/dose, ajustado de acordo com o tempo pós-transplante (nível sérico de 10-15 ng/ml nos primeiros 30 dias, 8-10 ng/ml entre 31 e 90 dias e 5-10 ng/ml posteriormente), Prednisona 0,5 mg/kg/dia (máximo de 30 mg/dia e redução de 5-10 mg a cada mês até a dose de manutenção de 5 mg/dia a partir do sexto ao oitavo mês do transplante) e Micofenolato de Mofetil 2 g/dia ou Micofenolato de Sódio 1,44 g/dia em todos os casos.

Houve duas mudanças no esquema de imunossupressão após o TSPR na UNIFESP-EPM. A primeira mudança ocorreu em novembro de 2001, quando a Ciclosporina foi substituída pelo Tacrolimus, de modo que 16 pacientes utilizaram Ciclosporina associada a Prednisona e ao Micofenolato de Mofetil. A segunda mudança ocorreu a partir de janeiro de 2005, quando o Micofenolato de Mofetil foi substituído pelo Micofenolato de Sódio, de modo que 105 pacientes utilizaram Tacrolimus ou Ciclosporina, Prednisona e Micofenolato de Mofetil e 60 pacientes utilizaram Tacrolimus, Prednisona e Micofenolato de Sódio. Assim sendo, o Micofenolato de Mofetil foi utilizado em 63% dos pacientes, o Micofenolato de Sódio em 36,4% e a Azatioprina em 0,6%. O único paciente que estava em uso de Azatioprina foi excluído do trabalho.

A indução com anticorpo mono- ou policlonal não foi rotineiramente utilizada, mas apenas para casos de re-transplante ou com painel acima de 20% ou em alguns casos em que o tempo de isquemia fria do rim excedeu 24 horas ou houve oligúria no pós-operatório imediato. A função retardada do enxerto renal foi definida como necessidade de diálise na primeira semana após o transplante.

Foi realizada regressão logística binária, de modo que a ocorrência de diarreia aguda (definida como aumento do número de evacuações

de causa não-infecciosa, sendo excluídas as causas infecciosas bacterianas, parasitárias, virais ou fúngicas) foi a variável dependente e as variáveis independentes incluíram idade, sexo, raça, tempo de diabetes e diálise, modalidade de diálise, ocorrência de função retardada do enxerto renal e uso de MMF vs MMS. A intensidade da diarreia foi definida como desidratação associada ou não à hipotensão arterial ortostática (definida como a queda da pressão arterial sistólica maior do que 20 mmHg ou da pressão diastólica maior do que 10 mmHg em resposta à mudança postural na posição deitada para a ortostática depois de um minuto) e com necessidade de hidratação endovenosa com solução salina a 0,9%. A infecção pelo citomegalovírus foi diagnosticada pelo exame de antigenemia (detecção da proteína pp65 em leucócitos do sangue periférico). O diagnóstico de rejeição aguda do enxerto renal foi confirmado pela biópsia percutânea (critérios de Banff 2005), sendo o critério para a sua realização o aumento da creatinina.

Foi utilizado o intervalo de confiança de 95% e determinada a razão de chances. Considerado significativo o $P < 0,05$.

RESULTADOS

As médias de idade, tempo de diálise e de tempo de diabetes foram $34,9 \pm 8,2$ anos, $27,3 \pm 18,3$ meses e $21,9 \pm 16,2$ anos, respectivamente.

Em relação às diferenças entre uso de MMF e de MPS, destaca-se maior incidência de diarreia aguda com o MMF em comparação ao MPS (79,2% vs 62,3%, respectivamente, $P = 0,024$), havendo necessidade de redução da dose de MMF ou de MMS em torno de 50-75%. A redução da dose de MMF ou de MPS ocorreu inicialmente $23,7 \pm 48,7$ dias (mediana 7 dias) após o TSPR. Alguns pacientes necessitaram de uma segunda redução da dose daquelas medicações, que ocorreu $72,4 \pm 119,6$ dias (mediana 20 dias) após o TSPR.

Além disto, houve maior incidência de desidratação associada à hipotensão arterial ortostática, requerendo hidratação endovenosa com solução salina a 0,9% com MMF, em comparação ao MPS (42,4% vs 15,1%, respectivamente, $P = 0,001$). Em nenhum paciente a dose de MMF ou de MMS foi aumentada após ter sido reduzida devido à diarreia aguda ou hipotensão arterial.

A análise univariada mostrou que o tempo de diabetes ($P = 0,046$, IC 95% 1,0-1,13) e o uso de MMF vs MPS ($P = 0,027$, IC 95% 0,24-0,92) (Tabela 1) foram os principais fatores de risco para a ocorrência de diarreia aguda não-infecciosa após o TSPR. O sexo, idade, raça, tempo de diálise e modalidade de diálise, além da ocorrência de função retardada do enxerto renal não tiveram impacto no diagnóstico de diarreia aguda.

Da mesma forma, a análise multivariada mostrou que o tempo de diabetes, apesar da correlação marginal ($P = 0,049$, IC 95% 1,0-1,13), e do uso de MMF ($P = 0,013$, IC 95% 0,2-0,82) configuraram-se como fatores de risco para a ocorrência de diarreia aguda não-infecciosa após o TSPR (Tabela 2). No entanto, não houve diferença entre o tempo médio de história de diabetes entre os grupos MMF e MPS ($21,8 \pm 5,9$ anos vs $22,05 \pm 6,6$ anos, respectivamente, $P = 0,79$, IC 95% -2,4-1,8).

Não houve diferença também em relação à ocorrência de infecção por citomegalovírus quando utilizasse MMF e MPS (36,5% vs 32,8%, respectivamente, $P = 0,6$) e nem na ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal após redução da dose de MMF e de MPS

Tabela 1. Análise univariada dos fatores de risco para ocorrência de diarreia aguda não-infecciosa após o transplante simultâneo de pâncreas-rim.

	P	razão de chances	IC	
			inferior	superior
Sexo	0,19	0,64	0,33	1,24
Raça	0,19	1,7	0,77	3,78
Idade	0,37	1,02	0,98	1,06
Micofenolato de Mofetil vs Micofenolato de Sódio	0,027	0,47	0,24	0,92
Tempo de Diabetes	0,046	1,06	1,0	1,13
Tempo de Diálise	0,37	1,0	0,99	1,03
Hemodiálise vs Diálise Peritoneal	0,44	1,43	0,58	3,56
Função retardada do enxerto renal	0,59	0,81	0,4	1,74

Tabela 2. Análise multivariada dos fatores de risco para ocorrência de diarreia aguda não-infecciosa após o transplante simultâneo de pâncreas-rim.

	P	razão de chances	IC	
			inferior	superior
Micofenolato de Mofetil vs Micofenolato de Sódio	0,013	0,39	0,2	0,82
Tempo de Diabetes	0,049	1,06	1,0	1,13

(30,8% vs 26,7%, respectivamente, $P = 0,53$). A rejeição aguda do enxerto renal ocorreu após $8,6 \pm 4,5$ dias (mediana de 8 dias) após redução da dose de MMF ou de MPS.

Seis pacientes realizaram conversão de MMF para o MPS após $100,4 \pm 136,6$ dias (mediana 60 dias) devido à diarreia aguda persistente mesmo após redução de 50% da dose de MMF. Em um daqueles seis pacientes houve necessidade de suspensão do MPS devido à persistência de diarreia aguda, mesmo após exaustiva investigação (exame parasitológico de fezes, coprocultura, investigação de citomegalovírus e colonoscopia), sendo introduzida a Azatioprina.

DISCUSSÃO

No presente trabalho, a ocorrência de diarreia aguda de etiologia não infecciosa após transplante simultâneo de pâncreas-rim (TSPR) esteve relacionada ao uso de Micofenolato de Mofetil (MMF) em comparação ao Micofenolato de Sódio (MPS) e ao tempo de história de diabetes.

Na literatura, a substituição da Azatioprina pelo MMF mostrou que esse último está associado à menor taxa cumulativa de rejeição aguda nos três primeiros anos após transplante renal.² Além disso, os dados do USRDS (*United States Renal Data System*) mostram que o MMF está relacionado à maior sobrevida do paciente e do enxerto renal, especialmente em pacientes negros americanos.^{6,7} Após o transplante de pâncreas, o MMF está também associado à menor taxa de rejeição aguda no primeiro ano, em comparação à Azatioprina (15% vs 43%, respectivamente), incluindo o TSPR,

transplante de pâncreas após rim e transplante de pâncreas solitário, embora a sobrevida do transplante de pâncreas no primeiro ano não tenha sido diferente.¹

Na literatura, a incidência de diarreia aguda com o esquema MMF e Tacrolimus varia de 29 a 64%.^{8,9} Cerca de 60% dos pacientes em uso de MMF necessitaram de redução da dose devido à ocorrência de eventos adversos, sendo as causas mais frequentes a leucopenia e diarreia aguda (55% e 22%, respectivamente).¹⁰

Conforme revisado por Davies e cols, várias são as causas de diarreia aguda após o transplante, incluindo-se causas infecciosas, como bacterianas, virais, fúngicas e secundária a parasitas e a causas não infecciosas, como a imunossupressão e comorbidades prévias ao transplante, como diabetes, intolerância à lactose, dentre outras.¹¹ Os fatores de risco para diarreia aguda descritos por outros autores incluem: sexo feminino, presença de diabetes tipo 1 e esquema imunossupressor envolvendo MMF e Tacrolimus.¹² Desta forma, a elevada incidência de diarreia aguda no presente trabalho pode ser explicada pela escolha da imunossupressão, isto é, MMF ou MPS associado a Tacrolimus e pelo fato de todos os pacientes terem história pregressa de diabetes.

A neuropatia autonômica gastrointestinal pode se manifestar por diarreia em até 20% dos pacientes diabéticos, sendo secundária à disfunção da motilidade do intestino delgado, que favorece o crescimento bacteriano devido à estase, ou ao aumento da motilidade e atividade secretória.¹³ Geralmente, a diarreia é intermitente, mas pode se manifestar com mais episódios de 20 evacuações diárias, geralmente de aspecto líquido, o que torna o diagnóstico diferencial com a diarreia aguda secundária ao uso do Micofenolato extremamente difícil. Desta forma, sugere-se que o tempo de história de diabetes observado em nossos pacientes (21,9 anos) pode ter contribuído para a ocorrência mais frequente de diarreia tanto no grupo MMF quanto MPS, uma vez que esse tempo foi similar nos dois grupos. Além disso, o diagnóstico de desidratação esteve associado ao quadro de hipotensão ortostática na maior parte dos nossos casos (42,4% com MMF e 15,1% com MPS). Nos pacientes diabéticos, a hipotensão ortostática é geralmente decorrente de lesão nas fibras vasomotoras simpáticas eferentes, especialmente na vasculatura esplânica, além da redução das resistências vasculares cutânea, esplânica e total.¹³ Além disso, a hipotensão ortostática pode refletir o efeito hipotensor da insulina, que pode ter sido por sua vez exacerbado pelo fato dos pacientes serem hiperinsulinêmicos devido à drenagem endócrina sistêmica após o TSPR. A hipotensão ortostática pode também ser explicada pela variação dos valores da glicemia pós-prandial e pelas variações nos padrões de retenção de líquidos devido à insuficiência renal ou insuficiência cardíaca congestiva.¹³ Após o TSPR, é relatada incidência de 28% de hipotensão ortostática.¹⁴ Seu tratamento pode ser realizado com Fludrocortisona¹³ ou com Midodrina.¹⁴

Apesar de não haver trabalhos randomizados na literatura sobre a maior eficiência de MPS em comparação ao MMF, sugere-se que após transplante renal a redução da dose de MPS seja menos frequente em comparação ao MMF.¹⁵ Além disso, a severidade dos eventos adversos gastrointestinais atribuídos ao MMF é reduzida após a conversão para MPS,¹⁶ o que estaria de acordo com nossos dados.

O MPS apresenta um revestimento que se dissolve no pH acima de 5, o que permite a liberação do ácido micofenólico no intestino delgado com perfil farmacocinético mais tardio que o MMF (2-2,5 horas vs 0,75- 1 hora, respectivamente).^{17,18} No entanto, tanto o

MPS quanto o MMF apresentam a mesma exposição aos seus derivados, como o ácido micofenólico e o glucoronídeo do ácido micofenólico.^{17,18} Provavelmente, devido àquela diferença no perfil farmacocinético, alguns autores sugerem que a conversão de MMF para MPS após transplante renal possa ser uma alternativa para pacientes que apresentem sintomas gastrointestinais, uma vez que ocorre melhora desses sintomas¹⁹, melhorando a qualidade de vida.^{19,20} Cerca de 10% (n = 6) de nossos pacientes em uso de MMF foram convertidos para MPS, na tentativa de controlar os episódios de diarreia aguda, não havendo nenhum caso de rejeição aguda após tal conversão. Conforme descrito por outros autores, a conversão de MMF para MPS em pacientes usando também Tacrolimus é um procedimento seguro, uma vez que tanto a exposição ao ácido micofenólico quanto os efeitos farmacodinâmicos são similares, não sendo comprometida a eficácia terapêutica.²¹ Apenas um paciente persistiu com diarreia após a conversão para MPS, e optou-se pela conversão para Azatioprina. Na literatura, é descrita a conversão de MMF para Azatioprina no primeiro ano em 14% dos pacientes após o TSPR, em 26% dos pacientes submetidos ao transplante de pâncreas após rim e em 39% dos pacientes submetidos ao transplante de pâncreas isolado.¹ Além disso, a redução ou a interrupção da administração de MMF após o transplante renal devido à presença dos sintomas gastrointestinais estão associados tanto à rejeição aguda quanto à perda do enxerto renal.^{5,21} Cerca de 1/3 de nossos pacientes apresentaram rejeição aguda renal após redução do MMF ou do MPS, embora nenhum deles tenha perdido

o enxerto renal. Contudo, o impacto na sobrevida dos enxertos ainda está sendo estudado em nosso centro.

Apesar de não termos avaliado o impacto econômico, outros autores relataram aumento do custo, tanto com a redução quanto com a descontinuação do MMF.²²

Além disso, não encontramos diferença em relação à ocorrência de infecção por citomegalovírus entre o MMF e o MPS, de modo que a incidência encontrada está de acordo com a literatura.²³

O uso preferencial de MPS pode ser estratégico após o TSPR, uma vez que seu uso está associado à menor necessidade de redução da dose devido à ocorrência de diarreia aguda não-infecciosa, bem como a episódios menos severos desse evento adverso. Estas observações nos motivaram a utilizar o MPS em detrimento do MMF após o TSPR na UNIFES-EPM, embora estudos randomizados e controlados sejam necessários para confirmar nossos achados. Além disso, o diagnóstico de rejeição aguda do enxerto renal após redução tanto de MMF quanto de MPS é similar e deve ser investigado.

CONCLUSÕES

A diarreia aguda após o TSPR está relacionada ao tempo de diabetes e ao uso de MMF. O uso preferencial de MPS está associado à menor necessidade de redução da dose e a episódios menos severos de diarreia aguda. No entanto, a ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal após redução da dose é similar entre o MMF e MPS.

ABSTRACT

Purpose: Adverse gastrointestinal events are frequent after the use of Mycophenolate. The purposes of the present study were to report the incidence of acute non-infectious diarrhea, to determine the risk factors, and make a comparison on the severity between Mycophenolate Mofetil (MMF) and Enteric-Coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) after simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT).

Methods: It was included 165 SPKT patients from Dec/00 to May/07. Uni- and multivariate analyses were performed, being acute non-infectious diarrhea the dependent variable. $P < 0.05$ was significant. **Results:** Mean age, duration of dialysis and diabetes were 34.9 ± 8.2 years, 27.3 ± 18.3 months and 21.9 ± 16.2 years, respectively. 63% used MMF, 36.4% used EC-MPS, and 0.6% used Azathioprine. Multivariate analysis showed that the duration of diabetes ($P = 0.049$, CI 95% 1.0-1.13) and the use of MMF ($P = 0.013$, CI 95% 0.2-0.82) were the major determinants to post-SPKT acute diarrhea. Dose reduction of MMF (79.2% vs 62.3%, $P = 0.024$) and the severity of diarrhea associated to orthostatic hypotension were more pronounced with MMF than with EC-MPS (42.4% vs 15.1%, $P = 0.001$). There was no difference between MMF and EC-MPS after the dose reduction related to the occurrence of acute kidney rejection (30.8% vs 26.7%, $P = 0.53$). **Conclusions:** Post-SPKT acute non-infectious diarrhea is related to the duration of diabetes and to MMF. The preferential use of EC-MPS is associated to a lower need of dose reduction and less severe episodes of acute diarrhea compared to MMF, although the dose reduction was equally associated to acute kidney rejection.

Keywords: Pancreas Transplantation; Immunosuppression; Diarrhea

REFERÊNCIAS

1. Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB, Wrenshall L, Humar A, Gruessner AC. Mycophenolate mofetil in pancreas transplantation. *Transplantation*. 1998;66(3):318-23.
2. Mycophenolate mofetil for treatment of a first acute renal allograft rejection: a three-year follow-up. The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group. *Transplantation*. 2001;71(8):1091-7.
3. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate Mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*. 2000;69(11):2239-40.
4. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate Mofetil: aetiology, incidence, and management. *Drug Saf*. 2001;24(9):645-63.
5. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Hardinger KL, Brennan DC, et al. Mycophenolate Mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation*. 2006;82(1):102-7.
6. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtman AB, Punch JD, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in African Americans renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(12):2366-70.

7. Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, Meier-Kriesche HU. The impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation*. 2005;80 (2 Suppl): S211-220.
8. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 2000; 69(5):875-80.
9. Squifflet JP, Bäckman L, Claesson K, Dietl KH, Ekberg H, Forsythe JL, et al; European Tacrolimus-MMF Renal Study Group. Dose optimization of mycophenolate mofetil when administered with a low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(1):63-9.
10. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2381-6.
11. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2440-8.
12. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):478-86.
13. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
14. Khurana A, McCuskey CF, Slavcheva EG. Orthostatic hypotension in kidney pancreas transplant patients and its relation to preexisting autonomic neuropathy. *Exp Clin Transplant*. 2008;6(2):127-31.
15. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al; The ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004;4(2):231-6.
16. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al; ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004;4(2):237-43.
17. Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2005;19(2):199-206.
18. Tedesco-Silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, et al. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2005;37(2):852-5.
19. Darji P, Vijayaraghavan R, Thiagarajan CM, Sharma RK, Subbarao B, Pishardy R, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant recipients with gastrointestinal tract disorders. *Transplant Proc*. 2008;40(7):2262-7.
20. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambuhl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from Mycophenolate Mofetil to enteric-coated Mycophenolate Sodium. *Transplantation*. 2006;81(9):1290-7.
21. Budde K, Glander P, Krämer BK, Fischer W, Hoffmann U, Bauer S, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes. *Transplantation*. 2007;83(4):417-24.
22. Machnicki G, Ricci JF, Brennan DC, Schnitzler MA. Economic impact and long-term graft outcomes of mycophenolate mofetil dosage modifications following gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(11):951-67.
23. Lo A, Stratta RJ, Egidi MF, Shokouh-Amiri MH, Grewal HP, Kisilisik AT, et al. Patterns of cytomegalovirus infection in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients receiving tacrolimus, mycophenolate mofetil, and prednisone with ganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2001;3(1):8-15.

ALTERAÇÕES DO LIPIDOGRAMA APÓS ESPLENECTOMIA TOTAL, ESPLENECTOMIA SUBTOTAL E AUTO-IMPLANTE ESPLÊNICO EM RATAS

Lipidogram alterations after total splenectomy, subtotal splenectomy and splenic auto-implants in rats

Andy Petroianu, Denny Fabrício Magalhães Veloso, Luiz Ronaldo Alberti

RESUMO

Objetivo: Apesar de serem bem estabelecidas as alterações esplênicas nas dislipidemias, como a doença de Gaucher, ainda não se estudou adequadamente a relação do baço com o metabolismo lipídico. Visando contribuir para preencher esse hiato, a presente investigação avaliou experimentalmente o lipidograma na presença do baço, em asplenia e após operações conservadoras desse órgão. **Métodos:** Foram utilizadas 50 ratas Wistar de peso e idades semelhantes distribuídas em quatro grupos: Grupo 1 - controle, com baço íntegro; Grupo 2 – laparotomia e laparorráfia, Grupo 3 - esplenectomia total; Grupo 4 - esplenectomia subtotal e Grupo 5 - esplenectomia total complementada por implantes de tecido esplênico autógeno. Após quatro meses, foram dosados os níveis séricos de triglicérides, colesterol total e suas frações VLDL, LDL, HDL. Os resultados dos quatro grupos foram comparados entre si pela análise de variância, seguido pelo teste de Tukey-Kramer, com significância para $p < 0,05$. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos 1, 2, 3 e 4. Nos animais submetidos a esplenectomia total, as concentrações de colesterol total ($p = 0,0151$) e de sua fração LDL ($p < 0,0001$) foram maiores, enquanto a fração HDL foi menor ($p = 0,0026$) do que as encontradas nos demais grupos. Não houve diferença entre grupos com relação aos triglicérides ($p = 0,1571$) e VLDL ($p = 0,2527$). **Conclusões:** É provável que o baço desempenhe um papel de destaque no metabolismo lipídico de ratas e que a esplenectomia total se relacione com alterações no controle do colesterol. É possível que a preservação de tecido esplênico previna tais distúrbios metabólicos.

Descritores: Baço, Esplenectomia, Transplante, Colesterol, Triglicérides.

INTRODUÇÃO

As funções do baço fazem parte do metabolismo orgânico e distúrbios desse órgão relacionam-se com diferentes doenças.¹⁻¹⁰ Afecções nos depósitos lisossômicos são consideradas as alterações metabólicas mais frequentemente associadas a um defeito enzimático envolvendo o baço. Na doença de Gaucher, por exemplo, o acúmulo de glicocerebrosídeos nos lisossomos das células do sistema reticuloendotelial, leva à formação de células carregadas de lípidos conhecidas como células de Gaucher. Esse acúmulo de glicocerebrosídeos nos macrófagos do baço e nas células de Kupffer do fígado provoca aumento desses órgãos. Além disso, outras esfingoliposes, tais como a doença de Niemann-Pick, as gangliosidases e a doença de Faber também apresentam manifestações esplênicas.¹⁰ O baço participa do metabolismo de todos os metais, dos albuminóides e da bilirrubina indireta, a partir das hemácias fagocitadas.^{11,12}

Pacientes portadores de doenças mieloproliferativas (policitemia vera e mielofibrose) acompanhadas de metaplasia mielóide e de hiperesplenismo cursam com esplenomegalia e apresentam diminuição dos valores de colesterol total, HDL, apolipoproteína B e apolipoproteína A-1. Nessas doenças, a esplenectomia normaliza os valores dessas substâncias.^{2,7,13}

Há uma evidente e comprovada relação entre dislipidemia e doenças vasculares, em especial aterosclerose, que é responsável

Instituição:

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

Correspondência:

Prof. Andy Petroianu
Av. Afonso Pena, 1626 – apto. 1901 – Belo Horizonte / MG – CEP: 30130-005 – Brasil
Tel./Fax: (31) 3274 7744
E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Recebido em: 01.10.2008

Aceito em: 30.10.2008

por elevada morbimortalidade na população geral. Fatouros et al (1995) observaram que pessoas esplenectomizadas por trauma apresentavam maior incidência de coronariopatias por aterosclerose decorrente, provavelmente de distúrbios lipídicos.² As alterações no metabolismo lipídico em decorrência de esplenectomia por trauma poderiam eventualmente explicar a alta incidência de infarto agudo do miocárdio relatada em veteranos da Segunda Guerra Mundial¹⁴.

Algumas pesquisas experimentais relacionam a influência do baço no metabolismo das gorduras. King, em 1914, verificou aumento do colesterol em cães, após remoção esplênica.¹⁵ Asai et al⁴ observaram que coelhos que se alimentavam de produtos com altos níveis de colesterol tinham aumento de colesterol, triglicérides, fosfolípidos, e baixos níveis de HDL após a retirada do baço. Esse fato foi também relatado em ratos com alimentação enriquecida com colesterol.²

Apesar da ampla documentação na literatura sobre as dislipidemias, ainda são muito poucos e controversos os trabalhos correlacionando o baço e o efeito das operações esplênicas conservadoras no metabolismo lipídico. Diante desse hiato, o presente trabalho avaliou experimentalmente a influência do baço e de diferentes operações realizadas sobre ele, assim como do auto-implante esplênico no lipidograma.

MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988) e foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).^{16,17}

Foram utilizadas 40 ratas Wistar com peso médio de 133 ± 19 gramas, procedentes do Biotério do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG e mantidos no Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG.

Os animais foram alocados em gaiolas apropriadas, com até cinco animais por gaiola, à temperatura ambiente de 25°C e iluminação diária natural. Eles receberam água e ração balanceada padrão para ratos à vontade. Antes do experimento, as ratas foram submetidas a exame para descartar possíveis afecções, durante o período de adaptação de 15 dias. Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos:

Grupo 1 (n = 10) – Controle: não foram submetidos a intervenção cirúrgica.

Grupo 2 (n = 10) – Esplenectomia total: o estômago foi tracionado para fora da cavidade abdominal, expondo o baço. Em seguida, foram realizadas três ligaduras do pedículo vascular esplênico com fio de categut cromado 5-0 e retirada completa do órgão.

Grupo 3 (n = 10) – Esplenectomia subtotal: ligadura vascular do baço com fio de categut cromado 5-0, deixando apenas o pólo superior suprido pelos vasos esplenogástricos, secção do baço entre as partes isquêmica e irrigada. Sutura contínua da superfície cruenta do pólo esplênico superior com fio de categut cromado 5-0.

Grupo 4 (n = 10) – Esplenectomia total complementada por implante de tecido esplênico autógeno no omento maior. Após a retirada do baço, seguindo as etapas descritas no Grupo 2, fatiou-se o órgão em cinco segmentos que foram suturados sobre o omento maior, com fio de categut cromado 5-0.

Todos os procedimentos foram realizados nas dependências do Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, obedecendo às normas técnicas de assepsia e anti-sepsia. Todos os procedimentos operatórios foram conduzidos sob anestesia geral com éter etílico e através de laparotomia mediana, de aproximadamente 4 cm, iniciada 0,5 cm abaixo do apêndice xifóide, no sentido crânio-caudal. A cavidade abdominal das ratas foi fechada em dois planos de sutura contínua (no primeiro, o peritônio e plano músculo aponeurótico e, no segundo, a pele), utilizando fio de algodão 5-0.

As ratas foram acompanhadas diariamente durante 120 dias. Decorrido esse prazo, elas foram anestesiadas com éter etílico e submetidas a laparotomia mediana. Identificou-se a veia cava caudal, que foi puncionada sob sistema de coleta a vácuo, no qual foram coletados 5 ml de sangue em tubos com gel e revestidos com papel alumínio para proteção da luz, que foram imediatamente enviados para análise laboratorial. Após centrifugação a 2000 rpm por cinco minutos do plasma separado, dosou-se as concentrações de triglicérides, colesterol total e HDL pelo método colorimétrico enzimático. As concentrações das frações do colesterol VLDL e LDL foram calculadas pela fórmula de Friedwald. Em seguida, os animais foram mortos com dose inalatória letal de éter.

Os valores de colesterol total e suas frações e de triglicérides foram avaliados nos diferentes grupos pelo teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov (KS) para testar a distribuição gaussiana dos dados e, em seguida, pelo teste de Bartlett para testar as variâncias. Caso os dados apresentassem distribuição gaussiana e mesma variância, realizava-se análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Tukey-Kramer de comparação múltipla. Os valores eram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

No Grupo 2, dos animais esplenectomizados, houve três mortes na primeira semana pós-operatória sem causa aparente ao exame macroscópico da cavidade abdominal. Esses animais foram substituídos, para manter a uniformidade do número de animais em cada grupo. Não foram verificadas adversidades nos outros grupos. Os animais recuperaram-se rapidamente do procedimento cirúrgico.

Todas as dosagens de colesterol total apresentaram valores com distribuição dentro da curva normal ($p > 0,10$) (distância KS de 0,1572 para o Grupo 1, KS de 0,3355 para o Grupo 2, KS de 0,1396 para o Grupo 3 e KS de 0,1949 para o Grupo 4). As variâncias não foram diferentes ($p = 0,9325$ pelo teste de Bartlett). Os animais submetidos à esplenectomia total (Grupo 2) apresentaram maiores concentrações de colesterol total ($p = 0,0093$ ANOVA) em relação aos demais grupos. Não houve diferença entre os outros grupos. (Tabela 1)

As dosagens da fração VLDL do colesterol apresentaram valores de distribuição dentro da curva normal ($p > 0,10$) (distância KS de 0,2140 para o Grupo 1, KS de 0,2271 para o Grupo 2, KS de 0,1822 para o Grupo 3 e KS de 0,2800 para o Grupo 4). As variâncias não foram diferentes ($p = 0,4665$ pelo teste de Bartlett). Não houve diferença com significância estatística entre os grupos ($p = 0,2030$, ANOVA). (Tabela 1).

As dosagens da fração LDL do colesterol apresentaram valores com distribuição dentro da curva normal ($p > 0,10$) (distância

Tabela 1. Valores do colesterol total e suas frações, e dos triglicérides (média $\pm$ desvio padrão da média) nos animais do grupo controle e dos submetidos a operações sobre o baço.

Grupo	Colesterol				Triglicérides
	HDL *1	VLDL	LDL *2	Total *3	
1	51,1 $\pm$ 12,8	10,1 $\pm$ 2,9	16,6 $\pm$ 9,0	77,9 $\pm$ 8,4	50,3 $\pm$ 14,0
2	37,6 $\pm$ 11,0	13,9 $\pm$ 4,5	38,3 $\pm$ 13,7	89,7 $\pm$ 10,7	68,9 $\pm$ 21,8
3	55,1 $\pm$ 11,8	13,4 $\pm$ 3,8	7,8 $\pm$ 9,0	74,4 $\pm$ 9,2	67,7 $\pm$ 18,9
4	50,4 $\pm$ 14,7	12,4 $\pm$ 5,0	12,0 $\pm$ 11,7	74,6 $\pm$ 9,1	62,4 $\pm$ 25,3

Grupo 1: Controle

Grupo 2: Esplenectomia total

Grupo 3: Esplenectomia subtotal

Grupo 4: Esplenectomia total + auto-implante esplênico

*1: $p = 0,05$ (Grupo 2 em relação aos demais grupos)

*2: $p < 0,0001$ (Grupo 2 em relação aos demais grupos)

*3: $p = 0,093$ (Grupo 2 em relação aos demais grupos)

KS de 0,2142 para o Grupo 1, KS de 0,2065 para o Grupo 2, KS de 0,2912 para o Grupo 3 e KS de 0,1967 para o Grupo 4). As variâncias não foram diferentes ($p = 0,6111$, pelo teste de Bartlett). Os animais submetidos à esplenectomia total (Grupo 2) apresentaram maiores concentrações de colesterol LDL ($p < 0,0001$ ANOVA) em relação aos demais grupos. Não houve diferença entre os outros grupos. (Tabela 1)

As dosagens da fração HDL do colesterol apresentaram valores com distribuição dentro da curva normal ($p > 0,10$) (distância KS de 0,1900 para o Grupo 1, KS de 0,3416 para o Grupo 2, KS de 0,2034 para o Grupo 3 e KS de 0,1690 para o Grupo 4). As variâncias não foram diferentes ($p = 0,8927$, pelo teste de Bartlett). A fração HDL do grupo submetido a esplenectomia total (Grupo 2) foi menor do que a registrada nos demais grupos ($p = 0,05$, ANOVA). Não houve diferença significativa entre os outros grupos. (Tabela 1).

As dosagens de triglicérides também apresentaram valores com distribuição dentro da curva normal ($p > 0,10$) (distância KS de 0,2370 para o Grupo 1, KS de 0,2352 para o Grupo 2, KS de 0,1776 para o Grupo 3 e KS de 0,2559 para o Grupo 4). As variâncias não foram diferentes ($p = 0,4310$, pelo teste de Bartlett). Não houve diferença entre os grupos estudados ($p = 0,1882$, ANOVA). (Tabela 1)

DISCUSSÃO

O baço destaca-se na prática médica em decorrência de suas atribuições, parcialmente já bem conhecidas, como seu papel imunitário, de filtração e hematopoiético.¹⁸ Além dessas funções, sua participação no controle metabólico vem merecendo uma atenção crescente.¹⁻⁹ Sua importância na fisiopatologia de muitas doenças fez com que se optasse pela preservação desse órgão, reduzindo os índices de sepse e distúrbios hematológicos pós-operatórios.¹⁹ A esplenectomia total que resultava de muitas indicações no passado vem sendo progressivamente substituída por procedimentos conservadores do baço, como a sutura esplênica, a esplenectomia parcial, a esplenectomia subtotal ou o

implante autólogo de tecido esplênico após remoção do baço.^{18,20-23} Mais recentemente, passou a ser bem aceita a abordagem não-operatória de trauma esplênico, com resultados melhores do que os operatórios.²⁴

Existem na literatura, trabalhos clínicos e experimentais avaliando a possível relação entre o baço e o metabolismo lipídico no hiperesplenismo 1-3,6-8 e em presença de asplenia.^{1,2,5,7,9} Gilbert et al (1981) descreveram um decréscimo nos níveis séricos de colesterol total e de suas frações LDL e HDL em pacientes portadores de doenças mieloproliferativas associadas a hiperesplenismo.⁸ Nos períodos de agravamento da doença de base havia redução ainda maior dos níveis de colesterol. Após esplenectomia total ou quando a moléstia era controlada por agentes quimioterápicos ou com irradiação esplênica, ocorreu a reversão da hipocolesterolemia.⁸ Outros autores também analisaram essa relação em pacientes portadores da doença de Gaucher tipo 1⁶ e talassemia maior tipo B,³ tendo sido encontrados resultados semelhantes.

Por outro lado, em estudos experimentais a esplenectomia total foi acompanhada de níveis elevados de colesterol e triglicérides.^{2,4,5} Aviram et al (1986) notaram que após esplenectomia para tratar desordens mieloproliferativas, houve elevação da fração LDL do colesterol.⁷

A dislipidemia secundária à esplenectomia total poderia resultar em maior incidência de distúrbios ateroscleróticos.²⁵⁻²⁹ Na tentativa de estabelecer essa relação, Asai et al (1988) observaram que coelhos submetidos à esplenectomia total e que receberam alimentação rica em colesterol apresentaram após quatro meses placas ateroscleróticas na aorta.⁵

Existem algumas teorias para explicar os possíveis mecanismos implicados na regulação dos lípides plasmáticos pelo baço.^{1,3,5-7} Schmidt et al (1997) compararam o baço a um reservatório lipídico que se eleva em situações de hiperesplenismo. Os macrófagos esplênicos acumulariam grande quantidade de gordura mediante o aumento da fagocitose com conseqüente hipolipidemia¹. Outra explicação para a redução lipídica seria o efeito imunitário do sistema mononuclear fagocitário contra estruturas encontradas nas lipoproteínas HDL e LDL, resultando em sua depuração plasmática.^{3,6}

Com base nessas teorias, após a esplenectomia total o efeito inverso provocaria o aumento dos níveis séricos dos lípides plasmáticos. Entretanto, há necessidade de prosseguir a investigação desse fenômeno, para que seja não só comprovada a veracidade dessas hipóteses, como também se aprofundar em suas explicações.

O presente trabalho também encontrou a elevação do colesterol total e de sua fração LDL. Por outro lado, a fração HDL apresentou concentração menor. Já os níveis de triglicérides e de VLDL foram inalterados, como havia sido descrito por Aviram et al⁷ (1986), contradizendo outros autores.^{2,4,5}

É importante ressaltar que as cirurgias conservadoras do baço mantiveram o lipidograma em seus níveis normais. Portanto, a presença de tecido esplênico mesmo em quantidade menor e até ectópico é capaz de manter as funções do órgão relacionadas à regulação do metabolismo lipídico. Além disso, considerando-se a hipótese de que a irrigação sangüínea do omento seria menos propícia que a irrigação própria do baço diminuindo a funcionalidade do órgão, não houve diferenças no lipidograma do Grupo 4 em relação aos grupos 1 e 3.

CONCLUSÕES

É provável que o baço desempenhe um papel de destaque no metabolismo lipídico de ratas e que a esplenectomia total se relacione com alterações no controle do colesterol. É possível que a preservação de tecido esplênico previna tais distúrbios metabólicos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o auxílio da acadêmica de Medicina Renata Figueiredo Rocha pela apresentação deste trabalho e ao CNPq e à FAPEMIG pelos auxílios financeiros.

ABSTRACT

Purpose: Although the occurrence of spleen alterations in the various forms of dyslipidemia, such as Gaucher's disease has been well established, the relationship between spleen and the lipid metabolism has not been properly studied. In order to contribute to fulfill this gap, the present investigation experimentally assessed the lipidogram of rats in the presence of the spleen, in asplenia, and after conservative spleen surgeries. **Methods:** Forty female Wistar rats of similar weight and age were divided into 4 groups submitted to the following procedures: Group 1- control, with intact spleen; Group 2 – total splenectomy; Group 3 - subtotal splenectomy, and Group 4- total splenectomy complemented with autogenous spleen tissue implants. Four months after the interventions, the serum triglycerides, total cholesterol and fractions (VLDL, LDL, HDL) were determined. Results of the four groups were compared by analysis of variance followed by the Tukey-Kramer test, with level of significance set as $p < 0.05$. **Results:** There were no differences between groups 1, 3 and 4. In animals submitted to total splenectomy, the total cholesterol ($p = 0.0093$) and LDL fraction concentrations ($p < 0.0001$) were higher, whereas HDL fraction concentrations were lower ($p = 0.05$) than those detected in the other groups. There was no difference in triglycerides ($p = 0.1882$) or VLDL ($p = 0.2030$) between groups. **Conclusions:** The spleen probably plays an important role in the lipid metabolism of female rats and total splenectomy may be related to changes in the cholesterol control. It is possible that preservation of the spleen tissue prevents such metabolic disorders.

Keywords: Spleen; Splenectomy; Transplantation; Cholesterol; Triglycerides.

REFERÊNCIAS

- Schmidt HH, Wagner S, Manns M. The spleen as a storage pool in lipid metabolism. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1072-2.
- Fatouros M, Bourantas K, Bairaktari E, Elisaf M, Tsolas O, Cassioumis D. Role of the spleen in lipid metabolism. *Br J Surg*. 1995;82:1675-7.
- Goldfarb AW, Rachmilewitz EA, Eisenberg S. Abnormal low and high density lipoproteins in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol*. 1991;79:481-6.
- Asai K, Hayashi T, Kuzuya M, Funaki C, Naito M, Kuzuya F. Delayed clearance of beta-very low density lipoprotein after feeding cholesterol to splenectomized rabbits. *Artery*. 1990;18:32-46.
- Asai K, Kuzuya M, Naito M, Funaki C, Kuzuya F. Effects of splenectomy on serum lipids and experimental atherosclerosis. *Angiology*. 1988;39:497-504.
- Le NA, Gibson JC, Rubinstein A, Grabowski GA, Ginsberg HN. Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease. *Metabolism*. 1988;3:240-5.
- Aviram M, Brook JG, Tatarsky I, Levy Y, Carter A. Increased low-density lipoprotein levels after splenectomy: a role for the spleen in cholesterol metabolism in myeloproliferative disorders. *Am J Med Sci*. 1986;291:25-8.
- Gilbert HS, Ginsberg H, Fargerstrom R, Brown WV. Characterization of hypocholesterolemia in myeloproliferative disease. Relation to disease manifestations and activity. *Am J Med*. 1981;71:595-602.
- Bednarik T, Cajthamlova H. Serum proteins after splenectomy in dog, the rabbit and the rat. *Physiol Bohemoslov*. 1968;17:249-52.
- Viana MB, Oliveira BM, Oliveira MCLA. O Baço em doenças metabólicas. In: Petroianu A, editor. *O Baço*. 1 ed. São Paulo: CLR Baliero Editores; 2003. p. 197-205.
- Constantopoulos A, Najjar VA, Wisch JB, Necheles TH, Stolbach LL. Defective phagocytosis due to tuftsin deficiency in splenectomized subjects. *Am J Dis Child*. 1973;125:663-5.
- Petroianu A. Estudos experimentais sobre o baço. In: Petroianu A, editor. *O Baço*. 1 ed. São Paulo: CLR Baliero Editores; 2003. p.414-26.
- Sugihara T, Yawata Y. Observations on plasma and red cell lipids in hereditary spherocytosis. *Clin Chim Acta*. 1984;137:227-32.
- Paulo DNS, Lázaro da Silva A. Lipídeos plasmáticos após esplenectomia total e parcial em cães. *Rev Col Bras Cir*. 2001;28:264-70.
- King JH. Studies in the pathology of the spleen. *Arch Intern Med*. 1914;14:45-67.
- Cooper JE. Ethics and laboratory animals. *Vet Rec*. 1985;116:594-5.
- Petroianu A. Pesquisa experimental. In: Petroianu A, editor. *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 185-90.
- Petroianu A. Cirurgia do baço. In: Petroianu A, editor. *Clínica Cirúrgica*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.429-42.
- Morris DH, Bullock FD. The importance of the spleen in resistance to infection. *Ann Surg*. 1919;70:513-21.
- Morgenstern L. Evolution of splenic surgery. *Contemp Surg*. 1986;29:15-8.
- Morgenstern L. Techniques of splenic conservation. *Arch Surg*. 1979;114:449-54.
- Traub A, Giebink GS, Smith C. Splenic reticuloendothelial function after splenectomy, spleen repair and spleen autotransplantation. *N Engl J Méd*. 1987;317:1559-64.
- Times W, Leemans R. Splenic autotransplantation and the immune system. *Ann Surg*. 1992;215:256-60.
- Albrecht RM, Schermer CR, Morris A. Nonoperative management of blunt splenic injuries: Factors influencing success in age >55 years. *Am Surg*. 2002;68:227-31.
- Witztum JL, Steinberg D. As hiperlipoproteinemias. In: Cecil, editor. *Tratado de Medicina Interna*. 21a Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.1212-24.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of lipid metabolism. In: Williams, editor. 9th edition. United States: W.B.Saunders Company; 1998. p. 1099-153.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;70:733-7.
- Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein. The clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989;321:1311-6.
- Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med*. 1994;121:641-7.

Eficaz na redução do
risco de rejeição aguda...

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

[†]Comparado com azatioprina.

²CAV = 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. Caixa com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante alogênico renal ou cardíaco. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróide. Posologia: O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Adultos: Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária deve ser administrada em duas doses divididas, de forma constante tanto com ou sem alimentos, concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão. Pacientes negros podem requerer uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros. Monitorização terapêutica: É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas do fármaco no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes que alcançaram concentrações sanguíneas de vale para everolimo 3,0 ng/ml apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentaram níveis menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sanguíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C₂). Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco: A dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sanguíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Adversidades e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superinfecção pode produzir infecções oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídios e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada. (Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação: Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar métodos contraceptivos adequados, 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/P-gp): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a C_{max} em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores da CYP3A4 podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, itraconazol, voriconazol; antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipina; outras substâncias: cisaprida, metoprolol, bupropiona, cimetidina, diltiazol, inibidores de HIV-protease). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. crivo de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutina). Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinas 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, linfadenopatia, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiência com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. Rgt. MS: L0068.0959. Referência: 1. Lehmkuhl H, Ross 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. Transplant 2007;20:27-36. 3. Vigano M, Tasci M, Benza R, Boissoneau F, 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.

O PENSAMENTO DOS FAMILIARES RELATIVOS À AUTORIZAÇÃO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE*

THE THOUGHTS OF THE FAMILY MEMBERS RELATED TO THE AUTHORIZATION OF ORGANS AND TISSUES DONATION FOR TRANSPLANTS

Valdir Moreira Cinque ¹, Estela Regina Ferraz Bianchi ², Ana Lúcia Siqueira Costa ²

RESUMO

Objetivo: Revelar o pensamento dos familiares relativos à autorização de doação de órgãos e tecidos para transplante. **Método:** Realizaram-se entrevistas individuais com 16 familiares que consentiram na doação de órgãos em 2007, sendo: sete filhos, cinco pais, três irmãos e um cônjuge. As entrevistas basearam-se na seguinte questão: “o que você pensou quando assinou a autorização para a doação de órgãos?”.

Resultados: A idade dos familiares variou de 25 a 64 anos, com média de 41,50 ($\pm 10,95$) anos. O altruísmo prevaleceu com 56,25%, seguido da sensação de “assinar a morte” do familiar, com 18,75%. **Conclusão:** Consentir na doação ostenta diversos significados para a família, e compreender os aspectos envolvidos no momento da autorização facilita o desenvolvimento do plano de cuidados de enfermagem, diminuindo assim o estresse e o sofrimento dos familiares.

Descritores: Enfermagem, Família, Morte Encefálica, Transplante de Órgãos.

INTRODUÇÃO

O processo de doação de órgãos e tecidos para transplante envolve diversas etapas (Figura 01). Inicia-se com a identificação e manutenção de um potencial doador (PD) e termina somente com a conclusão do transplante. Entretanto, as famílias que realizaram a doação consideram que tal processo começa com a internação do paciente e termina somente com a liberação do corpo para o sepultamento.

Para os familiares, a morte não representa somente um processo biológico, mas também emocional e cognitivo bastante perturbador.¹ A morte para a família é um acontecimento crucial e, em seguida, pode-se esperar que ocorra o luto.²

Figura 01. Etapas do processo de doação de órgãos e tecidos para transplante, São Paulo – 2008



Instituições:

¹ Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas – São Paulo / SP – Brasil

² Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – São Paulo / SP – Brasil

*Extraído da Dissertação de Mestrado Apresentada à Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Correspondência:

Valdir Moreira Cinque

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 – São Paulo / SP – CEP: 05403-000 – Brasil

Tel.: (11) 9713 5842

E-mail: valdir_cinque@yahoo.com.br

Recebido em: 08.12.08

Aceito em: 05.01.09

O luto é um processo e não um estado, avaliado como um conjunto de reações a uma perda significativa, envolvendo uma sucessão de quadros clínicos que se mesclam e se substituem.² Um estudo publicado na Filadélfia, baseado nas entrevistas com 29 casais que vivenciaram a morte de um filho, conceitualizou o luto como um período de transição, que ocorre em um contexto psicossocial vivenciado pela família e outros grupos, só podendo haver luto quando há vínculo afetivo.³

O traço mais característico do luto não é a depressão profunda, mas episódios agudos de dor, com muita ansiedade e dor psíquica, além de sentimentos de culpa por não ter realizado todo o possível para amparar a pessoa que faleceu.^{1,3-4} A família em situações de luto sempre resiste a mudanças, mesmo em circunstâncias nas quais tal mudança é ostensivamente buscada.^{1,5}

A perda de um ente modifica a estrutura familiar e, normalmente, requer a reorganização de todo o sistema.⁵ Assim, os serviços de captação de órgãos e tecidos devem ter um profissional responsável para acompanhar o processo de luto dos familiares, que se inicia com o acolhimento na entrevista familiar e finaliza com o acompanhamento até a liberação do corpo do doador. Essas ações têm a finalidade de oferecer um relacionamento de ajuda consistente, no sentido de atender às necessidades no momento de luto e perda.⁶⁻⁷

Após a notícia da perda, os familiares enfrentam mais um problema para ser resolvido: a decisão quanto à doação de órgãos. As famílias autorizam a doação em circunstâncias emocionais intensas. Em vista disso, com o propósito de implementar melhor qualidade na assistência de enfermagem para a família, buscou-se o seguinte objetivo: revelar os pensamentos dos familiares relacionados à autorização da doação de órgãos e tecidos para transplante.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de campo descritivo, com abordagem quali-quantitativa. A amostra de conveniência foi composta por 16 familiares que consentiram na doação de órgãos e tecidos para transplante no ano de 2007 em uma Organização de Procura de Órgãos localizada na cidade de São Paulo.

Em 2007 ocorreram 44 doações efetivas. Entretanto, a maioria das famílias (63,64%) não participou do presente estudo, sendo que em 22 casos (50%), houve recusa por parte dos familiares em participar da entrevista; em outros seis casos (13,64%), as famílias não foram localizadas. Vale ressaltar que as entrevistas foram realizadas de acordo com a ordem cronológica das doações de órgãos para transplante.

A coleta de dados foi realizada nos meses de março a junho de 2008 após autorização da Instituição, aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Protocolo n.º 1204/07) e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos participantes. As entrevistas nortearam a seguinte questão: “O que você pensou quando assinou a autorização para a doação de órgãos?”, assim como um questionário estruturado com o perfil sócio-demográfico dos familiares e as características demográficas e epidemiológicas dos doadores falecidos. De acordo com dados encontrados na literatura, a intensidade e o período de sofrimento dos familiares que convivem com a perda de um ente é variável; contudo, a fase aguda ocorre nos dois primeiros meses.^{1,5} Como precaução, as famílias foram entrevistadas no mínimo três meses após o falecimento do doador.

As entrevistas foram agendadas conforme o local, dia e horário determinados pelos familiares. Foi tomado cuidado para que não coincidisse com datas especiais, tais como: data de aniversário do falecido, data do falecimento, Dia das Crianças, Dia dos Pais e outras datas significativas, com o intuito de evitar sofrimento adicional aos participantes.

As entrevistas transcritas foram exploradas e analisadas por meio da análise de conteúdo,⁸ que compreendeu três fases: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados. A pré-análise constituiu-se de um trabalho de classificação; a segunda fase foi definida pela estruturação dos dados relevantes, realizando-se a decomposição dos dados brutos em unidades de significado e categorias; o tratamento dos resultados teve como finalidade interpretá-los, sem buscar uma relação de causa e efeito, mas os possíveis significados para o fenômeno investigado.⁸ As categorias foram enquadradas segundo a especificidade e tratadas em função da frequência absoluta e relativa.

RESULTADOS

Dos 16 familiares entrevistados, 10 (62,50%) eram do sexo feminino, a idade variou de 25 a 64 anos, com média de 41,50 ($\pm 10,95$) anos. O tempo de perda do familiar alternou de quatro a 16 meses, com média de 11 meses ($\pm 03,52$). Já a idade dos doadores variou de 15 a 72 anos, com média de 44,44 anos ($\pm 18,15$). O perfil dos familiares e dos doadores é mostrado na Figura 02.

Inúmeros pensamentos surgem no momento de autorizar a doação de órgãos e tecidos. Nesta pesquisa, constatou-se que o altruísmo prevaleceu com 56,25% (09), seguido da sensação de “assinar a morte” do familiar, com 18,75% (03) dos familiares (Figura 03), como se apresentam nas falas:

Altruísmo

- “... ajudar outras vidas.” (Familiar 01)
- “Isso é questão de humanidade, os órgãos não servem mais para ele, vão ajudar os outros... Por aí tem um pouco de vida nele.” (Familiar 04)

Figura 02. Distribuição dos familiares segundo sexo, religião, prática religiosa e grau de parentesco, bem como distribuição dos doadores segundo sexo e causa da morte encefálica, São Paulo – 2008

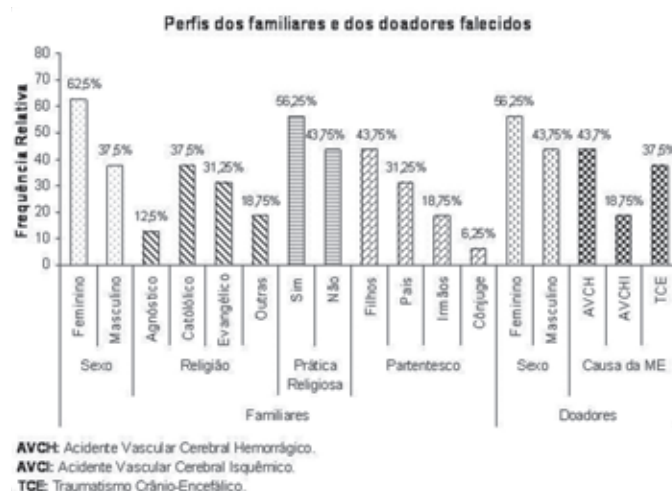


Figura 03. Distribuição dos familiares, segundo os pensamentos obtidos no momento da doação, São Paulo – 2008



- c. “Aliviado por saber que iria melhorar a qualidade de vida de outras pessoas e ela (mãe) iria ficar satisfeita com a situação (decisão) e nós termos colaborado.” (Familiar 06)
- d. “Eu me preocupava com a família do doador... os órgãos iriam ajudar outras famílias, que teriam alegria com (minha) dor e vai tirar do sofrimento (receptor) e do outro lado sentiria paz. Não pensava só no transplantado, mas também na família... são cinco órgãos... umas 30 pessoas que vão se sentir bem. Eu me preocupava (muito) com a família (do receptor).” (Familiar 10)
- e. “Em salvar algumas pessoas, já que ele (eu) não poderia salvar... E nós sabemos que sete pessoas estão utilizando os órgãos dele, e só de saber que pude ajudar...” (Familiar 12)
- f. “Ajudar alguém que precisa.” (Familiar 13)

Sensação de “assinar a morte” do familiar

- a. “Que estava matando ele.” (Familiar 02)
- b. “Decidir doar e ele estar vivo.” (Familiar 15)

Não doar por não saber o destino dos órgãos

- a. “Meu conceito era não doar e conversei com meus pais. Eu era contra, porque não sabia para onde os órgãos iriam... você não sabe se está no Brasil, exterior, se está vendendo, ganhando dinheiro.” (Familiar 07)

DISCUSSÃO

A entrevista familiar ocorre frequentemente de forma imprevista e a família muitas vezes desconhece a vontade de seu familiar, complicando assim a tomada de decisão quanto à doação de órgãos.^{4,7} A entrevista familiar é uma etapa determinante na doação, pois permite ou impossibilita a continuidade do processo.⁴

A recusa familiar representa um grande entrave para a realização dos transplantes, contribuindo para que o número de doadores seja insuficiente para atender à demanda crescente de receptores que aguardam em lista de espera. No Brasil, a negativa da doação representa 36% dos potenciais doadores de órgãos; na Espanha essa taxa fica em torno de 30%.⁹⁻¹¹

A autorização da família visa minimizar a dor e aliviar o sofrimento de seus membros. É importante que a família considere correta a decisão de doar os órgãos e se sinta satisfeita com a tomada de decisão. Vale ressaltar que este é um momento oportuno para que os familiares verbalizem seus sentimentos, não expressem arrependimento e apresentem uma sensação de recompensa por ajudarem ao próximo, acreditando ser esta a melhor alternativa.^{1,4,12-13}

Uma pesquisa realizada na Espanha analisou os fatores psicossociais vinculados à doação de órgãos com doador falecido: 60% (N=148) dos entrevistados foram favoráveis a esse tipo de doação, 33% contrários e 7% indecisos. O altruísmo foi o principal motivo a favor da doação (em torno de 80%), enquanto que as razões contrárias à doação incluíram dúvidas e incertezas quanto à ME,¹³ dados semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Consentir na doação não é fácil para a família, levando tempo para admitir a perda.¹ O conhecimento da ME, por parte das famílias facilita a autorização para a doação.¹⁴⁻¹⁷ Já a incompreensão faz com que os familiares tenham esperança na recuperação do quadro clínico e o fato do coração permanecer batendo e do corpo estar quente reforçam as dúvidas, sugerindo que a pessoa possa estar viva, mesmo com as comprovações apresentadas, dificultando primeiramente a permissão para a doação, e, posteriormente, a convivência com a decisão de ter doado,¹² situações encontradas na presente pesquisa.

A maioria das famílias (60%), que autorizam a doação de órgãos recebe a notícia da ME de forma intranquila. A falta de esclarecimentos na ocasião da doação de órgãos, principalmente no que se refere ao estado de saúde do familiar e a desconfiança quanto ao diagnóstico de ME são considerados um momento altamente estressante.

Permitir a doação conforta e colabora para dar sentido à morte do familiar; por outro lado, não poder conhecer os receptores dos órgãos e tecidos é um motivo de frustração para a família, que convive frequentemente com essa expectativa, reforçando o medo de comércio dos órgãos.^{1,9}

Na Grécia, a experiência de 22 pais de 14 crianças com ME demonstrou que o processo de tomada de decisão é repleto de dificuldades, tanto antes quanto depois do consentimento. A principal preocupação dos pais depois da doação foi a falta de informação sobre o resultado dos transplantes.¹⁸

Uma pesquisa qualitativa realizada na Espanha desvelou a percepção de seis famílias que autorizaram e três que recusaram a doação. A tomada de decisão foi difícil e desconfortável para a maior parte dos entrevistados, principalmente para aqueles que se sentiram pressionados. Quanto às famílias que recusaram a doação, destacou-se a solicitação para o consentimento logo após a comunicação da ME, atribuindo o tempo insuficiente de assimilar a notícia, aumentando assim o nível de estresse e ansiedade.¹⁹

A capacitação de enfermeiros sobre os aspectos envolvidos no processo de doação e em especial questões que envolvem a ME e o consentimento familiar são elementos importantes, pois o despreparo desses profissionais compromete a implementação da assistência de enfermagem para a família, causando assim maior sofrimento.²⁰

As experiências positivas no processo de doação ocorrem em situações nas quais as famílias fazem a opção de forma consciente, correspondendo ao seu desejo de doar. Em situações diferentes, quando a decisão pela doação ocorre devido a pressões externas,

a experiência familiar acontece de forma traumática e é avaliada como negativa. Para alguns familiares, a solicitação pode ser interpretada como uma consulta sobre o destino que darão ao corpo do familiar, apontando frases altruístas como forma de pressão, no sentido de forçar uma decisão favorável.^{12,21}

Autorizar a doação ostenta diversas oportunidades e significados; desse modo, espera-se que os resultados da presente pesquisa levem os enfermeiros a compreender os aspectos envolvidos no momento em que as famílias autorizam a doação, facilitando o desenvolvimento do plano de cuidados para a família, diminuindo o estresse e o sofrimento desta.

CONCLUSÕES

Os principais pensamentos dos familiares relacionados à autorização da doação de órgãos e tecidos para transplante incluíram:

- Altruísmo, com 56,25% (09) dos familiares.
- Sensação de “assinar a morte” do familiar, com 18,75% (03).
- Não doar por não saber o destino dos órgãos, com 12,50% (02).

O papel do enfermeiro durante a entrevista com a família e o representante legal visa fornecer diversas informações sobre o processo de doação, incluindo: solicitar o consentimento livre e esclarecido por meio da autorização de doação de Órgãos e Tecidos, por escrito; garantir ao responsável legal o direito de discutir com a família sobre a doação, preponderando o consenso familiar, bem como esclarecer sobre a ME; o anonimato da identidade do receptor para a família do doador e deste para a família do receptor; a manutenção do doador; os exames a serem realizados; o procedimento cirúrgico para a extração dos órgãos e o auxílio funeral, além de promover apoio às famílias, independente da manifestação contrária à doação.

ABSTRACT

Purpose: To reveal the thoughts of the family members related to the authorization to donate organs and tissues for transplantation. **Method:** 16 family members who consented in the organs donation in 2007 were individually interviewed, being: seven sons, five fathers, three siblings and one spouse. The interviews were based on the following guiding question: “What did you think when you signed the authorization for organ donation?” **Results:** The age of the family members varied from 25 to 64 years, with mean age of 41.50 (± 10.95) years. The altruism prevailed with 56.25%, followed by the feeling of “signing off the death” of the family member, 18.75%. **Conclusion:** To consent in the donation carries several meanings for the family, and to understand the aspects involved in the authorization facilitates the development of the nursing care plan, hence reducing the stress and suffering of the family members.

Keywords: Nursing, Family, Brain Death, Organ Transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Bousso RS. Um tempo para chorar: a família dando sentido à morte prematura do filho [tese livre-docência]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2006.
2. Parkes CM. Luto: estudos sobre a perda na vida adulta. São Paulo: Summus; 1998.
3. Rosenblatt PC. Parent grief: narrative of loss and relationship. Philadelphia: Brunner-Mazel; 2000.
4. Santos MJ, Massarollo MCKB. Processo de doação de órgãos: percepção de familiares de doadores cadáveres. Rev Latino-am Enfermagem. 2005;13(3):382-7.
5. Bousso RS. A teoria dos sistemas familiares como referencial para pesquisas com famílias que experienciam a doença e a morte. Rev Min Enferm. 2008;12(2):257-61.
6. Gimbel RW, Strosberg MA, Lehrman SE, Gefenas E, Taft F. Presumed consent and other predictors of cadaveric organ donation in Europe. Prog Transplant. 2003;13(1):17-23.
7. Schirmer J, Roza BA. Family, patients, and organ and tissue donation: who decides? Transplant Proc. 2008;40(4):1037-40.
8. Bardin L. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70; 1977.
9. Moraes EL, Massarollo MCKB. Family refusal to donate organs and tissue for transplantation. Rev Latino-am Enfermagem. 2008;16(3):458-64.
10. Otero-Raviña F, Velasco CR, Rodríguez-Martínez M, Mareque AI, Burgos RR, Rozados AM, et al. Organ donation process: quinquennial analysis in a Spanish autonomous region. Transplant Proc. 2005;37(9):3643-5.
11. Dodd-McCue D, Cowherd R, Iveson A, Myer K. Family responses to donor designation in donation cases: a longitudinal study. Prog Transplant. 2006;16(2):150-4.
12. Sadala MLA. A experiência de doar órgãos na visão de familiares de doadores. J Bras Nefrol. 2001;23(3):143-51.
13. Conesa C, Ríos A, Ramírez P, del Mar Rodríguez M, Rivas P, Parrilla P. Socio-personal factors influencing public attitude towards living donation in south-eastern Spain. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(11):2874-82.
14. Frutos MA, Blanca MJ, Mansilla JJ, Rando B, Ruiz P, Guerrero F, et al. Organ donation: a comparison of donating and nondonating families. Transplant Proc. 2005;37(3):1557-9.
15. Nogueira EC, Pereira CU. Potencial para obtenção de órgãos em um hospital de urgência em Sergipe. J Bras Transpl. 2007;10:756-61.
16. Faria JG, Branco LM, Duarte OS, Miyazaki COM, Abbud-Filho M. Doação de Órgãos para transplantes: informação e opinião de moradores do interior do estado de São Paulo. J Bras Transpl. 2007;10:752-5.
17. Frutos MA, Blanca MJ, Ruiz P, Mansilla JJ, Seller G. Multifactorial snowball effect in the reduction of refusals for organ procurement. Transplant Proc. 2005;37(9):3646-8.
18. Bellali T, Papadatou D. The decision-making process of parents regarding organ donation of their brain dead child: a Greek study. Soc Sci Med. 2007;64(2):439-50.
19. López Martínez JS, Martín López MJ, Scandroglio B, Martínez García JM. Family perception of the process of organ donation: qualitative psychosocial analysis of the subjective interpretation of donor and nondonor families. Span J Psychol. 2008;11(1):125-36.
20. Roza BA, Thomé T, Ferraz Neto BH. Quais as realidades e perspectivas no processo de doação de órgãos e tecidos. Einstein. 2008;6(4 Pt 2):155-6.
21. Padrão MB, Lima AAF, Moraes EL. Fatores que influenciam a recusa familiar no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes. J Bras Transpl. 2004;7(3):137-40.

SPIROMETRIC ASSESSMENT OF LUNG TRANSPLANTED PATIENTS: ONE YEAR FOLLOW-UP

Avaliação espirométrica de pacientes submetidos a transplante pulmonar: um ano de seguimento

Paulo Pêgo-Fernandes, Fernando Conrado Abrão, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Marlova Caramori, Marcos Naoyuki Samano, Fabio Jatene

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study was to compare spirometric data between patients submitted to single-lung and double-lung transplantation along the first year after the transplant procedure. **Introduction:** Lung transplant was first described as an experimental method in 1963; it became a therapeutic option for patients with advanced pulmonary diseases due to improvements in the organ conservation, surgical techniques, immunosuppressive therapy, and treatment of post-operative infections. **Methods:** We retrospectively reviewed records of 39 patients, who received lung transplantation in our institution between August, 2003 and August, 2006. The Post-transplant survival after 1 year occurred in 29 patients, and all of them were followed-up. **Results:** Increase of the lung function in double-lung transplant group occurred earlier, presenting statistical difference after the 1st month both in the FEV1 and FVC compared to pre-transplant values ($p < 0.05$). As to the group of patients with emphysema, comparison between two groups showed from the 3rd month a difference of the lung function. **Discussion:** Both analysis of the whole group added to the subgroup of emphysema patients supplied relevant data that points out the advantage of the bilateral over the unilateral transplantation. Although values of pre-transplant lung function were worse in the double-lung group, such difference did not occur again in the subsequent months to the surgery. **Conclusion:** There was a clear tendency to higher and earlier improvement in FVC and FEV1 in the bilateral transplant group.

Keywords: Lung Transplantation; Spirometry, Respiratory Function Tests, Emphysema

INTRODUCTION

In agreement with the International Society for Heart and Lung Transplantation, the transplant is indicated for patients with advanced uncontrolled chronic pulmonary disease or those who had no efficiency from the medical treatment, despite the maximal medical therapy.¹

Initially, only pulmonary fibrosis was indicated to receive lung transplantation.² However, indications have been expanded: Cystic fibrosis, primary and secondary forms of pulmonary hypertension (PH), bronchiectasis, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) primarily the emphysema phenotype.³

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is considered to be the fifth leading cause of death around the world by 2020.⁴ For many years, the only treatment improving the survival in patients with advanced COPD was chronic home oxygen therapy.^{5,6} Since the 1990s, however, orthotopic lung transplantation has proved to be an effective therapeutic alternative, although indication for such procedure is restricted when using the criteria of age, co-morbidity, and surgery feasibility.⁷

It has been proved the post-transplant survival benefits in patients with advanced pulmonary fibrosis and PH. For patients with cystic fibrosis and COPD, such benefit is still being questioned; the gain in quality of life and physical activity tolerance appears to be more important.⁸⁻¹²

Instituição:

Disciplina de Cirurgia Torácica do Instituto do Coração, São Paulo/SP

Correspondência:

Paulo M. Pêgo-Fernandes

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 2º andar – sala 9 – São Paulo / SP – CEP: 05403-000 – Brasil

Tel.: (11) 3069 5922

E-mail: paulopego@incor.usp.br

Recebido em: 15.12.2008

Aceito em: 26.12.2008

Double-lung transplant is necessary in suppurative diseases that attack both native lungs. In these cases, the persistence of an infected lung in transplanted individuals in need of immunosuppressive therapy can lead to infectious exacerbations and risk of respiratory complications, such as chronic sputum production and progressive post-operative physical limitation.

Since the technique of unilateral transplant is simple and demands less surgical time, initially patients with non-suppurative diseases such as emphysema and pulmonary fibrosis are often transplanted using this modality.¹³

However, even in non-suppurative diseases there seems to be major improvements when bilateral transplant is carried out. As an example, COPD bearers subjected to bilateral transplant present better lung function and trend to improve their long-term survival in spite of an apparent equity between both methods when considering tolerance to exercises and quality of life.^{3,14}

Since its initial description, the survival of transplanted patients is increasing. At this time, some centers present a higher than 80% one year survival, with mean 60% 3 years survival. With the increased life expectation, it is important to study the follow-up methodology and long term controlling, in order to make rapid and accurate diagnosis of infectious complications and rejection.¹⁵

Spirometry is used in the transplanted patients' follow-up. Assessment of forced expiratory volume in the first second (FEV1) and in forced vital capacity (FVC) is a reproducible method to screening complications, like rejection, bronchiolitis obliterans and infections. Nevertheless, such method has low diagnosis specificity as to the type of complication.

In the case of unilateral transplants, there is still one more trap when interpreting spirometric data. The fall in the FEV1 can be a consequence of the mentioned complications, as well as the progression of the disease or hyperinsufflation in the native lung.

Higher than 11% and 12% decreases in FVC and FEV1, respectively are considered significant in the bilateral transplantation. Likewise, higher than 12% and 13% decreases in FVC and FEV1, respectively are significant in unilateral transplant. These results demand the need to further investigate organ rejection or infection.¹⁶

As previously noted, the surgical technique for bilateral transplant demands more hard work than unilateral transplant. Nevertheless, if that kind of surgery presents long term advantages for the transplanted patient, it must be carried out. Still, there is not a final answer as to the advantages of the bilateral transplant in non-suppurative pulmonary diseases. Recent data shows that spirometry in double-lung transplant is marginally advantageous to single-lung in emphysema.¹⁷

The purpose of this study was to compare spirometry data between patients submitted to single-lung and double-lung transplantation along the first year after the transplant procedure.

Our goal was to demonstrate if there is better gain in pulmonary function and persistence of such increment in the one year follow-up of bilateral lung transplant, adding one more landmark that this kind of transplant is better than the unilateral modality.

METHODS

We retrospectively reviewed records of 39 patients who received lung transplantation in our institution between August 2003 and August 2006. The Post-transplant survival after 1 year occurred in 29 patients,

and all of them were followed-up. Another 10 patients (09 single-lung transplantation and 01 double-lung transplantation) died in the first post-operative year. These patients were excluded from the study.

The follow-up after the hospital discharge was performed weekly up to the end of the third month, becoming monthly or bimonthly from that period on. In all visits, the patient's pulmonary function was assessed through radiological examination and blood tests.

Spirometric values of the 29 patients who undergone by lung transplant with more than 1 year survival were analyzed. The FVC and FEV1 values were analyzed as a percentage of the forecast from the patient's last test before the transplant, and 1, 3, 6, and 9 months and one year post-operative.

All spirometric measurements were carried out in accordance to the international proceedings using a portable spirometer (Koko Spirometry; Pulmonary Data Services Instrumentation, Inc, Louisville, Lap) or pletismograph (MedGraphics Elite Dx System, St Paul, MN). Results were expressed in absolute values and the percentage of the forecast was calculated using Knudson *et al* equations.¹⁸ Tests were always carried out in the morning (Mondays from 8:30 to 11:30 am).¹⁹

Patients were divided in two groups, according to their type of lung transplant: 11 single-lung patients, and 18 double-lung patients. Each group had pre- and post-transplant measurements (1, 3, 6, 9, and 12 months) performed.

Each measurement passed by a normality test (Kolmogorov-Smirnov). The spirometric evolution of each group in the pre-transplant up to one year post-operative was compared using the analysis of variance (ANOVA). Comparative analysis between unilateral and bilateral transplants was performed using the t-Student test for the average comparison. The value of significance attributed was $\alpha = 0.05$.

The sub-group of patients with pulmonary emphysema (5 unilateral and 4 bilateral transplants) was analyzed separately using the same statistical methodology. Statistical calculations were carried out using the Sigma Plot V10.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS:

Demographic features and lung function in pre-transplants:

The lung function of eighteen patients who undergone by bilateral lung transplant and eleven patients subjected to unilateral transplant were analyzed. Chart 1 shows baseline data of each group of patients. There was difference in the FVC and FEV1 on pre-transplant spirometry between unilateral and bilateral transplant ($p=0.002$ and $p<0.001$). Patients who undergone by double-lung transplant presented worst lung pre-transplant function. CVF of transplanted double-lung recipients presented an average 14% lower than the unilateral transplant group. The difference of preoperative VEF1 was 11%. The mean age in both groups also appeared to be different in the 13 years older unilateral transplant than the bilateral ones ($p=0.005$).

As to previous disease, the single-lung transplant group presented higher amount of pulmonary fibrosis, while the double-lung transplant group presented more cystic fibrosis, bronchiectasis, lymphangioleiomyomatosis and pulmonary hypertension. The only condition with similar amount of unilateral and bilateral transplants in our casuistic is the pulmonary emphysema.

Table 1. Demographic data of lung transplant recipients: Single vs Double-lung transplant. ($\alpha = 0.05$)

	Single-lung N=11	Double-lung N=18	
Sex	4F 7M	5F 13M	$p = 0.694$
Age (ys)	53.9 +/- 7.10	40.83 +/- 12.86	$p = 0.005$
Height (cm)	160 +/- 9.06	164 +/- 8.0	$p = 0.206$
Weight (Kg)	61.09 +/- 10.75	58.55 +/- 12.32	$p = 0.578$
FVC %	54.27 +/- 7.70	40.23 +/- 12.45	$p = 0.002$
FEV1%	44.11 +/- 18.59	23.68 +/- 9.18	$p < 0.001$
Disease			$p = 0.007$
Emphysema	5	4	
Pulmonary Fibrosis	6	1	
Bronchiectasis		6	
Cystic Fibrosis		5	
Lymphangioleiomyomatosis		1	
Pulmonary Hipertension		1	

Post-transplant lung function evolution:

The increase in the lung function among the double-lung transplant group was more premature, with statistical difference from the 1st month both in the FEV1 (Figure 1) and FVC (Figure 2) compared to the pre-transplant amounts ($p < 0.05$). The CVF of this group increasingly persisted along one year, finding a significant increase between values in the 9th and 12th month, compared to the first post-operative month ($p < 0.05$).

In the single-lung transplant group, there was a significant increase in FVC after 3 months ($p = 0.002$) and in FEV1 after 6 months ($p = 0.004$). After that period, FEV1 and FVC in the unilateral group did not vary significantly along the follow-up.

Comparison of the post-transplant FEV1 and FVC (1, 3, 6, 9, and 12 months) between unilateral and bilateral groups did not show statistically significant difference. Both groups improved as to the functional point of view.

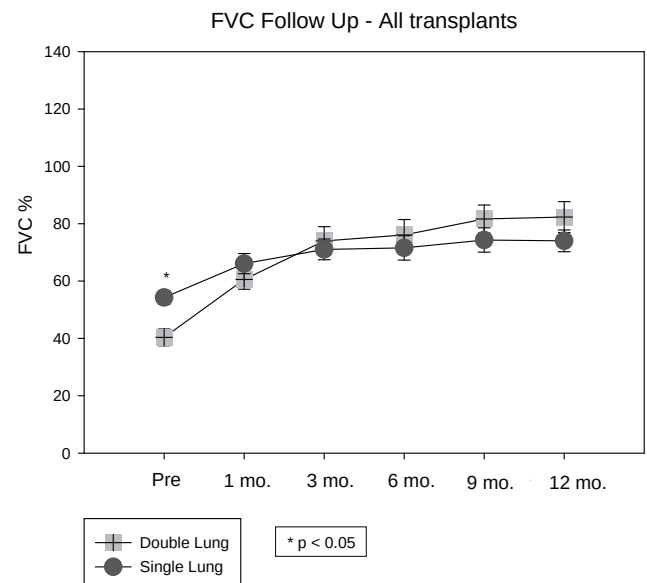
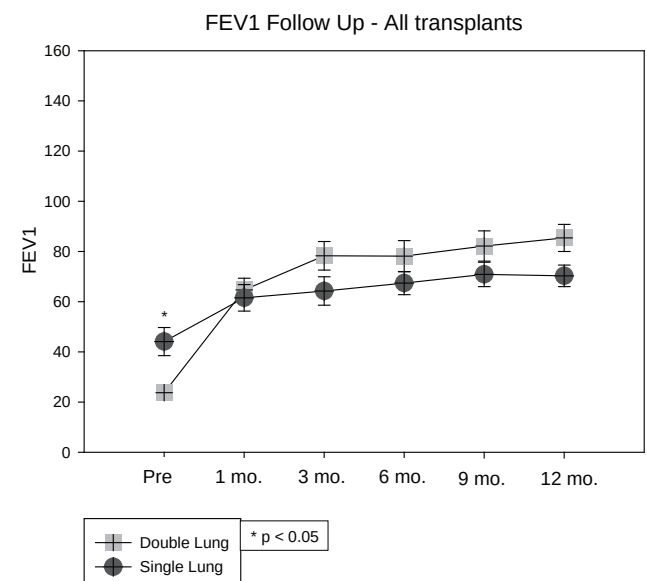
The bilateral transplant group had a proportionally higher gain, since their pre-transplant lung function was more compromised. The gain in FEV1 in the double-lung transplant comparing to the lung function after 1 year versus the preoperative amount was 3.75 times against 1.66 times in the single-lung group ($p < 0.001$). FVC increased 2.14 times in the bilateral group against 1.37 times of the unilateral one ($p < 0.001$).

Sub-group of emphysema patients:

During the period analyzed in our study, 9 patients with pulmonary emphysema were subjected to pulmonary transplant, 5 single-lung and 4 double-lung transplants. Therefore, it was possible to compare both techniques in this sub-group of patients.

Upon the comparison of pre-transplant variables from each group, there was no observed difference as to the age, height, weight or pulmonary function (Table 2).

Figures 3 and 4 show the evolution of functional data (FVC and FEV1) along 1 year with the emphysema patients subjected to pulmonary transplant.

Figure 1. Forced vital capacity of lung transplant recipients (Single vs Double-lung)**Figure 2.** Expiratory forced volume in one second of lung transplant recipients (Single vs Double-lung)

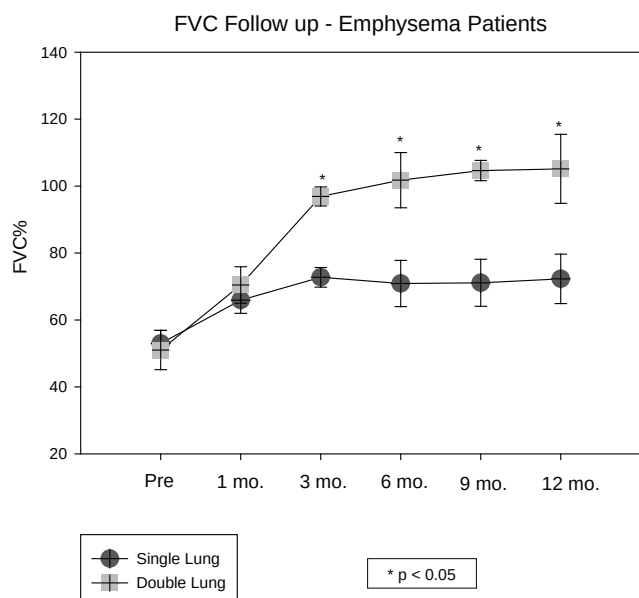
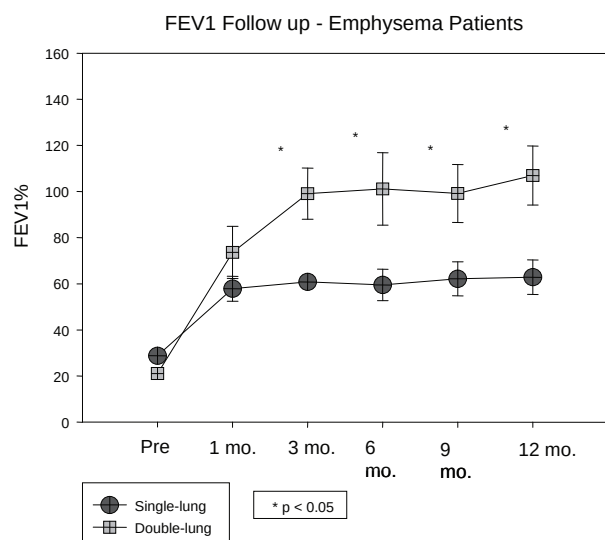
There was no significant variation in the FVC among the unilateral group in the post-transplantation months compared to the pre-transplant amounts ($p = 0.861$). For the same group, the FEV1 post-transplants presented an increase from month 6, which was maintained in the subsequent assessment ($p = 0.002$).

The double-lung transplant group showed significant increase in FVC and FEV1 from the third post-transplant month ($p < 0.001$ and $p = 0.002$).

Comparison between both groups shows that from the 3rd month on, there is a difference in the lung function. The unilateral transplant

Table 2. Demographic data of lung transplant emphysema recipients: Single vs Double-lung transplant ($\alpha=0.05$).

	Single-lung N=5	Double-lung N=4	
Sex	3F 2M	4M	$p = 1.000$
Age (ys)	52.2 +/- 8.13	56.25 +/- 6.39	$p = 0.444$
Height (cm)	155 +/- 9.0	165 +/- 7.1	$p = 0.128$
Weight (Kg)	55.4 +/- 7.4	63.8 +/- 16.2	$p = 0.331$
FVC %	52.98 +/- 8.70	51.02 +/- 11.73	$p = 0.781$
FEV1%	27.15 +/- 5.58	21.08 +/- 4.75	$p = 0.128$

Figure 3. Forced vital capacity of lung transplant emphysema recipients (Single vs Double-lung)**Figure 4.** Forced expiratory volume in one second of lung transplant emphysema recipients (Single vs Double-lung)

group with mean 72,7 +/- 5,8 % CVF forecasted and bilateral with 96,8 +/- 5,6 % ($p=0.001$). This finding is repeated when comparing the FEV1. Unilateral with 53.4/-15.1 % and bilateral with 99.1/-22.2 % ($p=0.015$).

The difference in the lung function between groups is maintained in the 6, 9 and 12 months of measurement.

DISCUSSION

This study observed the spirometric evolution of the lung transplanted patients after one year, comparing the single-lung and double-lung transplant. Both analysis of the whole group and the sub-group of emphysema patients supplied relevant data that adds landmarks to the advantages of the bilateral over the unilateral transplant.

Values of FVC and FEV1 pre-transplant were lower in patients who undergone by double-lung transplant compared to the unilateral transplant. Concerning the selection of patients with cystic fibrosis and bronchiectasis, they were generally young and presented worst impairment of the lung function in the bilateral transplant.

Although the amounts of the pre-transplant lung function were worse in the double-lung group, this difference did not occur again in the subsequent months followed the surgery. After one year of follow-up, the mean gain of 2.14 times the initial amount of FVC, 3.75 times of FEV1 in bilateral transplant patients, 1.37 times the initial amount of FVC, and 1.66 times of FEV1 in unilateral transplant. ($P = 0.004$ and $P = 0.001$).

With a different initial lung function, it has been shown that after one month, both groups were equal up to the end of the first year. There was no statistical or clinically significant difference. To sum it up, the double-lung transplant patients, despite the worse initial lung function presented a performance at least equal to the single-lung ones along the follow-up.

When analyzing separately the group of the emphysema patients, it is possible to compare both modalities of transplant in patients with similar anthropometric characteristics and the preoperative function. In patients with similar characteristics, the double-lung transplant showed higher and more premature increase in the lung function showing advantages over the single-lung after the 3rd post-transplant month.

There is no consensus as to the right moment to perform the transplant in COPD. The current recommendation to include only those patients with severe COPD and respiratory insufficiency is the most appropriate, since the mortality rate is high in this population^{10,11}.

Approximately 40 % of the current pulmonary lung transplants are carried out for advanced pulmonary emphysema¹⁵. It is not yet clearly established the advantages of the bilateral proceeding in this group. There is evidence that in the single-lung transplants the hyperinsufflation of the native lung can lead to imbalance the ventilation / perfusion ratio with serious negative hemodynamic consequences.²⁰

As to the mortality, the literature has shown that the single-lung transplantation was more often than that of patients who received double-lung transplantation ($p<0,017$). Furthermore, the risk of death among the emphysema patients receiving a single-lung transplant was nine-fold higher than patients who received double-

Table 3. Lung Function values in all single and double-lung transplant during follow-up. Values expressed in % predicted.

Variable	Transplant	PRE	1 mo.	3 mo.	6 mo.	9 mo.	12 mo.
FVC	Single	55,71% □	65,55%	73,99%*	76,66%*	79,01%*	77,37%*
	Double	40,37%	59,06%*	72,22%*	76,10%*	81,64%*	82,31%*
FEV1	Single	44,11% □	61,55%	64,26%*	67,39%*	70,86%*	70,29%*
	Double	23,72%	62,41%*	76,53%*	78,13%*	82,17%*	85,41%*

□ Statistical significant difference between single and double transplant

* Statistical significant difference compared to pre-transplant values

Alpha = 0.05

lung at the transplant.¹⁴ Still, we can mention that the improved long-term survival of double-lung transplantation over single-lung transplantation in emphysema patients remains a favorable prognostic factor in the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) registry 15.

In our study, patients with emphysema showed that the preoperative amounts of FVC and FEV1 were similar to the literature. A series of 306 recipients reported by Cassivi *et al* showed a mean FVC and FEV1 of 51% and 16% of the forecast, respectively.²¹ Still, in this study, the mean values raised to 84% and 79% forecasted to the 1 year follow-up. This difference is significant. Our study presented a significant increase of those same amounts. However, this fact occurred for FEV1 and FVC in double-lung transplantation from the third month and only for FEV1 from 6^o month in single-lung transplantation. Ferrer *et al*⁷ reported the mean amounts of FVC and FEV1 were 41.8% and 21.1% to predicted, at a sample with 65 patients with Emphysema.

A factor that must be considered is that if patients who underwent by single-lung transplant did not present a better performance in the post-operative examinations due to the progression of the disease in the native lung because of the hyperinflation in the remaining lung.

Hyperinflation of the native lung is defined as a swing in the mediastinum towards the grafted lung, with rectification of the ipsilateral diaphragm, leading to a mechanical disadvantage in

the ventilation, which can also cause a hemodynamic worsening due to the increased thoracic pressures. This is a factor associated to the lowest amount of FVC and FEV1 of unilateral transplants, especially in obstructive diseases.²²

The spirometric results were better for recipients in the group of bilateral-lung transplantation. The hyperinflation above discussed, could be a reason to the reduction in the amounts of the single-lung transplantation. We do not know whether patients with Pulmonary Fibrosis and other diseases treated with double-lung transplantation would have the same behavior than patients with emphysema, since in our sample six patients received double-lung transplantation and only one received single-lung transplantation.

Other reason that could be responsible by the significant difference is only the presence of the native lung regardless the LHI, as it was mentioned above, which slows the progression of the disease. Moreover, in cases of double-lung transplantation, both lungs are replaced, then reducing the influence of the pulmonary disease.

CONCLUSION

There was a significant improvement in the lung function both in unilateral and bilateral transplant after one year. There was a clear tendency towards a higher and more premature improvement in FVC and FEV1 in the bilateral transplant group. More patients as well as a longer follow-up are necessary in order to confirm the facts which were presented.

RESUMO

Objetivo: A proposta deste estudo foi comparar dados espirométricos entre pacientes submetidos a transplante pulmonar unilateral e bilateral.

Introdução: O transplante pulmonar, inicialmente descrito como método experimental em 1963, transformou-se em opção terapêutica para alguns pacientes com pneumopatia terminal. Isso ocorreu devido ao aperfeiçoamento das técnicas de preservação e operatórias, terapia imunossupressora e manejo de infecções pós-operatórias. **Métodos:** Foram revisados retrospectivamente 39 prontuários de pacientes submetidos a transplante pulmonar em nossa instituição entre agosto de 2003 e agosto de 2006. Destes, 29 pacientes apresentaram sobrevida de um ano, no mínimo. Esses 29 pacientes foram avaliados. **Resultados:** A função pulmonar aumentou mais precocemente em pacientes submetidos a transplante bilateral, com significância estatística a partir do 1^o mês para VEF1 e CVF, em comparação com os valores pré-transplante ($p < 0,05$). Nos pacientes portadores de enfisema, a comparação entre os pacientes submetidos a transplante unilateral e bilateral mostrou diferença a partir do 3^o mês. **Discussão:** As análises dos grupos e do subgrupo com enfisema sugerem superioridade do transplante bilateral em relação ao unilateral. Apoiando essa tendência, os valores da função pulmonar pré-transplante eram piores no grupo bilateral, porém essa diferença não persistiu nos meses subsequentes ao procedimento. **Conclusão:** Há clara tendência de ganho maior e mais precoce de função pulmonar no grupo de pacientes que foram submetidos ao transplante bilateral.

Descritores: Transplante de Pulmão; Espirometria; Testes de Função Respiratória; Enfisema

REFERENCES

- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation*. 1998 Oct 15;66(7):951-6.
- The Toronto Lung Transplant Group. Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA*. 1988 Apr 15;259(15):2258-62.
- Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, Arcasoy SM, Blumenthal NP, Kaiser LR, et al. Bilateral versus single-lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg*. 2000 Dec;70(6):1813-8; discussion 8-9.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980 Sep;93(3):391-8.
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981 Mar 28;1(8222):681-6.
- Ferrer J, Rodriguez E, Roman A, Bravo C, Roldan J, Hermosilla E, et al. Factors related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3317-22.
- Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2004 Dec;59(12):1020-5.
- Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, de Boer WJ, van der Bij W. Does lung transplantation prolong life? A comparison of survival with and without transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1998 May;17(5):511-6.
- Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Aug;126(2):469-75.
- Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*. 2002 Feb;21(2):226-32.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*. 1998 Jan 3;351(9095):24-7.
- Mal H, Andreassian B, Pamela F, Duchatelle JP, Rondeau E, Dubois F, et al. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3):797-802.
- Angles R, Tenorio L, Roman A, Soler J, Rochera M, de Latorre FJ. Lung transplantation for emphysema. Lung hyperinflation: incidence and outcome. *Transpl Int*. 2005 May;17(12):810-4.
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Aug;26(8):782-95.
- Martinez JA, Paradis IL, Dauber JH, Grgurich W, Richards T, Yousem SA, et al. Spirometry values in stable lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):285-90.
- Mason DP, Rajeswaran J, Murthy SC, McNeill AM, Budev MM, Mehta AC, et al. Spirometry after transplantation: how much better are two lungs than one? *Ann Thorac Surg*. 2008 Apr;85(4):1193-201, 201 e1-2.
- Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Jun;127(6):725-34.
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):153-61.
- Stevens PM, Johnson PC, Bell RL, Beall AC, Jr., Jenkins DE. Regional ventilation and perfusion after lung transplantation in patients with emphysema. *N Engl J Med*. 1970 Jan 29;282(5):245-9.
- Cassivi SD, Meyers BF, Battaferano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 2002 Nov;74(5):1663-9; discussion 9-70.
- Yonan NA, el-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya AK. Single-lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant*. 1998 Feb;17(2):192-201.

REGRESSÃO DE LINFOMA GÁSTRICO MALT EM TRANSPLANTE RENAL APÓS CONVERSÃO DA IMUNOSSUPRESSÃO PARA SIROLIMO

Malt gastric lymphoma regression in a renal transplant after conversion of immunosuppression to sirolimus

Euler Pace Lasmar, Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Marcus Faria Lasmar, Leonardo Faria Lasmar, Adalberto Fernandes Nogueira, Luiz Flávio Couto Giordano, Heloisa Reniers Vianna.

RESUMO

O linfoma não-Hodgkin de células B é a disfunção linfo-proliferativa mais comum após transplante de órgão sólido e seu tratamento não é bem definido. Reportamos um caso de linfoma gástrico MALT com remissão rápida, persistente e completa após conversão da imunossupressão de ciclosporina (CsA) para sirolimo (SRL). Uma mulher de 42 anos submetida a transplante renal em 1992 evoluiu sem maiores anormalidades até 2006, quando uma gastroscopia executada para investigar sintomas dispépticos mostrou uma associação de linfoma gástrico MALT (com componentes de baixo e alto graus) com uma infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Foram realizadas duas intervenções terapêuticas com intervalo de uma semana: tratamento da infecção por *H. pylori* (associação de omeprazol, amoxicilina e claritromicina por 14 dias) e modificação da imunossupressão, substituindo a CsA e azatioprina (AZA) por SRL. Ecoendoscopia de controle executada um mês depois mostrou persistência da infecção por *H. pylori* e ausência do tumor gástrico. Novas ecoendoscopias executadas aos dois, sete meses e um ano após a terapia confirmaram a ausência da neoplasia e erradicação do *H. pylori*. Atualmente, a paciente não apresenta queixas, com valores de creatinina de 1,8 mg/dl, fazendo uso de SRL e iversatan. A SRL tem sido extensivamente estudada como droga anticancerígena, atuando como inibidor do mTOR (mammalian target of rapamycin). Dados acumulados na literatura suportam o papel do mTOR na linfomagenese. Pelo que sabemos, este é o primeiro relato de linfoma gástrico MALT em paciente submetido a transplante renal com remissão completa após alteração do esquema de imunossupressão com a introdução de SRL.

Descritores: transplante renal, linfoma Malt, imunossupressão

INTRODUÇÃO

As doenças linfoproliferativas no pós-transplante ocorrem em 1 a 20% de receptores de transplante de órgãos sólidos, a maioria delas determinadas pelo linfoma não-Hodgkin de células B.¹ A ocorrência em receptores renais está associada a um maior risco de morte e à diminuição da taxa de sobrevida de 80% para 65% em cinco anos.² O tratamento não está bem definido e determina um risco significativo de rejeição ou perda da função renal. Tem sido demonstrado que o sirolimo (SRL), uma droga imunossupressora inibidora do mTOR (mammalian target of rapamycin), exibe propriedades anti-tumorais *in vitro* e *in vivo*. Pelo que sabemos, este é o primeiro relato de regressão de linfoma gástrico MALT (LGM) em paciente transplantado renal após conversão de ciclosporina (CsA) para SRL.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 42 anos, branca, submetida a transplante renal em 03/06/1992 com doadora irmã (três mismatches) evoluiu sem anormalidades durante o período imediato pós-operatório, recebendo tratamento imunossupressor com CsA, azatioprina (AZA) e prednisona.(PRED). Apresentou um episódio de rejeição

Instituição:

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

Correspondência:

Euler Pace Lasmar

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

Tel.: (31) 3297 8848

E-mail: lasmar@superig.com.br

Recebido em: 26.08.2008

Aceito em: 30.09.2008

aguda em 1994, controlado com pulsoterapia (metilprednisolona, 250 mg x 3 dias). Em janeiro de 2001 apresentou quadro de papiloma vírus vaginal, quando a dose de AZA foi reduzida (100 – 75 mg). A paciente foi submetida à endoscopia digestiva alta em 07/06/2006 devido a sintomas dispépticos, tendo sido feito diagnóstico histológico e imunohistológico de linfoma gástrico MALT (com componentes de baixo e alto graus) associado à presença de *H.pylori* (Figuras 1 e 2). O tratamento para erradicação do *H.pylori* foi iniciado em 13/06/2006, com o uso de omeprazol, amoxicilina e claritromicina por 14 dias. Em 20/06/06, foi alterada a imunossupressão, com a substituição do CSA e AZA por SRL dose de 4 mg/dia. Naquela época, o nível de creatinina era de 2,1 mg/d e a sorologia para Epstein Barr-vírus (EBV) para IgM e IgG foi positiva. As tomografias computadorizadas (TC) do cérebro, abdômen e tórax foram normais. A endoscopia digestiva superior de controle realizada em 12/7/2006 mostrou apenas gastrite crônica ativa com atrofia e metaplasia intestinal, ainda associada à presença de *H.pylori*. Não se encontrou mais neoplasia (Figura 3). A ecoendoscopia apresentou apenas espessura localizada da parede gástrica envolvendo predominantemente as camadas de mucosa e submucosa, além de pequenos e inespecíficos nódulos linfáticos peri gástricos. Novas endoscopias foram executadas em 21/08/2006, 08/01/2007 e 25/09/2008 evidenciando ausência de neoplasia e *H.pylori*. Atualmente, a paciente não apresenta queixas, com valores de creatinina de 1,8 mg/d e 9,4 mg/d de Hb sérica, decorrente do uso de SRL e ibersatan.

DISCUSSÃO

Infecção por EBV, infecção gástrica pelo *H. pylori* e imunodeficiência induzida por medicação imunossupressora constituíram fatores de risco bem conhecidos para desenvolvimento de LGM em nossa paciente. Primeiramente, a infecção por EBV é uma infecção altamente prevalente na população adulta, com aproximadamente 90% dos indivíduos apresentando evidência de infecção anterior por volta dos 40 anos. Mesmo que o EBV possa ser identificado em muitos linfomas, espera-se que seu impacto no desenvolvimento do LGM seja pequeno, pois a infecção é quase onipresente e a sua prevalência não muda há gerações. Mais ainda, o linfoma gástrico primário raramente tem sido associado ao EBV.³ Em segundo lugar, as drogas imunossupressoras após transplante renal aumentam de forma substancial o risco para LGM (30 a 50 vezes).⁴ A estimulação antigênica crônica induzida pelo enxerto e a subsequente imunossupressão provavelmente são os mecanismos determinantes da doença. A proliferação policlonal de células B geralmente tem sido vista primeiro em pacientes transplantados, dos quais 69% surgem em locais extra-nodais.³ O prognóstico depende da pronta intervenção terapêutica e da redução da imunossupressão. Em terceiro lugar, o fato da infecção por *H. pylori* invariavelmente preceder o desenvolvimento de LGM é agora amplamente aceito. A

observação de baixa resposta antigênica do LGM de células B de baixo grau à presença de microorganismo estimulou pesquisadores a testar se a estimulação do tumor mediada por células T seria interrompida com a erradicação do *H. pylori*. Publicações recentes confirmaram a regressão do LGM de baixo grau após erradicação do *H. pylori* em até 62% dos casos num período de 12 meses.⁵ Os LGM de alto grau são geralmente considerados em estágios já independentes da infecção por *H. pylori*, havendo alguns estudos sobre o papel da erradicação do microorganismo nessa situação. Recentemente, têm sido publicados pequenas séries e estudos de casos mostrando que os LGM primários de alto grau podem regredir completamente após alguns meses em até 50% dos casos após erradicação do microorganismo, especialmente no estágio I. 6

Duas intervenções terapêuticas com intervalo de uma semana foram realizadas para tratar LGM em nossa paciente: tratamento da infecção por *H. pylori* e modificação da imunossupressão por substituição da CsA e AZA por SRL, com desaparecimento do LGM e persistência da infecção por *H. pylori* nos exames histológicos realizados após um mês de tratamento. Embora o LGM possa desenvolver-se em pacientes de transplante renal e geralmente respondem à erradicação do *H. pylori*,⁷ deve-se considerar que a remissão histológica após a erradicação da bactéria geralmente leva meses ou até um ano, o que não ocorreu com a nossa paciente, que teve regressão rápida do tumor. O SRL, uma lactona macrocíclica produzida pela bactéria *streptomyces higroscopicus* é uma opção promissora no manuseio de tumores pós-transplante. Inicialmente identificado como um agente fungicida, seu uso tem se estendido como agente imunossupressor para prevenção de rejeição após transplante de órgão sólido e como um agente anti-proliferativo em stents de órgãos para evitar reestenose. Mais recentemente, ele tem sido extensivamente estudado como droga anticancerígena, possuindo ação anti-angiogênese e anti-proliferativa no complexo mTOR. O mTOR é uma quinase serina/treonina que regula o crescimento celular através do complexo-1 do mTOR, cuja ativação tem sido implicada em diversos cânceres humanos. Dados acumulados apóiam o papel do mTOR na linfomagenese e muitos ensaios clínicos estão em andamento com essas drogas, visando o tratamento de diversas malignidades, inclusive do linfoma, sarcoma e glioblastoma.^{8,9}

CONCLUSÃO

No nosso conhecimento este é o primeiro caso de linfoma gástrico MALT em paciente de transplante renal que apresentou pronta e persistente remissão histológica após alteração do esquema imunossupressor com a introdução de SRL. Estas observações devem estimular maiores estudos sobre o papel dessa droga e de outros novos inibidores do mTOR no tratamento de LGM associado ou não à imunossupressão.

ABSTRACT

B-cell non-Hodgkin lymphoma is the most common post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation and its treatment is not well defined. We report a case of gastric MALT lymphoma with fast, persistent, and complete remission after conversion of the immunosuppression from cyclosporine (CsA) to sirolimus (SRL). A 42-year-old woman was submitted to renal transplant in 1992 and had a evolution with no major abnormalities until 2006 when a gastroscopy performed to investigate dyspeptic symptoms showed a mixed MALT gastric lymphoma (with low and high grade components) associated with the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

Two therapeutic interventions in a one-week interval were carried out: treatment of the *H. pylori* infection (association of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for 14 days) and modification of the immunosuppression by substitution of CsA and azathioprine (AZA) by SRL. Control endoscopy performed one month later showed persistence of *H. pylori* infection and absence of gastric tumor. New endoscopies performed at two-month, seven-month and one year after therapy confirmed the absence of neoplasia and *H. pylori* eradication. Currently, the patient has no complaints, with creatinine values of 1.8 mg/dl using SRL and iberesat. SRL has been extensively studied as an anticancer drug, acting as inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor. Accumulating data support mTOR's role in lymphomagenesis. As far as we know, this is the first report of a gastric MALT lymphoma in a renal transplant patient that presented complete remission after alteration of the immunosuppression scheme with the introduction of SRL.

Keywords: renal transplant, Malt lymphoma, immunosuppression

REFERÊNCIAS

1. Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas. In: Magrath IT, ed. The Non-Hodgkin's Lymphomas. 2nd ed., New York, NY: Oxford University Press. 1997:171-86.
2. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al: Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. Transplantation. 2005;80:1233.
3. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, Singh N, Whelan J, Isaacson PG. Low grade gastric B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue in immunocompromised patients. Histopathology. 1996;28:129-34.
4. Hoover RN. Lymphoma risks in populations with altered immunity—a search for mechanism. Cancer Res. 1992;52 (suppl):5477S–8S.
5. Fischback W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy. Experience from a large prospective series. Gut. 2004;53:34-7.
6. Sepulveda AR, Coelho LGV. Helicobacter pylori and gastric malignancies. Helicobacter. 2002;7(Suppl. 1):37-42.
7. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. Transpl Int. 2005;18:643-50.
8. Smith SM. Clinical development of mTOR inhibitors: a focus on lymphoma. Rev Recent Clin Trials. 2007;2:103-10.
9. Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. Oncogene. 2006;16;25:6436-46.

O PAPEL DO ASSISTENTE SOCIAL NA CENTRAL DE NOTIFICAÇÃO, CAPTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE ÓRGÃOS DA BAHIA

THE ROLE OF THE SOCIAL ASSISTANT AT THE CENTER OF NOTIFICATION, CAPTURE AND DISTRIBUTION OF ORGANS IN BAHIA

Sílvia Franco Dórea Bandeira*

RESUMO

Artigo que trata do desenvolvimento do trabalho de doação/transplante de órgãos e tecidos realizado pela Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos da Bahia (CNCDO). Este trabalho objetiva informar e avaliar o ingresso do Assistente Social nesse processo, visando dinamizar o sistema de doação e dar assistência social à coletividade, na área da doação de órgãos.

A metodologia de trabalho do Serviço Social envolve palestras, seminários e contatos corpo-a-corpo com indivíduos durante todo o processo de doação, possibilitando o acesso a informações e viabilizando o esclarecimento do papel do Assistente Social na CNCDO e versando sobre a doação / transplante, cuja tônica é educar o ser humano para uma prática solidária e amorosa, no momento em que se pode salvar uma vida.

Descritores: Doadores de Órgãos; Transplante de Órgãos; Serviço Social; Assistência Social; Vida.

INTRODUÇÃO

A Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes, na Bahia vem caminhando a passos largos e se desenvolve em sua plenitude com o apoio incontestável da atual Administração. O Programa de Transplantes ganha dimensões históricas no Estado e é formatado com a Coordenação integrante da Diretoria de Atenção Especializada, da Superintendência de Atenção Integral à Saúde, da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia.

O Sistema Estadual de Transplantes delinea-se como um complexo sistema, que apresentava muitas imperfeições, mas que vem ganhando contornos mais nítidos, com mudanças de toda a ordem e estabelecimento de novos fluxos.

Também integra esse Sistema o Banco de Olhos que funciona dentro da estrutura física do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), armazenando córneas para transplante e cuidando em manter a qualidade daquele tecido, bem como a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), que permanece utilizando a estrutura física do Hospital Geral do Estado (HGE). Vale lembrar que esses são os maiores hospitais públicos do Estado da Bahia, sendo que o último configura-se como hospital de trauma, apresentando três Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

A CNCDO, criada na década de 90, já funcionou durante algum tempo no HGRS – Hospital Geral Roberto Santos, e até o ano de 2005 não vinha apresentando resultados satisfatórios, assim como o Sistema em geral. O índice de doações caía vertiginosamente. Na atual Coordenação, todo o sistema vem sendo repensado, e estão sendo estabelecidas modificações para otimizar o processo doação / transplante.

Instituição:

* Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos da Bahia (CNCDO) – Salvador / BA – Brasil

Correspondência:

Sílvia Franco Dórea Bandeira

Secretaria de Saúde do Estado da Bahia – SESAB

Av. Luís Viana Filho, 4ª Avenida, Plataforma 6, lado B, nº 400, 4º andar, Centro Administrativo da Bahia, Sussuarana – Salvador / BA – CEP: 41745-000 – Brasil

Tels.: (71) 3115 8316 / 3353 7822 / 9602 8867

E-mail: sfdb80@yahoo.com.br

Recebido em: 04.11.2008

Aceito em: 05.01.2009

Em junho de 2007, com a nova gestão, toda equipe de Coordenação Estadual deslocou-se para a CNCDO.

No estado da Bahia, além da Central de Transplantes, coube à estrutura da Secretaria da Saúde do estado da Bahia (SESAB) a Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes (COSET), que gerencia e regula todo o sistema. Assim sendo, a COSET vem se encarregando da reestruturação da Central de Transplantes em todos os seus aspectos, no que concerne aos recursos humanos, materiais, estabelecimento de fluxos e tomada de decisões no âmbito administrativo.

O trabalho tem sido árduo. Várias modificações e intervenções foram necessárias, visando melhorar o sistema de doação. A inclusão do trabalho do Serviço Social no processo comprova esse objetivo.

A CNCDO apresentava espaço físico reduzido e havia necessidade de implantar rotinas de toda ordem. Algumas mudanças aconteceram na Coordenação da Central de Transplantes, como a contratação de médicos para a busca ativa e profissionais de enfermagem, seleção de estagiários de Medicina e Enfermagem, contratação de psicólogo, cursos de informática, reciclagem no sistema DATASUS para os profissionais administrativos e aquisição de novos motoristas, visando dar agilidade ao processo de doação de órgãos e tecidos, sendo que a COSET assumiu o sistema em sua totalidade.

A Busca Ativa tem na CNCDO uma forte referência, apesar de ser discutido na equipe o envolvimento que a Central de Transplantes ainda tem em ramificações do sistema que ainda não se estruturaram. Isto acontecia, por exemplo, com o Banco de Olhos que, paulatinamente, vem desenvolvendo maior autonomia e independência em suas atribuições.

Pelo fato desse sistema não se encontrar formatado em sua plenitude, a CNCDO ainda se envolvia em rotinas que não eram de sua alçada. Um exemplo disso era a condução de córneas para o Banco de Olhos, feita à época pelo motorista da Central. Atualmente, o Banco de Olhos já assume essa atividade, cuja execução cabe ao plantonista.

BREVE HISTÓRICO SOBRE SERVIÇO SOCIAL

O Serviço Social, em suas origens, está atrelado à caridade social aos pobres desassistidos. Conforme dispõe Castro ¹ em seus princípios basilares, a profissão sempre esteve vinculada ao Estado e à questão da assistência. Muito ligado à Igreja Católica em suas origens, o Serviço Social apresentava uma práxis assistencialista e, no decorrer do tempo, construiu um viés crítico em relação à realidade vivenciada.

Historicamente, no âmbito profissional, o assistente social vem assumindo uma aliança com as camadas mais desfavorecidas da população e com os movimentos sociais, como afirma Iamamoto:²

A especificidade maior que reveste o Serviço Social desde sua implantação [...] historicamente se localiza na demanda social que legitima o empreendimento. Se as Leis Sociais são, em última instância, resultantes da pressão do proletariado pelo reconhecimento de sua cidadania social, o Serviço Social se origina de uma demanda diametralmente oposta. Sua legitimação diz respeito apenas a grupos e frações restritos das classes dominantes em sua origem e, logo em seguida, ao conjunto das classes dominantes.²

Diante desse cenário, o estado buscou formas de controle para as manifestações populares, como narra Iamamoto.²

A pressão exercida pelo proletariado permanece constantemente como pano de fundo, a partir do qual atores sociais mobilizam políticas diferenciadas. Essas políticas demarcarão os limites dentro dos quais irá surgir e atuar o Serviço Social – a caridade e a repressão – limites em relação aos quais deve se constituir numa alternativa.²

O Serviço Social estava estritamente vinculado à Igreja Católica, assumindo uma prática assistencialista e fazendo com que o proletariado se conformasse com sua condição social. Posteriormente, rompeu com a Igreja, passando a delinear-se como profissão enquanto o capitalismo monopolista se consolidou. A partir daí, o estado começou a intervir na questão social por intermédio das políticas sociais públicas, havendo a carência de profissionais para operacionalizar essa intervenção.

Em março de 1967, um movimento estabeleceu o divisor de águas na reconceitualização do Serviço Social: o Encontro de Araxá (Minas Gerais), que representou o primeiro Seminário de Teorização do Serviço Social no Brasil. O Documento de Araxá buscou dar uma nova roupagem teórica à metodologia do Serviço Social. A reconceitualização do Serviço Social redefiniu todo o seu arcabouço teórico-metodológico, com uma nova perspectiva de enfrentamento da questão social, propiciando aos movimentos sociais (entenda-se classes populares) um instrumento de ação por meio do assistente social.

O Serviço Social, apresenta atualmente um leque de possibilidades no que concerne à sua atuação profissional. O Estado ainda é um grande empregador de profissionais desse porte. A área de saúde destaca-se enquanto pólo empregador, sendo os hospitais, incluindo os psiquiátricos, campos de atuação relevantes da categoria. Dessa maneira, no Judiciário, nas empresas (recursos humanos), na área de educação, na atenção à terceira idade, no atendimento a crianças e adolescentes e, recentemente, na área de transplantes de órgãos e tecidos, encontra-se uma vasta gama de possibilidades de atuação desse profissional.

O SERVIÇO SOCIAL NO SISTEMA DE TRANSPLANTE

Enquanto a equipe de enfermagem estabelecia fluxos e Procedimentos Operacionais Padrão, a Coordenação Administrativa da Central de Transplantes iniciou a organização do espaço físico e da equipe administrativa, composta por servidores que operavam as listas de espera e acompanhavam à época o status dos usuários e suas equipes.

Posteriormente, foram admitidas por concurso público três assistentes sociais, com as quais se procurou iniciar o que seria a primeira experiência do Serviço Social na CNCDO da Bahia, sendo que duas delas atualmente integram a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT) do Hospital Geral Ernesto Simões Filho em Salvador, instituto que representa significativo papel no sistema, devido ao aumento quantitativo de doações da Unidade.

A equipe de Assistentes Sociais da CNCDO começou a manter contato com hospitais públicos e com toda Rede Própria da Secretaria da Saúde do estado da Bahia (SESAB), e também com as Diretorias Regionais de Saúde (DIRES). Essas Diretorias englobam cada uma de 8 a 22 municípios, dependentes da regional.

Houve inicialmente uma sensibilização das DIRES, com envio de material informativo para divulgação do Programa de Transplantes em todo o interior do estado. Acompanhávamos também a cada passo no Hospital Geral do estado as rotinas das equipes de Busca Ativa e algumas entrevistas com familiares de potenciais doadores (após o fechamento do protocolo de Morte Encefálica).

Na Central de Transplantes o procedimento de doação e os contatos diários com as equipes na distribuição de órgãos vêm sendo acompanhado. Aos poucos, ao longo de um ano de intervenção no sistema e com a participação de todos os técnicos, a Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes vem conseguindo modificar o panorama encontrado, aumentando paulatinamente o quantitativo de doações.

Entre junho e dezembro de 2007 foi dada colaboração à equipe técnica na coordenação das áreas Administrativa e Social. Procurou-se nesse período orientar as assistentes sociais recém-chegadas sobre todo processo que envolve a doação/transplante, fornecendo-lhes inclusive a legislação pertinente sobre a matéria.

Busca-se principalmente cultivar na equipe o entusiasmo por esse trabalho, que se constitui em um campo novo de atuação para o profissional de Serviço Social, sendo que, nesse período, não existia sequer a presença de estagiários de Serviço Social.

Além das atividades mencionadas, atendia-se a imprensa e estudantes de vários cursos como Medicina, Enfermagem e Jornalismo em busca de dados e material informativo para apresentar trabalhos no meio acadêmico.

Eram atendidos também alguns usuários do sistema, transplantados ou não, em busca das mais variadas informações, tais quais: se o seu nome constava da lista de receptores; onde fazer uma consulta com médico transplantador; qual o encaminhamento para o Tratamento Fora Domicílio (TFD). Ressaltamos que é indescritível a alegria estampada no semblante de quem recebeu esse gesto humanitário e de extrema solidariedade humana, que é a DOAÇÃO DE ÓRGÃOS!

Do ponto de vista pessoal, a doação traduz-se num ato de amor, desapego e solidariedade de um ser para outro. Um indivíduo viabiliza a vida e a saúde do outro, sem conhecê-lo ou tampouco estabelecer qualquer tipo de contato. Em suma, consiste num gesto em que não há contrapartida ou interesse. O vínculo que se forma é solidário e amoroso. Do prisma social, a doação compreende fator de incentivo para que muitos salvem algumas vidas, dinamizando a existência da coletividade.

Trabalhou-se também com eventos, organizando-se palestras e divulgando-se o Programa de Transplantes nas Universidades, empresas, Projeto de Ação Global do Sesi e, na Escola Parque, em Salvador quase 300 crianças ouviram atentamente explicações sobre o tema. Este trabalho objetiva familiarizar e educar o futuro adulto com o assunto aqui discutido.

No final de 2007 começou-se a pensar sobre a necessidade de reunir a categoria para falar sobre este assunto, tão pouco conhecido no estado da Bahia, e já em abril de 2008 conseguiu-se realizar o I Seminário sobre a Prática do Serviço Social no Programa Estadual de Transplantes – Novos Desafios – com a participação de cerca de 100 profissionais e lista de espera de mais 70 pessoas

interessadas em um próximo evento, o que constituiu-se de uma grata surpresa.

A Coordenação de Transplantes vem agregando mais assistentes sociais ao sistema como um todo, por acreditar no trabalho desses profissionais em virtude de seu vínculo com a questão sócio-assistencial. Já existem reuniões e algumas assistentes sociais nas CIHDOTT que ora estão sendo formadas.

Fazendo parte da conformação do Sistema Estadual, a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos é a unidade executiva das atividades do Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

A CNCDO não tem recebido notificações de morte encefálica necessárias para desencadear o procedimento de doação de órgãos. Consideramos que as principais dificuldades passam pela falta de cultura em transplantes, ausência de conscientização dos profissionais de saúde e negativa familiar, dentre outras.

Vale ressaltar que a SESAB vem promovendo a aquisição de equipamentos para diagnóstico de Morte Encefálica, como eletroencefalograma (EEG) e o Doppler transcraniano, visando melhor identificar os potenciais doadores.

No tocante ao processo doação/transplante, vale ressaltar a legislação que ampara a criação das Comissões Intra Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT), que são constituídas através de portaria publicada no Diário Oficial do Estado, cuja designação parte da Direção da unidade à qual estão vinculadas. É importante destacar a importância daquele instituto nos hospitais, como uma das formas de promover a conscientização e sensibilização da comunidade em geral, bem como da equipe técnica sobre o processo de doação / transplante e a importância da doação de órgãos e tecidos como uma área da política pública de saúde do país.

A atuação da CIHDOTT também é de suma importância no momento da entrevista familiar, momento em que a família já foi comunicada do óbito pela unidade hospitalar e está sofrendo a perda do seu ente querido. Os membros da CIHDOTT precisam ter habilidade ao lidar com emoções que afloram durante o contato com as famílias em situação de sofrimento.

CONCLUSÃO

No que se refere ao trabalho desenvolvido pelo Serviço Social, o papel do Assistente Social vem se ampliando no Sistema Estadual de Transplantes, a partir da inclusão de mais profissionais em todas as suas ramificações, extrapolando a prática inicial na CNCDO, atuando na: CIHDOTT, promoção de eventos, articulações com as Universidades, supervisão de estágio, enfim, um diverso leque de possibilidades que envolvem o processo de doação e a possibilidade de promover a vida humana.

AGRADECIMENTOS

Quero prestar uma justa homenagem a dois senhores que foram exemplos de dignidade e honradez durante suas existências, e partiram desta vida deixando muitas saudades: Milton Brandão Dórea, meu pai, e Naudeck Lopes Bandeira, meu sogro, ambos falecidos recentemente, representando uma perda irreparável para suas famílias.

ABSTRACT

This article discusses the development of the work of donation / transplantation of organs and tissues conducted by the Center of Notification, Capture and Distribution of Organs in Bahia (CNCDO). This paper aims to inform and assess the entry of the Social Assistant in this process in order to give dynamism to the organ donation system and providing social assistance to the community. The methodology of the Social Assistance involves lectures, seminars, and personal contacts aiming to propitiate access to information and clarification on the matter to clarify the organ donation/transplantation process, whose tonic is to educate the human being towards a solidary and loving practice in a moment that can save lives.

Keywords: Organ Donors; Organ Transplantation; Social Work; Social Assistance; Life.

REFERÊNCIAS

1. Castro, MM História do serviço social na América Latina. Tradução José Paulo Netto e Balkys Villalobos. 7.ed. São Paulo: Cortez; 2006.
2. Iamamoto, MV. Relações sociais e serviço social no Brasil: esboço de uma interpretação histórico-metodológica. 21. ed. São Paulo: Cortez; 2007.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 2.268: Jun./1997. [lei nº 9.434 publicada na internet]. Fev./1997 [acesso em 15/11/2008].
4. Moura, ES (Coordenador). Protocolo de morte encefálica: rotinas do transplante no estado da Bahia: diagnóstico de morte encefálica e manutenção do potencial doador. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, Julho/2008.
5. GM/MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.262: Jun./2006. Disponível em <http://www.saude.sc.gov.br/geral/planos/plano_transplante/Plano_Estadual_Transplante_SC.pdf>. Acesso em 15/11/2008.
6. GM/MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.752: de Set./2005. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Portaria2005/GM/GM-1752.htm>>. Acesso em 15/11/2008.

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

- O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na sequência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas. Se impresso, deverá ser enviada uma via, em papel tamanho ISO A4 (212x297mm), mais uma cópia digital (CD-ROM).
- Permissão à ABTO para reprodução do material.
- Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

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

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada, preferencialmente, por e-mail ou, uma via impressa, acompanhada de CD-ROM. Os originais não serão devolvidos. Somente o JBT-Jornal Brasileiro de Transplantes poderá autorizar a reprodução em outro periódico, dos artigos nele contidos.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- Nome de cada autor - sem abreviatura, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- 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 1st 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, 17º 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: Gravidez:** 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. Linfocite, Cicatrização de Ferida e Acúmulo de Fluidos, Câncer de pele, Hiperlipidemia, Rabdomiólise e Proteinúria, Conversão para Rapamune® (sirolimo) em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 mL/min, Uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT), Uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e Doença pulmonar intersticial são condições 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, sepse e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, foram associadas à administração de sirolimo. Não se recomenda o uso de sirolimo como terapia imunossupressora para pacientes submetidos ao transplante de fígado ou de pulmão, pois a segurança e a eficácia nestas indicações ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não se recomenda a administração concomitante do sirolimo com inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, diltiazem, nicardipina, verapamil, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, *Hypericum perforatum* e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com microrganismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo seja em solução oral ou drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente, com ou sem alimentos, para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e corticosteróides; assim, a frequência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação a ciclosporina e corticosteróides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: linfocite; 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; seps; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarreia; estomatite; 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 de ciclosporina, a dose de Rapamune® (sirolimo) necessitará ser aproximadamente 4 vezes maior para responder pela ausência da interação farmacocinética (aumento aproximado de 2 vezes) e a necessidade aumentada de imunossupressão na ausência de ciclosporina (aumentada em, aproximadamente, 2 vezes). Uma vez ajustada a dose de manutenção de Rapamune® (sirolimo), os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sanguínea. **Pacientes de alto risco imunológico Terapia com Rapamune® (sirolimo) em Associação:** Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado em associação a tacrolimo e corticosteróides ou ciclosporina e corticosteróides no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco imunológico (definidos como receptores de transplante negros e/ou receptores de retransplante renal que perderam um 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.



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. **Indicação:** Profilaxia de rejeição aguda de transplante em pacientes recebendo transplantes renais alógenos em combinação com ciclosporina para microemulsão 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/1,73 m²) 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 leiomiossarcomas e outras malignidades, especialmente da pele. Excesso de exposição do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada à infecção. Os pacientes com doença ativa terna do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipocitina - guanina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar myfortic®. Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de depressão da medula óssea. Devem ser realizadas contagens de sangue total regularmente, para monitoramento de neutropenia. Risco aumentado de malformação congênita se usado durante a gravidez. Deve ser usada contracepção efetiva. A terapia de myfortic® não deve ser iniciada até que seja obtido um teste negativo para gravidez. myfortic® não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando claramente necessário. Não deve ser usado pelas mães durante a lactação, a não ser quando claramente justificado pela avaliação de risco / benefício. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas atenuadas. **Reações:** Não devem ser administradas vacinas vivas. Deve ser tomada precaução com o uso concomitante de ciclosporina e medicamentos que interferem com a circulação enterohepática. Deve ser adotada precaução com o uso concomitante de ácido, ganciclovir, antídotos 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 sistêmica de myfortic® pode mudar por ocasião da mudança de ciclosporina para tacrolimus e vice-versa. **Reações adversas:** As reações adversas à droga associadas com a administração de myfortic® em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróides incluem: Muito comuns: infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, eritema, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, tontura, parestesia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. Incomuns: infecção do ferimento, sepsis, osteomielite, infecção, infopatia, leucopenia, leucodistrofia, tremores, insônia, congestão pulmonar, rubor, sensibilidade abdominal, pancreatite, encefalopatia, hálitose, leio, osteíte, úlcera péptica, subileo, discoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do duto da parótida, doença de refluxo gastro- esofágico, hiperplasia da gengiva, peritonite, doença de gripe, edema dos membros inferiores, dor, calafrios, sede, fraqueza, anemia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, contusão, taquicardia, edema pulmonar, miocardite ventricular, conjuntivite, visão turva, artrite, dor de costas, câlculos musculares, papiloma cutâneo, carcinoma celular basal, sarcoma de Kaposi, distúrbio linfoproliferativo, carcinoma de células escamosas, sorites anormais, percepção de desidratação, hematuria, necrose tubular renal, edema de membros da unha, impotência. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico como efeitos da classe: cefaleia, exatolite, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, leio, infecções virais, neutropenia, pancitopenia. **Embalaagem e prazo:** Específicos do país. **Notas:** Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Salvadori M, Hader 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, Duro-Garcia 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, Cveti G, Sollinger H, Lien B, Tanimanovich S, Bertoni E, Sella Y, Marrast AC, ERL 8301 Study Group. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (ECMP; myfortic) is safe in kidney transplant patients. Clin Nephrol 2006;66:112-9. 4. Chan L, Mugaonkar, 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 Y, Tanimanovich, Zilber G, 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. Barnasquillo L, Senter R, Barnasquillo TL, Pinsky BR, Hardinger RL, Brennan DC, Schröder MA. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. Transplantation 2006;82:102-7. 7. Sollinger H, Levinson G, Voss B, Perich J. University of Wisconsin Dept of Surgery/ Division of Transplantation. Myfortic vs. Cellcept: A Large, Single-Center Comparison. Am J Transplant 2008 vol. 8 suppl. 2 Abstract #12. **Material derivado exclusivamente a fim de uso médico.**



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

Novartis Biociências SA
www.novartis.com.br