



Jornal  
Brasileiro de  
Transplantes

# JBT

Jornal Oficial da Associação Brasileira de  
Transplante de Órgãos - ABTO  
Volume 12, Número 2, abr/jun 2009



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



Nenhuma razão para  
pensar duas vezes

Material desenvolvido e escrito exclusivamente para o Brasil em português. Julho/2006



**PROGRAF® XL**  
(tacrolimo cápsula de liberação prolongada)

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

**Prograf® XL, cápsulas de liberação prolongada (tacrolimo)** Forma farmacéutica e apresentações: cápsulas em blister, em caixas com 50 cápsulas de 1 mg ou 50 cápsulas de 5 mg. **Uso oral adulto e pediátrico.** Indicações e posologia: indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes alógenos da 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/diária que ele utilizava de Prograf®. Doses menores de Prograf® XL podem ser suficientes como tratamento de manutenção, a critério médico. As doses subsequentes de Prograf® XL devem ser ajustadas para manter as concentrações mínimas em nível similar àsquelas anteriores à conversão. **Transplantes Hepáticos - dose inicial de Prograf® XL** não deve ser administrada antes de 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  $\leq 4$  mg/dL). **Pacientes Pediátricos:** Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requereram e toleraram doses proporcionalmente mais elevadas de Prograf® XL 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  $\geq 10$ ) podem necessitar de doses menores de Prograf® XL. É obrigatório monitorar as concentrações de tacrolimo no sangue. Devido ao potencial de nefrotoxicidade, pacientes com disfunção renal ou hepática devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose abaixo dessas faixas podem ser necessárias. Em geral, a terapia de Prograf® XL deve ser 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 à glicose, definida como glicemia em jejum  $\geq 125$  mg/dL, uso de insulina  $\geq 30$  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 imunossuprimidas ou que passam a receber Prograf® XL após um longo período de terapia de imunossupressão. **PRECAUÇÕES:** Genes: 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 hipotensão 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 no sangue:** Drogas que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue: Bloqueadores de canal de cálcio (diltazem, nicardipina, nifedipina, verapamil). Antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina, itraconazol). Agentes antifúngicos (itraconazol, fluconazol, itraconazol, cicloconazol, voriconazol). Agentes gastrointestinais pró-cinéticos (cisaprida, metocloramida). Outros fármacos (amoxicilina, claritromicina, cimetidina, ciclosporina, danazol, etilmetilglucocorticoide, metoprolol, omeprazol, inibidores de protease, nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio). **Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue:** Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), **Antimicrobianos** (rifabutina, caspofungina, rifampicina), Fitoterápicos (Erva de São João). Outras drogas (sirolimo). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. neflavir, nifedipina) são administrados concomitantemente com tacrolimo. O tacrolimo pode afetar a farmacocinética de outros medicamentos, como a fenitoína. Suco de "GRAPE FRUIT" (POMELO) afeta o metabolismo mediado por CYP3A e deve ser evitado. **Outras Interações Medicamentosas:** o uso de vacinas vivas deve ser evitado. **Reações Adversas: Transplantes Hepáticos:** Prograf® XL por um ano: hipertensão, diarreia, insuficiência renal, hiperglicemia, anemia, acido, insônia, cefaleia, tremor, efusão pleural, lombalgia, diabetes mellitus insulino dependente, leucopenia, dor abdominal e náusea. **Transplante renal:** pacientes de novo tratados com Prograf® XL + MMF: transtornos gastrointestinais (diarreia, náusea, constipação, vômito e dispepsia), lesão, envenenamento e complicações do procedimento (dor pós-procedimento e Complicações no local da incisão), transtorno metabólico e nutricional (hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipocalcemia), infecção do trato urinário, transtornos gerais e convulsões 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), lombalgia e insônia. **SUPERDOSE:** A experiência disponível com superdoses é limitada. Superdoses agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Tacrolimo não é dializável, não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. Em geral, medidas de suporte e tratamentos de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdoses. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Janssen-Cilag Farmacêutica.** Reg. MS: 1.1236.3347. **Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. INFCO 0800.7013017 - www.janssencilag.com.br. \*Marca de Astellas Pharma Inc. Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. Cód. Jul/95R0C36**

# 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.12, n.2, p. 1081-1124, abr/jun 2009

## 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. Soullilou (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.12, n.2, p. 1081-1124, abr/jun 2009

## Diretoria (Biênio 2008 - 2009)

<b>Presidente</b>	Valter Duro Garcia - RS
<b>Vice-Presidente</b>	Ben-Hur Ferraz-Neto - SP
<b>Secretário</b>	Irene de Lourdes Noronha - SP
<b>2º Secretário</b>	Henry de Holanda Campos - CE
<b>Tesoureiro</b>	Lucio Filgueiras Pacheco Moreira - RJ
<b>2º Tesoureiro</b>	Euler Pace Lasmar - MG
<b>Conselho Consultivo</b>	Walter Antonio Pereira - MG (Presidente) Maria Cristina Ribeiro de Castro - SP (Secretário) José Osmar Medina Pestana - SP Deise De Boni Monteiro de Carvalho - RJ Elias David-Neto - SP Jorge Milton Neumann - RS

### Redação e Administração

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

### Secretária

Sueli Benko

### Capa

Martírio de Santa Ágata - Sebastiano Luciani (del Piombo) - 1485-1547

### 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 &amp; 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

<b>EDITORIAL .....</b>	<b>1087</b>
<b>ARTIGOS ORIGINAIS</b>	
<b>Morte encefálica: conhecimento de acadêmicos de enfermagem e medicina .....</b>	<b>1088</b>
<i>Bruna Oliveira Maia, Josely Santana Amorim</i>	
<b>Tratamento da rejeição humoral aguda em receptores de transplante renal.....</b>	<b>1092</b>
<i>Adriana Reginato Ribeiro, Roberto Herz Berdichevski, Daniel Melquíades da Silva, Marilda Mazzali, Luiz Felipe dos Santos Gonçalves, Roberto Ceratti Manfro</i>	
<b>Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy – right-sided approach: experience attained in 38 cases .....</b>	<b>1098</b>
<i>Rafael Fábio Maciel, Ildelfonso Rodrigues dos Santos, Fabio Gomes de Medeiros, José Abílio Oliveira Neto, José Eduardo Lopes, José Carlos Bouçanova, Willna Lola Vilar, Keyla FSC Felipe e Lúcia Vila Nova</i>	
<b>Comparação entre técnicas de imunoistoquímica e de imunofluorescência para antigenemia PP65 do citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante .....</b>	<b>1101</b>
<i>Regina Barbosa Schroeder, Tatiana Michelin, João Wurdig, Elizete Keitel, Jorge Neumann</i>	
<b>Causas de óbito em pacientes pós-transplante hepático imediato e tardio de um serviço de referência em Santa Catarina .....</b>	<b>1105</b>
<i>Neide da Silva Knihns, Rosi Meri da Silva Longo, Emanuela Ueno, Maria Aparecida Kratz Leite, Mauro Rafael da Igreja, Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara</i>	
<b>Perfil dos doadores efetivos de múltiplos órgãos e tecidos viabilizados pela organização de procura de órgãos de uma instituição pública de cardiologia .....</b>	<b>1109</b>
<i>Carine Cristiane Fusco, César Augusto Guimarães Marcelino, Mara Nogueira Araújo, Andréa Cotait Ayoub, Christiane Pereira Martins</i>	
<b>ARTIGO DE REVISÃO</b>	
<b>Imunossupressão e proteinúria .....</b>	<b>1113</b>
<i>Andreia Fabiana do Vale Franco, Rodrigo José Ramalho, Irene Lourdes Noronha</i>	
<b>Normas de publicação .....</b>	<b>1118</b>



**EDITORIAL****Educação em doação e transplante**

Neste número de nosso jornal, entre outros, estão publicados importantes artigos em diferentes áreas, destacando-se a descrição da experiência em nefrectomias laparoscópicas de rim direito assistidas com a mão do Departamento de Transplantes da Casa de Saúde Santa Efigênia de Caruaru; o relato do tratamento da rejeição humoral aguda em receptores de transplante renal da Unidade de Transplante Renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a comparação entre técnicas de histoquímica e imunofluorescência para antigenemia pp65 do citomegalovírus em receptores de transplante do Programa de Pós-Graduação em Patologia e Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.

Entretanto, optamos por discutir dois artigos mais simples, tratando de educação em doação e transplante para estudantes de graduação na área de saúde. Pois a educação para profissionais e estudantes da área de saúde, associada à organização dos hospitais e ao financiamento constituem os pilares básicos para o desenvolvimento dos transplantes no Brasil.

O primeiro artigo, proveniente do curso de graduação de medicina e enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano de Belo Horizonte, através de questionário reflete a consequência da ausência de disciplinas específicas sobre doação e transplante, documentando o desconhecimento da fisiopatologia e do manejo da morte encefálica entre acadêmicos de medicina e enfermagem.

O outro artigo, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, relata a experiência com a disciplina teórica de doação e transplante I desde 2006 e a disciplina prática II a partir de 2007. A disciplina I surgiu a partir do curso de formação de coordenadores educacionais desenvolvido pela Coordenação Hospitalar de Transplante da Santa Casa e pelo Banco de Órgãos e Tecidos da FIERGS, e nos parece que pode servir de modelo para os cursos de doação e transplante que devem ser implementados em todos os cursos da área de saúde do país. Pois, nesse momento, o maior obstáculo ao crescimento dos transplantes é a não detecção de 50% dos potenciais doadores nas emergências e UTIs, refletindo o desconhecimento médico do processo doação - transplante. Outro aspecto importante desse curso é a motivação dos alunos para que se dediquem aos transplantes e, após a graduação, ingressem nessa área de atuação, pois o número insuficiente de profissionais médicos atuando nos transplantes já é insuficiente e, se não for revertido, será outro importante obstáculo ao desenvolvimento e à regionalização dos transplantes. Portanto, a motivação dos estudantes é decisiva para o futuro da doação e dos transplantes no país.

Valter Duro Garcia

Presidente da ABTO

Ex-Presidente da ISODP

Diretor da Unidade de Transplante de Rim e Pâncreas  
da Santa Casa de Porto Alegre

## MORTE ENCEFÁLICA: CONHECIMENTO DE ACADÊMICOS DE ENFERMAGEM E MEDICINA

*Brain death: Knowledge of Nursing and Medicine students*

*Bruna Oliveira Maia, Josely Santana Amorim*

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar o nível de conhecimento relacionado à morte encefálica entre acadêmicos de Enfermagem e Medicina. **Métodos:** Trata-se de um estudo de campo exploratório com abordagem quantitativa, cuja coleta de dados foi realizada no período de 24 a 31 de outubro de 2008 por meio da aplicação de um questionário contendo dez questões fechadas relacionadas ao conhecimento de morte encefálica. A população deste estudo foi composta por graduandos de Enfermagem do 2º ao 8º períodos e de Medicina do 1º ao 9º períodos, totalizando 531 acadêmicos. Utilizada estatística descritiva para análise dos dados. **Resultados:** Observou-se que 88% dos acadêmicos de Enfermagem e 90% dos acadêmicos de Medicina sabem informar corretamente o conceito de morte encefálica, porém desconhecem sua fisiopatologia. Os acadêmicos dos cursos pesquisados apresentaram resultados similares de déficit de conhecimento tanto das alterações cardiovasculares e metabólicas quanto dos cuidados na manutenção do potencial doador de órgãos. **Conclusão:** Os resultados do estudo mostraram que os acadêmicos de Enfermagem e Medicina não são preparados na academia para lidar com paciente em morte encefálica em sua futura vida profissional, sendo relevante a inclusão dessa temática nos currículos acadêmicos de Enfermagem e Medicina.

**Descritores:** Morte Encefálica, Obtenção de Tecidos e Órgãos, Transplantes, Estudantes de Enfermagem, Estudantes de Medicina, Conhecimento.

### INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos e tecidos é considerado um avanço histórico na área da saúde e consequência da junção do avanço de técnicas cirúrgicas e da descoberta de drogas imunossupressoras com a legislação e aceitação do diagnóstico de morte encefálica.<sup>1</sup> Ele é considerado uma terapêutica que necessita do gesto altruísta da sociedade para obtenção dos órgãos a serem utilizados no tratamento.

Legalmente no Brasil, o transplante pode ter três tipos de doadores, sendo eles: doador falecido, doador vivo parente ou relacionado e doador vivo não parente, dependendo do órgão a ser transplantado.<sup>2</sup> O doador falecido é definido pela legislação brasileira como o paciente que evolui para morte encefálica, e esta, segundo o Conselho Federal de Medicina, é conceituada como a parada total e irreversível das funções encefálicas, de causa conhecida e constatada de modo indiscutível.<sup>3</sup> Consideram-se potenciais doadores de órgãos os pacientes que evoluem para morte encefálica devido à hemorragia intracraniana, trauma e lesões cerebrais isquêmicas que são suas principais causas.<sup>4</sup>

Avanços tecnológicos contribuíram para que o transplante de órgãos, antes considerado um procedimento complexo e arriscado, se transformasse em uma modalidade terapêutica mais freqüente e aceitável pela sociedade. Atualmente, as instituições hospitalares dispõem de recursos materiais adequados, como por exemplo, ventiladores mecânicos modernos e monitores multifuncionais que auxiliam na manutenção do potencial doador de órgãos,

---

#### Instituição:

Curso de graduação de medicina e enfermagem da Universidade José do Rosário Vellano – Belo Horizonte / MG – Brasil

#### Correspondência:

Josely Santana Amorim  
Rua Joaquim de Paula, 676 – Belo Horizonte / MG – CEP: 30820-490 – Brasil  
Tel.: (31) 3471 7040  
E-mail: ladyenf@yahoo.com.br

Recebido em: 11.02.2009

Aceito em: 30.04.2009

viabilizando o transplante. Entretanto, esse setor de tratamento intensivo necessita de recursos humanos, ou seja, profissionais competentes e qualificados, que compreendam o processo de doação de órgãos no intuito de direcionar uma assistência adequada ao potencial doador falecido. Os profissionais de saúde devem ser treinados para iniciar o processo de doação de órgãos, que inclui a identificação e notificação do doador aos coordenadores intra-hospitalares de transplantes.<sup>5</sup>

Nesse cenário, os profissionais de saúde intensivistas, em especial médicos e enfermeiros, são responsáveis pela manutenção do doador falecido, enfatizando, assim, a importância do conhecimento da fisiopatologia da morte encefálica e suas repercussões clínicas. Dentre estas, destacamos a hipotensão, a hipernatremia, o aumento excessivo do débito urinário e a hipotermia. A monitorização contínua e os cuidados intensivos destinados ao doador são imprescindíveis para que o transplante seja efetivado após a remoção dos órgãos doados. A manutenção da cabeceira elevada a 30°, as mudanças periódicas de decúbito, bem como as aspirações de secreções broncopulmonares são alguns dos cuidados gerais que a equipe de enfermagem deve prestar ao doador em morte encefálica.<sup>6</sup>

A morte encefálica tornou-se, na área da saúde, um dos adventos mais importantes na terapia intensiva, sendo alvo de questionamentos sobre o conhecimento adquirido pelos profissionais a nível acadêmico, principalmente nos cursos de graduação de Enfermagem e Medicina, onde se inicia o processo de aprendizagem desses futuros profissionais, responsáveis pelo fluxo do processo de doação de órgãos.

O objetivo do presente estudo foi identificar o nível de conhecimento de acadêmicos de Enfermagem e Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas), Campus Belo Horizonte, relacionado à morte encefálica.

É importante ressaltar que um enfermeiro intensivista esteja preparado para identificar um potencial doador em morte encefálica, para que ele seja capaz de realizar os cuidados para sua manutenção viabilizando desse modo seus órgãos e tecidos para doação. É nessa perspectiva que se questiona a conscientização e a informação de acadêmicos de Enfermagem e Medicina sobre morte encefálica, uma vez que eles futuramente atuarão diretamente no processo de doação de órgãos e tecidos.

Sendo assim, este estudo se justifica, pois através dele, propõe-se mensurar o conhecimento dos acadêmicos da área da saúde relacionado à fisiopatologia da morte encefálica, uma vez que serão os futuros profissionais da saúde responsáveis por identificar e realizar a correta manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos em uma Unidade de Terapia Intensiva ou Unidade de Emergência. Ressalta-se a contribuição deste estudo para a produção científica e para a futura reorganização das diretrizes curriculares dos cursos de Enfermagem e Medicina.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de campo, descritivo, com abordagem quantitativa e prospectiva. A população constituiu-se de graduandos dos cursos de enfermagem e medicina da Unifenas, Campus Belo Horizonte (BH), cuja amostra foi de 531 estudantes, sendo 335 do curso de enfermagem e 196 do curso de medicina.

A coleta de dados foi realizada no período de 24 a 31 de outubro de 2008 através da aplicação de um questionário contendo dez questões fechadas. Foram incluídos os alunos de graduação que cursaram ou estavam cursando a disciplina de Fisiologia. Os critérios de exclusão foram todos os acadêmicos que não eram estudantes dos cursos de Enfermagem e Medicina da Unifenas, Campus BH, e os acadêmicos que não estavam cursando a disciplina de Fisiologia ou encontravam-se em estágios curriculares ou internatos e não foram encontrados nas dependências da Universidade. Desse modo, foram excluídos os acadêmicos do 1º e 7º períodos do curso de Enfermagem e os acadêmicos do 10º, 11º e 12º período do curso de Medicina.

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e representados em tabelas. O presente estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unifenas, tendo sido aprovado de acordo com o Processo no 163/2008.

## RESULTADOS

Os dados foram coletados no período de 24 a 31 de outubro de 2008 num total de 531 estudantes, sendo 335 indivíduos do curso de Enfermagem do 2º ao 8º períodos e 196 indivíduos do curso de Medicina do 1º ao 9º períodos.

No que se refere ao conhecimento dos acadêmicos de Enfermagem e Medicina relacionado ao conceito de morte encefálica (Tabela 1), observou-se que 90% dos acadêmicos de Medicina e 88% dos acadêmicos de Enfermagem sabem informar o conceito de morte encefálica. Vale ressaltar que um dos principais sinais de morte encefálica é a ausência de reflexos do tronco encefálico.<sup>7</sup>

**Tabela 1.** Distribuição do conhecimento relacionado ao Conceito de Morte Encefálica entre os estudantes de enfermagem e medicina.

	Acadêmicos de Enfermagem	Acadêmicos de Medicina
<b>Acertos</b>	314 (88%)	176 (90%)
<b>Erros</b>	21 (12%)	20 (10%)
<b>Total</b>	335	196

Fonte: Dados de pesquisa, 2008.

Em relação ao conhecimento sobre as alterações cardiovasculares no processo de morte encefálica (Tabela 2), percebeu-se que 59% dos acadêmicos de Medicina responderam de forma correta, enquanto que apenas 40% dos acadêmicos de Enfermagem acertaram.

**Tabela 2.** Distribuição do conhecimento relacionado às alterações cardiovasculares que ocorrem na fisiopatologia da morte encefálica entre os acadêmicos de Enfermagem e Medicina

	Acadêmicos de Enfermagem	Acadêmicos de Medicina
<b>Acertos</b>	133 (40%)	116 (59%)
<b>Erros</b>	202 (60%)	80 (41%)
<b>Total</b>	335	196

Fonte: Dados da pesquisa, 2008.

Quanto ao conhecimento relacionado às alterações metabólicas que ocorrem na fisiopatologia da morte encefálica, observou-se que a amostra apresentou porcentagem de acertos semelhante de 28%, entre acadêmicos de Enfermagem e Medicina (Tabela 3).

**Tabela 3.** Distribuição do conhecimento relacionado às alterações metabólicas que ocorrem na fisiopatologia da morte encefálica entre acadêmicos de Enfermagem e Medicina.

	Acadêmicos de Enfermagem	Acadêmicos de Medicina
Acertos	93 (28%)	55 (28%)
Erros	242 (72%)	141 (72%)
Total	335	196

Fonte: Dados da pesquisa, 2008.

No que tange aos cuidados necessários pelos profissionais de saúde a fim de promover a correta manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos (Tabela 4), identificou-se que 41% dos acadêmicos de Enfermagem obtiveram respostas corretas e apenas 38% dos acadêmicos de Medicina acertaram.

**Tabela 4.** Distribuição do conhecimento relacionado aos cuidados necessários para a manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos, entre acadêmicos de Enfermagem e Medicina.

	Acadêmicos de Enfermagem	Acadêmicos de Medicina
<b>Acertos</b>	138 (41%)	75 (38%)
<b>Erros</b>	197 (59%)	121 (62%)
<b>Total</b>	335	196

Fonte: Dados da pesquisa, 2008.

## DISCUSSÃO

Os resultados do estudo mostraram que os acadêmicos de Enfermagem e Medicina, em sua maioria têm conhecimento sobre o conceito de morte encefálica. Entretanto é preocupante o fato de que 22% dos entrevistados não o sabem, uma vez que este representa um conhecimento importante sobre a fisiopatologia do sistema neurológico. É indispensável a realização da correta manutenção do potencial doador, o qual é definido como o indivíduo portador de quadro clínico de morte encefálica eminente ou já ocorrida ou cuja terapêutica orientada para o cérebro foi avaliada como ineficaz.<sup>8</sup>

No que se refere às alterações cardiovasculares, os estudantes de Medicina mostraram maior domínio em relação aos estudantes de Enfermagem. Tal fato pode estar relacionado à inclusão desse assunto na grade curricular do curso de Medicina, onde é abordada a fisiologia do sistema cardiovascular em disciplina específica, e, de um modo mais completo, em relação ao curso de Enfermagem.<sup>9</sup> No curso de Enfermagem, a fisiologia e a fisiopatologia do sistema cardiovascular é abordada na disciplina Terapia intensiva, mas o conteúdo trabalhado é considerado insuficiente e superficial.<sup>9</sup>

Os estudantes obtiveram resultado similar quando questionados em relação às alterações metabólicas resultantes da morte encefálica. Os estudantes de Enfermagem e Medicina são constantemente estimulados a buscar conhecimento sobre interpretação de exames laboratoriais, conteúdo abordado nas disciplinas de Bioquímica, Saúde do Adulto 1 e 2, Terapia Intensiva, Semiologia e em análise e interpretação de estudos de casos, principalmente no curso de graduação em Enfermagem.<sup>9</sup> Dentre as alterações metabólicas advindas com a evolução da morte encefálica, ocorre a hipocalcemia e a hipocalemia como distúrbios eletrolíticos em pacientes com morte encefálica.<sup>10</sup> Os múltiplos efeitos deletérios sobre o organismo causados pela morte encefálica resulta em instabilidade cardiovascular, desarranjos metabólicos e hipoperfusão tecidual; este advento exige conhecimento dos profissionais da área que possibilite o reconhecimento precoce e a consequente manutenção deste organismo afim de preservar os órgãos.<sup>7</sup>

Apesar dos acadêmicos de Enfermagem e Medicina demonstrarem pouco conhecimento em relação aos cuidados que os profissionais de saúde devem tomar para promover a correta manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos, eles conseguiram correlacionar as alterações metabólicas às alterações cardiovasculares. Ainda assim, a porcentagem de acertos dos estudantes de Enfermagem foi ligeiramente maior em relação aos estudantes de Medicina. Tal fato se deve à maior aproximação do profissional da Enfermagem com a dimensão do cuidado ao paciente.

Na Enfermagem, a assistência ao paciente é prestada de forma direta, proporcionando uma visão integral e holística do mesmo. Dentre os cuidados de enfermagem realizados ao doador em morte encefálica, destacam-se: mensurar a pressão arterial, frequência cardíaca, o débito cardíaco e urinário e realizar controle térmico e glicemia capilar.<sup>6</sup> Dentre as funções do profissional médico, ressalta-se a prescrição de fármacos como as amins, bem como a reposição hidroeletrólítica por meio de avaliações séricas de eletrólitos e outros exames bioquímicos.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que os acadêmicos de Enfermagem e Medicina possuem conhecimento sobre o conceito de morte encefálica, entretanto a pesquisa demonstrou que tal conhecimento precisa ainda ser disseminado de uma maneira mais efetiva entre os estudantes, uma vez que não foi demonstrado ser de domínio da maioria. Percebeu-se também que os acadêmicos possuem conhecimento insuficiente sobre a fisiologia e fisiopatologia da morte encefálica, sendo que tal lacuna deve ser trabalhada em projetos político-pedagógico dos cursos de graduação.

O estudo mostrou ainda que os estudantes não estão sendo bem preparados na Universidade, pois são oferecidas poucas disciplinas capazes de fornecer conhecimento adequado para que os acadêmicos estejam aptos a se transformar em futuros profissionais da saúde com conhecimento, habilidade e atitude para atuar de maneira eficaz no processo de doação e na manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos.

---

**ABSTRACT**

**Purpose:** To identify the knowledge level on brain death among Medicine and Nursing students. **Methods:** This was an exploratory study of quantitative approach in which students answered a questionnaire with ten closed questions on the brain death during the period from October twenty-four to thirty-one, 2008. The population was composed by Nursing students from the second through the eighth semesters, and Medicine students from the first through the ninth semesters amounting 531 students. A descriptive statistics was used to assess the data. **Results:** Students knew the meaning of brain death, but they didn't know the brain death's physiological alterations. Medicine and Nursing students showed they have low level of knowledge on the metabolic and heart alterations, same as to the care with the organ donor. **Conclusion:** It was concluded that students aren't well prepared by the college to care a patient with brain death in their future professional life. The inclusion of brain death in the Medicine and Nursing curriculum is quite relevant.

**Keywords:** Brain Death, Tissue and Organ Procurement, Transplants, Medicine students, Nursing students, Knowledge.

---

**REFERÊNCIAS**

1. Magalhães, ACSP, Magalhães, JAPM, Ramos, RP. O enfermeiro na central de captação de órgãos. Anuário da Produção Acadêmica Docente, Brasil, v.1, n.1, p.237-242, 2007.
2. Passarinho LEV, Gonçalves MP, Garrafa V. Estudo bioético dos transplantes renais com doadores vivos não-parentes no Brasil: a ineficácia da legislação no impedimento do comércio de órgãos. Rev Assoc Med Bras. 2003 Mar 14;49(4):382-8.
3. Brasil, Lei nº 9434/97, de 8 de agosto de 1997 resolve sobre morte encefálica, Resolução CFM nº 1480/97, Brasília, (1997).
4. Araújo S, Cintra EA, Bachega EB. Manutenção do potencial doador de órgãos. In: Cintra EA, Nishide VM, Neves WA. Assistência de enfermagem ao paciente gravemente enfermo. 2ª.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 443-454.
5. Garcia, VD. A política de transplantes no brasil. Rev AMRIGS. 2006 Dez 04;50(4):313-20.
6. Rech TH, Rodrigues EMF. Manuseio do potencial doador de múltiplos órgãos. Rev Bras Ter Intensiva. 2007 Abr 11;19(2).
7. Guetti NR, Marques IR. Assistência de enfermagem ao potencial doador de órgãos em morte encefálica. Rev Bras Enferm, Brasília 2008 jan-fev;61(1):91-7.
8. Bousso RS. O processo de decisão familiar na doação de órgãos do filho: uma teoria substantiva. Texto Contexto Enferm. 2008 Jan 10;17(1):45-54.
9. Cursos/graduação Unifenas [homepage na Internet]. Belo Horizonte: Universidade José do Rosário Vellano; [acesso em 2009 Fev 05]. Disponível em: <http://www.unifenas.br>.
10. Veronese FJV, Clausell NO, Gonçalves LFS. Transplante de órgãos e cuidados com o doador. In: Barreto SSM, Vieira SRR, Pinheiro LTS. Rotinas em Terapia Intensiva. 3ª.ed. São Paulo: Artmed; 2001. p. 543-9.

# TRATAMENTO DA REJEIÇÃO HUMORAL AGUDA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

## *Treatment of the Acute Humoral Rejection in Kidney Allografts*

Adriana Reginato Ribeiro<sup>1</sup>, Roberto Herz Berdichevski<sup>1</sup>, Daniel Melquíades da Silva<sup>1</sup>, Marilda Mazzali<sup>2</sup>, Luiz Felipe dos Santos Gonçalves<sup>1</sup>, Roberto Ceratti Manfro<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A rejeição humoral aguda (RHA) é uma complicação grave do transplante renal usualmente associada a mau prognóstico do enxerto. Recentemente tem sido proposta uma abordagem terapêutica com plasmaferese e imunoglobulinas intravenosas (IVIg). **Objetivo:** Relatar a efetividade do tratamento da RHA. **Método:** Durante o período de janeiro de 2002 a abril de 2008 foi feito diagnóstico de RHA em 15 pacientes que foram tratados com plasmaferese combinada com IVIg ou ATG/OKT3 em nossa instituição. **Resultados:** A reversão da RHA foi obtida em doze casos (80%). A sobrevida de pacientes e enxertos em um ano foram respectivamente, 100% e 73%. Um paciente tratado com sucesso desenvolveu sepse e teve sua imunossupressão descontinuada com conseqüente perda do enxerto. **Conclusão:** Conclui-se que essa abordagem terapêutica é eficiente e permite a sobrevida da maioria dos enxertos.

**Descritores:** Transplante de Rim, Rejeição de Enxerto, Plasmaferese, Imunoglobulinas, Soro Antilinfocitário, Muromonab-CD3.

### INTRODUÇÃO

A rejeição humoral aguda (RHA) é caracterizada por disfunção grave do enxerto, associada à presença de anticorpos doador-específicos. Geralmente ela é resistente ao tratamento com corticóides e terapia antilinfocitária e está associada a mau prognóstico do enxerto em receptores de transplante renal, com taxa de sobrevida do enxerto em um ano de 15 a 50%.<sup>1</sup> Os critérios diagnósticos para RHA incluem critérios morfológicos, imunopatológicos e sorológicos. O diagnóstico da RHA é então embasado na demonstração morfológica de injúria tecidual, depósitos de C4d em capilares peritubulares e evidências de atividade humoral específica contra o doador.<sup>2</sup> Por estar fortemente associada à presença de anticorpos doador-específicos, a presença de depósitos da sub-fração C4d do complemento em capilares peritubulares apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de RHA.<sup>3</sup> Além disso, tal deposição tem forte correlação com má sobrevida dos enxertos.<sup>4</sup> Anticorpos anti-HLA do doador têm sido identificados como causa primária da RHA.<sup>3</sup>

A remoção dos anticorpos anti-HLA é a meta primária do tratamento da RHA. A plasmaferese é um tratamento efetivo para tal remoção, mas leva à diminuição do catabolismo da IgG e o subseqüente aumento compensatório na síntese de anticorpos.<sup>5</sup> Já as imunoglobulinas intravenosas (IVIg) em doses elevadas inibem a síntese de anticorpos ou produzem atividade anti-idiotípica através de mecanismos imunomodulatórios.<sup>6</sup> A associação da plasmaferese com as IVIg tem sido descrita como efetiva no tratamento de RHA.<sup>7,8</sup> Neste estudo, relatamos a experiência inicial de quinze pacientes com RHA tratados com plasmaferese ou plasmaferese associada à IVIg, ATG ou OKT3.

### Instituições:

<sup>1</sup> Serviço de Nefrologia. Unidade de Transplante Renal. Hospital de Clínicas de Porto Alegre / RS

<sup>2</sup> Divisão de Nefrologia da Escola de Ciências Médicas, UNICAMP – Campinas / SP

### Correspondência:

Roberto C. Manfro

Serviço de Nefrologia. Unidade de Transplante Renal. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre / RS – CEP: 90035-903 – Brasil

Fax: (51) 3359 8121

E-mail: rmanfro@hcpa.ufrgs.br

Recebido em: 14.05.2009

Aceito em: 20.06.2009

## PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de 507 receptores de transplantes de rim isolado entre janeiro de 2002 e abril de 2008. O diagnóstico de RHA foi baseado em critérios presentemente aceitos descritos acima.<sup>2</sup> Quinze pacientes apresentaram diagnóstico de RHA e foram tratados com plasmaferese e imunoglobulinas intravenosas ou plasmaferese e ATG/OKT3.

Os dados analisados incluíram idade, sexo, cor, tipo de doador (vivo ou falecido), compatibilidade HLA, valor de reatividade contra painel de anticorpos (PRA) pré-transplante, prova cruzada pós-transplante, presença de anticorpos doador-específicos, número do transplante, dia em que foi detectada a RHA, aspectos da biópsia renal, tratamento da RHA e evolução pós-tratamento.

Os dados são apresentados em números absolutos, porcentagens, médias e desvios-padrão.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## RESULTADOS

Os principais resultados estão apresentados na Tabela 1.

Dos 507 transplantes de rim isolado realizados no período do estudo, foram identificados 15 casos de RHA, representando incidência de 2,95%. Destes, a média de idade dos receptores foi de 41,86±11,8 anos (16 a 66 anos), 80% do sexo feminino, 86,6% caucasianos, 74% receptores de órgão de doador falecido e 20% re-transplantes. Antes do transplante, todos os pacientes apresentaram prova cruzada por microlinfocitotoxicidade negativa para linfócitos T e B. Em quatro pacientes foi realizada citometria de fluxo para linfócitos T e B pré-transplante, todas negativas, exceto em um paciente que apresentou positividade fraca para linfócitos B. A média da reatividade contra painel foi de 59±42,8% (variação: 0 a 100%). Oito pacientes receberam transfusões sanguíneas e oito apresentaram gestações previamente ao transplante. Sete pacientes (46,6%) apresentaram reatividade contra painel >20% e receberam indução com anticorpos, sendo quatro com Thymoglobulin® (Genzyme Corporation, Framingham, Massachusetts, USA) e três com Orthoclone-OKT3® (OrthoBiotech Inc, Raritan, New Jersey, USA). Nos casos aqui descritos não foi realizada pesquisa de anti-MICA pré ou pós transplante. Os episódios de RHA foram detectados em média 15,5±8,1 dias após o transplante. No momento do diagnóstico da RHA, dez pacientes eram dependentes de diálise e a média da creatinina sanguínea foi de 5,1±2,5 mg/dl. Os achados na biópsia renal foram: presença de neutrófilos nos capilares peritubulares (80%), vasculite (70%), necrose fibrinóide (40%). Depósitos de C4d em capilares peritubulares foram encontrados nos onze casos em que a pesquisa foi feita (Figura 1).

Treze pacientes foram tratados com sessões de plasmaferese e em doze casos foi adicionado tratamento com IgIV, ATG ou OKT3. Dois pacientes foram tratados apenas com OKT3 ou ATG. O número de sessões de plasmaferese foi orientado pela resposta clínica, sendo que a média de sessões de plasmaferese por paciente foi de 8,7±3,8. A média de infusões de IgIV foi 9,1±4,4 doses por paciente.

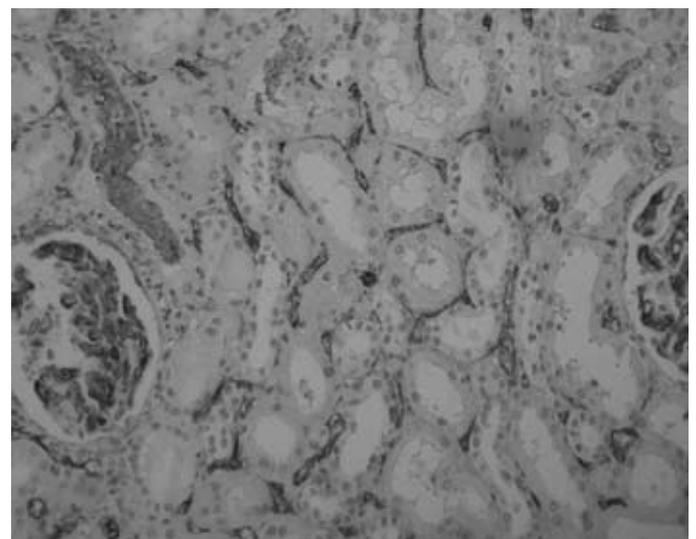
Em um ano, a sobrevida dos pacientes foi de 100% (n=15) e a dos enxertos de 73% (n=11). Entre pacientes que não perderam o enxerto, a creatinina média foi de 1,62±1,03 mg/dL no final do primeiro ano. Não houve associação da creatinina em um ano com o número de sessões de plasmaferese, dose de IgIV, número de transfusões prévias,

**Tabela 1.** Dados demográficos, esquemas terapêuticos e resposta ao tratamento em receptores de transplante renal com rejeição humoral aguda

Variáveis e desfechos	Características e número de pacientes
Idade do Receptor (amplitude)	41,86 anos (16 – 66)
Raça	
Caucasiano	13
Afro-descendente	2
Sexo (M/F)	3/12
Doador (Vivo/ Falecido)	4/11
Perfil Imunológico	
Reatividade média contra painel	59±42,8%
Transfusões prévias	8 pacientes
Gestações prévias	8 pacientes
Re-transplantes	3 pacientes
Tratamento	
PF + IVIG	7 pacientes (46%)
PF + ATG	4 pacientes (26%)
PF + OKT3	1 paciente (7%)
PF isolada	1 paciente (7%)
ATG	1 paciente (7%)
OKT3	1 paciente (7%)
Desfecho Clínico	
Creatinina pré tto (média ± DP)	6,2 mg/dl (+ 3,8 mg/dl)
Creatinina pós tto (média ± DP)	3,7 mg/dl (+2,3 mg/dl)
Creatinina em 1 ano (média ± DP)	1,4 mg/dl (+ 2,8 mg/dl)
Perda do enxerto	4 pacientes (27%)
Sobrevida paciente em 1 ano	15 pacientes (100%)
Sobrevida enxerto em 1 ano	11 pacientes (73%)

PF: plasmaferese, IVIG: imunoglobulinas intravenosas, ATG: Globulina anti timocitária, OKT3: muromonab, DP: desvio-padrão, M: masculino, F: feminino

**Figura 1.** Biópsia renal de paciente com rejeição humoral mostrando depósito difuso de C4d em capilares peritubulares.



número de gestações prévias, creatinina no diagnóstico da RHA e creatinina no término do tratamento da RHA. Em um paciente ocorreu reversão completa do episódio de RHA com plasmaferese e IVIg, mas o mesmo desenvolveu sepse grave e a terapia imunossupressora foi descontinuada com subsequente perda do enxerto renal.

Ao término do tratamento, três pacientes não recuperaram a função renal e permaneceram dependentes de diálise. Esses pacientes eram hipersensibilizados, com painel maior do que 75% e apresentaram disfunção inicial do enxerto, sendo o diagnóstico de rejeição humoral realizado através de biópsia de vigilância.

## DISCUSSÃO

Por estar associada à elevada incidência de perda de enxerto, a rejeição humoral aguda (RHA), apesar de incomum, é uma condição grave em receptores de transplante renal, ocorrendo com maior frequência em casos de elevado risco imunológico. Torna-se assim necessária a monitorização mais rigorosa desses pacientes, em especial daqueles com disfunção inicial dos enxertos (do inglês “*delayed graft function*”), quando a creatininemia não é um parâmetro utilizável para tal monitorização. Até recentemente, essa condição estava associada a prognóstico bastante sombrio. No entanto, o melhor entendimento de sua fisiopatologia levou à padronização diagnóstica e ao surgimento de novas abordagens terapêuticas com plasmaferese e imunoglobulinas intravenosas associadas à intensificação da imunossupressão, em geral com micofenolato mofetil/sódico e tacrolimus.

Nessa série, os 15 casos de RHA entre os 507 transplantes isolados de rim representaram incidência de 2,95% no período de sete anos, estando de acordo com os dados da literatura internacional, que variam de 3 a 10%.<sup>7,8,9</sup> Neste estudo, caracteristicamente, a maioria dos pacientes apresentava sensibilização anti-HLA. No entanto, oito episódios ocorreram em pacientes não sensibilizados, o que demonstra o papel dos anticorpos anti-HLA *de novo* e, possivelmente, de anticorpos não dirigidos aos antígenos HLA, como os anti-MICA, por exemplo.<sup>10</sup> Todos os pacientes hipersensibilizados receberam indução com anticorpos anti-linfócitos T. Três pacientes que não apresentavam reatividade contra painel antes do transplante receberam pulsoterapia de corticosteróides e OKT3 previamente ao tratamento com plasmaferese e IgIV. Na presente casuística, três pacientes não responderam ao tratamento e permaneceram dependentes de diálise. Esses resultados são similares aos reportados por White et al e Ibernón et al, que utilizaram terapias semelhantes em seus relatos.<sup>8,11</sup>

Na presente série de casos, pudemos detectar duas características possivelmente associadas a não resposta ao tratamento empregado, quais sejam a intensidade da sensibilização para os antígenos HLA e a presença de disfunção inicial do enxerto. Nossos resultados corroboram os apresentados na literatura recente. White et al descreveram apenas uma perda de enxerto em uma série de nove casos de RHA tratados com plasmaferese associada à IGIV.<sup>8</sup> Já Ibernón et al também demonstraram resultados semelhantes com esta abordagem em uma série de sete casos na qual a sobrevida do enxerto em um ano foi de 70%.<sup>11</sup> Nessa última série de casos, um paciente recebeu também terapia com anticorpos anti-CD20 para recuperação da função renal.

Devido ao envolvimento de linfócitos B no processo de rejeição humoral, o uso de anticorpos anti-CD20 (Rituximab®, Genentech Inc.) parece ser pertinente nessa condição. Em uma série de casos com oito pacientes com RHA tratados com Rituximab (3 a 5 doses semanais de 375 mg/m<sup>2</sup>) associados à plasmaferese, esteróides, micofenolato e tacrolimus, a sobrevida de pacientes e enxertos foi de 100% e 75%, respectivamente, em seguimento de dez meses.<sup>12</sup> Recentemente, este mesmo grupo publicou uma atualização de dados com uma série de 22 pacientes com rejeição humoral/vascular que receberam o mesmo tratamento acima descrito. Com um tempo de seguimento médio de nove meses (2-48) a sobrevida dos pacientes e do enxerto foi 86,4% e 77,3% respectivamente, mas foi associada a uma alta incidência de infecções graves.<sup>13</sup> Estudo piloto com uma única dose fixa de Rituximab (500 mg) foi realizado em sete casos de pacientes que apresentaram rejeição mediada por anticorpos resistente à terapia padrão (plasmaferese e IVIg). O tempo de seguimento médio foi de 21 meses (9,5-33 meses) e a sobrevida do enxerto e do paciente foi de 100%. Foi observada também baixa incidência de complicações infecciosas e neoplasias.<sup>14</sup> Recentemente, foi também descrita a eficácia da droga Bortezomib (Velcade® Janssen-Cilag) em um número restrito de pacientes com rejeição mista (humoral e celular) refratárias às terapias acima descritas.<sup>15</sup> Essas novas drogas são promissoras para o tratamento dessa situação e deverão ser testadas em ensaios clínicos controlados.

## CONCLUSÃO

A plasmaferese em associação com IVIg, ATG ou OKT3 seguidos de terapia imunossupressora intensificada são eficientes no tratamento da rejeição humoral aguda, permitindo a sobrevida da maioria dos enxertos. Essa estratégia mostra-se promissora no tratamento de RHA, embora estudos adicionais randomizados e com maior número de pacientes sejam necessários para estabelecer a abordagem mais custo-efetiva nessa situação.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute humoral rejection (AHR) is a severe complication for renal transplantation usually causing a poor graft prognosis. A recent therapeutic approach with plasmapheresis and intravenous immunoglobulins (IVIg) has been proposed. **Purpose:** To describe the effectiveness of the treatment of AHR. **Patients and methods:** From January 2002 to April 2008 fifteen patients were diagnosed as having AHR, and they were treated with plasmapheresis and IVIg or ATG/OKT3 in our institution. **Results:** Reversal of AHR was attained in twelve (80%) patients. One-year patient and graft survivals were 100% and 73%, respectively. One successfully treated patient had the immunosuppressive regimen discontinued due the presence of sepsis, and the graft was subsequently lost. **Conclusion:** We concluded that this is an efficient therapeutic, allowing the survival of the majority of grafts.

**Keywords:** Renal transplantation, Graft Rejection, Plasmapheresis, Intravenous Immunoglobulins, Antilymphocyte Serum, Muromonab-CD3.

**REFERÊNCIAS**

1. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in Kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:779-87.
2. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnosis insights and standards. *Am J Transplant* 2004;4:1562-6.
3. Koo DDH, Roberts ISD, Quiroga I, Procter J, Barnardo MCNM, Sutton M, et al. C4d deposition in early renal allograft protocol biopsies. *Transplantation* 2004;78:398-403.
4. Pascual M, Saidman S, Tolckoff-Rubin N, Williams WW, Mauiyyedi S, Duan JM, et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1460-64.
5. Csipo I, Kavai M, Kiss E, Bedo Z, Csongor J, Szegedi GY, et al. Serum complement activation of SLE patients during plasmapheresis. *Autoimmunity* 1997;25:139-46.
6. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immune globulin. *N Eng J Med* 2001;345:747-55.
7. Min L, Shuming J, Zheng T, Daxi J, Huiping C, Zhihong L, et al. Novel rescue therapy for C4D-positive acute humoral renal allograft rejection. *Clin Transplantation* 2005;19:51-5.
8. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. *Transplantation* 2004;78:772-4.
9. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. *Transplantation* 2004 May 15;77(9):1399-405.
10. Alvarez-Márquez A, Aguilera I, Gentil MA, Caro JL, Gernal G, Fernández AJ, et al. Donor-specific antibodies against HLA, MICA, and GSTT1 in patients with allograft rejection and C4D deposition in renal biopsies. *Transplantation* 2009;87:94-9.
11. Ibernón M, Gil-Vernet S, Carrera M, Serón D, Moreso F, Bestard O, et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3743-5.
12. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Arnaud M, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:1277-80.
13. Rostaing L, Guilbeaud-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: An update. *Transplantation* 2009;87:1261.
14. Mulley WR, Hudson F, Tait BD, Skene AM, Dowling JP, Kerr PG et al. A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2009;87:286-9.
15. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754-61.

# COLOQUE SEUS PACIENTES NO CAMINHO DA PROTEÇÃO PLENA

Previne  
a Rejeição  
Aguda<sup>1,3</sup>

Protege a  
Longo-Prazo<sup>4</sup>

Melhora  
os Sintomas  
Gls<sup>\*5,6</sup>



- myfortic<sup>®</sup> apresenta menos reduções de dose<sup>7</sup>
- myfortic<sup>®</sup> é eficaz na prevenção da rejeição aguda<sup>8</sup>
- myfortic<sup>®</sup> é bem tolerado em doses mais altas<sup>9</sup>

### Apresentações:

- Caixas com 120 comprimidos revestidos **gastroresistentes** de 360 mg
- Caixas com 120 comprimidos revestidos **gastroresistentes** de 180 mg

**Contraindicações:** 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<sup>®</sup> 180 mg e 360 mg - comprimidos gastro-resistentes. **Apresentação:** Micofenolato de sódio. Comprimidos gastro-resistentes contendo 180 mg ou 360 mg de micofenolato de sódio. **Indicações:** Profilaxia de rejeição aguda de transplante em pacientes recebendo transplantes renais alógenos em combinação com ciclosporina para micro-emulsão e corticosteróides. **Dosagem:** A dose recomendada é de 720 mg duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Os pacientes com insuficiência renal crônica severa (taxa de filtração glomerular < 25 ml.min<sup>-1</sup> x 1,73 m<sup>-2</sup>), devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência muito limitada em crianças. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil, ou a qualquer um de seus excipientes. **Precauções / Advertências:** Risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e outras malignidades, especialmente da pele. Excesso de expressão do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada à infecção. Os pacientes com doença ativa séria do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipoxantina-guanina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar myfortic<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> não deve ser iniciada até que seja obtido um teste negativo para gravidez. myfortic<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando claramente necessário. Não deve ser usado pelas mães durante a lactação, a não ser quando claramente justificado pela avaliação de risco / benefício. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas atenuadas. **Interações:** Não devem ser administradas vacinas vivas. Deve ser tomada precaução com o uso concomitante de colestiramina e medicamentos que interferem com a circulação enterohepática. Deve ser adotada precaução com o uso concomitante de aciclovir, ganciclovir, antiácidos contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, como também contraceptivos orais. Não deve ser usada azatioprina visto que a administração concomitante com myfortic<sup>®</sup> não foi estudada. A concentração sistêmica de ciclosporina para tacrolimus e vice-versa. **Reações adversas:** As reações adversas à droga associadas com a administração de myfortic<sup>®</sup> em combinação com ciclosporina para micromemulsão e corticosteróides incluem: Muito comuns: infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, enxaqueca, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, fadiga, pirexia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. Incomuns: infecção do ferimento, sepsis, osteomielite, linfocela, linfopenia, neutropenia, linfadenopatia, tremores, insônia, congestão pulmonar, sibilância, sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, hálitose, íleo, oesofagite, úlcera péptica, sub-íleo, descoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do duto da parótida, doença de refluxo gastro - esofágico, hiperplasia da gengiva, peritonite, doença de gripe, edema dos membros inferiores, dor, calafrios, sede, fraqueza, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, contusão, taquicardia, edema pulmonar, extrasístoles ventriculares, conjuntivite, visão turva, artrite, dor de costas, câibras musculares, papiloma cutâneo, carcinoma celular basal, sarcoma de Kaposi, distúrbio linfoproliferativo, carcinoma de célula escamosa, sonhos anormais, percepção de desilusão, hematuria, necrose tubular renal, estreitamento da uretra, impotência. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico como efeitos da classe: colite, esofagite, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, íleo, infecções sérias, neutropenia, pancitopenia. **Embalagens e preços:** Específicos do país. Nota: Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2003;4:231-236. 2. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Am J Transplant 2003;4:237-243. 3. Massari P, Duro-Garcia V, Girón F, et al. Safety Assessment of the Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Stable Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2005;37:916-919. 4. Salvadori M, Holzer H, Civiati G, Sollinger H, Lien B, Tomlanovich S, Bertoni E, Seifu Y, Marrast AC; ERL B301 Study Group. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS; myfortic) is safe in kidney transplant patients. Clin Nephrol 2006;66:112-119. 5. Chan L, Mulgaonkar, Walker R, et al. Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. Transplantation 2006;81:1290-1297. 6. Bolin P, TannioverB, Zibari GB, 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. 7. Sollinger H, Levenson G, Voss B, Pirsch 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 #1263. 8. Cooper M, Deering KL, Slakey DP, et al. Comparing Outcomes Associated With Dose Manipulations of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Versus Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients. Transplantation 2009;88:514-520. 9. Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. Transp Int 2009;22:821-830.

## HAND-ASSISTED LAPAROSCOPIC LIVE DONOR NEPHRECTOMY – RIGHT-SIDED APPROACH: EXPERIENCE ATTAINED IN 38 CASES

*Nefrectomia laparoscópica assistida direita em doador vivo: experiência com 38 casos*

Rafael Fábio Maciel, Ildelfonso Rodrigues dos Santos, Fabio Gomes de Medeiros, José Abílio Oliveira Neto, José Eduardo Lopes, José Carlos Bouçanova, Willna Lola Vilar, Keyla FSC Felipe e Lúcia Vila Nova

### ABSTRACT

Removal of a donor kidney by laparoscopic nephrectomy is a safe method that is widely being used mainly in left donor nephrectomy. However, in right donor nephrectomy wherever the right renal vein is too short, the open surgery has been more frequently described in the literature. **Purpose:** To describe our experience in 38 renal transplants using two different techniques in right donor nephrectomy. **Method:** From February 2002 to May 2009, 38 hand-assisted laparoscopic right donor nephrectomies were performed. Twenty-five of these laparoscopic nephrectomies were performed by the method with the assistant using his hand to assist the surgery, and 13 nephrectomies were performed by the laparoscopic method assisted by the first surgeon. **Results:** Right donor nephrectomies assisted either by the hand of the assistant or the surgeon had similar results. All recipients had diuresis in the immediate post-operative period and the one week after the transplantation serum creatinine level was found to be 1.90mg/dl ( $\pm$  1.55). **Conclusion:** Although the hand techniques are similar, we concluded that the laparoscopic nephrectomy assisted by the surgeon is more adequate for the right kidney extraction. It can be performed either by a resident doctor or a surgeon from the transplantation team whether experienced or not in nephrectomy for transplantation.

**Keywords:** Kidney Transplantation, Laparoscopy, Treatment Outcome.

### INTRODUCTION

The removal of a donor kidney by laparoscopic nephrectomy is a safe method which has been widely used for kidney transplantation, mainly for left kidney donors. However, for the right donor nephrectomy the traditional open surgery has been rather used and more frequently described in the literature.<sup>1-5</sup>

Regardless the difficulty to perform the right nephrectomy due to the short right renal vein added to the difficulty in performing the graft implant, the assessment of the kidney extraction must follow the principle where the best kidney should always remain with the donor. In our transplantation center and as the purpose of this essay, the laparoscopic method has been indicated regardless the side.<sup>6-8</sup>

### PURPOSE

To describe our experience in renal transplantation with 38 hand-assisted laparoscopic nephrectomies in right kidney donors, using two different handling methods.

### METHOD

In the period ranging from February 2002 to June 2009, 38 right donor nephrectomies were performed in our center. Twenty five nephrectomies were performed using the laparoscopic method where the subordinate doctor used his hand to assist the surgery, and 13 assisted by the operative surgeon.

#### Instituição:

Departamento de Transplantes da Casa de Saúde Santa Efigênia – Caruaru / PE – Brasil

#### Correspondência:

Rafael Fábio Maciel

Rua Vasco Fernandes Coutinho, 47 – Caruaru / PE – CEP: 55014-360 – Brasil

Tel.: (81) 3719 0294

E-mail: rfmaciell@uol.com.br

Recebido em: 18.05.2009

Aceito em: 20.06.2009

### Hand-assisted Laparoscopic Nephrectomy assisted by the subordinate (HALDN/assistant):

The hand-assisted laparoscopic live donor nephroureterectomy is performed under general anesthesia with the patient positioned with the torso 45 degree in a lateral decubitus position. A right lower quadrant abdominal incision of 6 to 8 cm length is transversally performed, then the distal ureter is mobilized and the hand-assist device is placed. A periumbilical incision is made to place a 10mm camera port. Pneumoperitonium is created by the assistant surgeon via the hand-assist device and two additional ports of 10mm are placed, one just below the xiphoid and one at the right flank. Another 5mm trocar is placed at the subcoastal area to retract the liver. The parietocolic gutter is then dissected with the helping hand and an ultrasonic or electric scalpel, and at the same time the ureter mobilization is completed. Kidney is dissected until it is fixed only by the hilar vessels. The artery and vein are double ligated with “hem-o-lok” XLarge(XL) and Large(L) polymer clips, respectively. Once the renal vessels branches have been divided, the kidney graft is then retrieved, and the ureter is divided under direct sight.

### Hand-assisted Laparoscopic Nephrectomy assisted by the operative surgeon (HALDN/surgeon):

In this method, the operating surgeon’s hand is inserted into the abdomen via the hand-assist device. The ports are limited to two: one 10 mm port over the xiphoid, and another 5 mm port in the right flank used to retract the liver. All dissection is performed when the surgeon places his hand through the hand-assistant device, providing tactile sensation tracing and retracting the structures while the other is used to manipulate the trocars, clippers and ultrasonic or electric scalpel. In the same manner as the previous model the veins are double clipped with “hem-o-lok” polymer clips.

## RESULTS

The general features of patients who underwent the laparoscopic nephrectomy for kidney donation are presented in Table 1.

Right laparoscopic donor nephrectomy performed by the assistant was executed in 38 patients, and the method where the operating surgeon used his left hand to assist the kidney extraction in 13 patients. Results regarding the operation time, transfusion requirement, warm ischemia time, recipient's immediate postoperative diuresis and complications were satisfactory in both methods (Table 2).

As to the graft function, the serum creatinine at discharge (one or two weeks) was satisfactory: after the seventh day of the immediate postoperative period the serum creatinine attained a mean level of 1.90mg/dl ( $\pm$  1.55), and in the second week 1.77mg/dl ( $\pm$  1.24), and no difference was found in both techniques.

## DISCUSSION

Although the laparoscopic nephrectomy attains more space regarding to the kidney transplantation with living donor, there

**Table 1.** Patient's general characteristics

	Total.
Amount of patients	38
Age ( mean)	38,25 (19-67)
Sex ( M/F)	45,8% / 54,2%
HLA* (D-H-I) %	24%-60%-26%

\*Human Leukocyte Antigen

**Table 2.** Operation time, blood loss, warm ischemia, recipient's immediate postoperative diuresis and complications by hand-assisted method

	HALDN/assistant	HALDN/surgeon	p
Amount of Patients	25	13	
Operation Time	121 min. (55-210)	110 min. (90-160)	NS
Blood loss	110 ml (30-700)	120 ml (100-150)	NS
Warm ischemia	210 sec. (90-660)	180 sec. ( 60-210)	NS
Recipient Diuresis (mean) PO:			
1st day	5483ml	6255ml	NS
3rd day	4011ml	3800ml	NS
7th day	3143ml	3275ml	NS
Complications	None	None	

are few randomized controlled trials that have been devoted to the study of such technique and its results.

Nanidis TG et al met the criteria specified in 73 studies with 6,594 patients, and concluded that the laparoscopic surgery reduces the risks and increases the benefits.<sup>9</sup> As to the costs, it has been observed that due to the lower hospitalization rate associated to the soon return to labor activities and the aesthetic result show a difference in the advantages compared to the open surgery.<sup>10</sup> It offers less aggression to tissues, brings more comfort, better aesthetic results and return to work in two or three weeks, without changing the transplantation outcomes such as: technical implant conditions, immediate diuresis, and drop of the creatinine levels.

## CONCLUSION

Both techniques have presented similar results for recipient and donor. However, it's understood that the technique where the surgeon used the intra-corporeal hand (HALDN/surgeon) to manually assist in the dissection and vessels ligation is more suitable for the right kidney. The digital palpation is a valuable tool that provides the surgeon a tactile sensation to manually trace the vascular structures, especially of the aorta and renal artery. The coordination between the surgeon and the assistant team is essential and a key to this method, requiring that both have experience in advanced laparoscopic surgery. We concluded that the hand-assisted laparoscopic nephrectomy assisted by the surgeon is more adequate for the right kidney extraction. It can be performed either by a resident doctor or surgeon whether experienced or not in nephrectomy for transplantation.

## RESUMO

A nefrectomia laparoscópica para retirada de rim de doador vivo para transplante é um método seguro amplamente utilizado em retiradas de rim, principalmente à esquerda. À direita, onde a veia é curta, a cirurgia aberta tem sido mais freqüentemente relatada na literatura. **Objetivo:** Relatar experiência em transplante renal em 38 nefrectomias laparoscópicas de rim direito assistidas com a mão, utilizando-se dois tipos de manejo técnico. **Método:** No período de fevereiro 2002 a maio de 2009 foram realizadas 38 nefrectomias laparoscópicas assistidas de rim direito, sendo vinte e cinco pelo método laparoscópico assistido com a mão do auxiliar e 13 pelo método laparoscópico assistido pela mão do 1º cirurgião. **Resultado:** A assistência pela mão do auxiliar ou pela mão do cirurgião nas nefrectomias de rim direito teve resultado semelhante. Todos os receptores apresentaram diurese imediata e em uma semana apresentavam creatinina média de 1,90mg/dl (+ 1,55). **Conclusão:** As técnicas equivalem-se, porém, acreditamos que aquela em que o cirurgião introduz a sua mão é mais adequada para o rim direito. Pode ser executada com auxílio do médico residente ou cirurgião da equipe com ou sem experiência em nefrectomias para transplante.

**Descritores:** Transplante Renal, Laparoscopia, Resultado de Tratamento.

---

## REFERENCES

1. Bettschart V, Boubaker A, Martinet O, Golshayan D, Wauters JP, Mosimann F. Laparoscopic right nephrectomy for live kidney donation: functional results. *Transpl Int.* 2003;16(6):419-24.
2. Mateo RB, Sher L, Jabbour N, Singh G, Chan L, Selby RR, et al. Comparison of outcomes in noncomplicated and in higher-risk donors after standard versus hand-assisted laparoscopic nephrectomy. *Am Surg.* 2003;69(9):771-8.
3. Boorjian S, Munver R, Sosa RE, Del Pizzo JJ. Right laparoscopic live donor nephrectomy: a single institution experience. *Transplantation.* 2004;77(3):437-40.
4. Wang DS, Bird VG, Winfield HN, Rayhill S. Hand-assisted laparoscopic right donor nephrectomy: surgical technique. *J Endourol.* 2004;18(3):205-09; discussion 209-10.
5. Posselt AM, Mahanty H, Kang SM, Stoller ML, Meng MV, Roberts JP, et al. Laparoscopic right donor nephrectomy: a large single-center experience. *Transplantation.* 2004;78(11):1665-9.
6. Maciel RF, Branco AJ, Branco AW, Guterres JC, Silva AE, Ramos LB, et al. Renal artery aneurysm in hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy: case report. *Transplant Proc.* 2003;35(8):2858-9.
7. Maciel RF, Deboni LM, Vieira JA, et al. Abordagem dos vasos renais sem grampeador na nefrectomia laparoscópica para doador vivo assistida com a mão. *Jornal Brasileiro de Transplantes.* 2004;7(2):72.
8. Branco AWBF, Alcides J, Kondo W; George MA, Carvalho RM, Maciel RF. Maximizing the right renal vein length in laparoscopic live donor nephrectomy. *International braz j urol.* 2004;30(5):416-19.
9. Nanidis TG, Antcliffe D, Kokkinos C et al. Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247: 58-70.
10. Lotan Y, Duchene DA, Cadeddu JA, Koeneman KS. Cost comparison of hand assisted laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy: analysis of individual parameters. *J Urol* 2003;170(3):752-5.

# COMPARAÇÃO ENTRE TÉCNICAS DE IMUNOISTOQUÍMICA E DE IMUNOFLUORESCÊNCIA PARA ANTIGENEMIA PP65 DO CITOMEGALOVÍRUS (CMV) EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE

*Comparison between Immunocytochemical and Immunofluorescence techniques for Cytomegalovirus Antigenemia Detection in Transplant Recipients*

Regina Barbosa Schroeder<sup>1,2</sup>, Tatiana Michelin<sup>1,2</sup>, João Wurdig<sup>2</sup>, Elizete Keitel<sup>1</sup>, Jorge Neumann<sup>2</sup>

## RESUMO

Infecção por citomegalovírus é importante causa de morbidade em pacientes imunossuprimidos, como os receptores de transplantes. A detecção do antígeno viral através da antigenemia pp65 em sangue periférico tem-se mostrado eficiente como marcador de reativação viral, com boa correlação clínica. Houve algumas modificações na técnica artesanal ao desenvolvimento de kits comerciais, o que padronizou e diminuiu o tempo de execução. **Objetivo:** Comparar a eficácia diagnóstica de dois kits comerciais que utilizam anticorpo monoclonal primário C10/C11 específico contra a proteína pp65 da matriz viral do citomegalovírus em amostras de sangue de pacientes transplantados. **Material e Métodos:** Foram estudadas 132 amostras aleatórias de sangue testadas simultaneamente através dos dois kits comerciais para pesquisa de antigenemia pp65 do CMV: a) Imunoistoquímica (IQ), que usa uma anti-fosfatase alcalina como revelador -[APAAP-BIOTEST-Alemanha] em granulócitos previamente separados com dextran, necessitando de seis horas para execução e, b) Imunofluorescência (IF), que usa fluoresceína [BRITE TURBO-IQP-Holanda] em leucócitos totais, e é realizada em duas horas. **Resultado:** Os pacientes tinham em média 41,1±20,1 anos e eram receptores de transplantes: renal (n=73; 55,3%), pulmonar (n=34; 25,8%), hepático (n=11; 8,3%), medula óssea (n=7; 5,3%), rim conjugado ao pâncreas (n=3; 2,3%) ou cardíaco (n=4; 3,0%). A mediana de tempo pós-transplante na colheita da amostra para antigenemia foi de 91 dias (5 a 2.103 dias). O emprego da técnica de IQ resultou 35,6% (n=47) de amostras positivas, sendo essa taxa 38,6% (n=51) quando avaliada através de IF. A mediana do número de células+ foi de 4,0/100.000 granulócitos na IQ (máximo=515 granulócitos+) e 5,0/200.000 leucócitos na IF (máximo=682 leucócitos+). Houve discordância em 4,5% (6/130) entre eles, cinco foram testes falso-negativos pela IQ, que foram considerados positivos pela IF (mediana=1cél+/200.000 leucócitos); o outro caso foi um falso-negativo de IF, com resultado positivo pela IQ (1cél+/100.000 granulócitos). A correlação foi altamente significativa (P=0,000) entre as duas técnicas, tanto entre testes positivos (R=0,974) como na análise global (R=0,996). **Conclusão:** Antigenemia por Imunoistoquímica e Imunofluorescência apresentam correlação altamente significativa para pesquisa de antigenemia pp65 para CMV pós-transplante, sendo a IF mais rápida e de mais fácil execução.

**Descritores:** Transplante de órgãos, Infecções por Citomegalovírus, Citomegalovírus, Diagnóstico, Imunofluorescência, Imunoistoquímica.

## Instituições:

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

<sup>2</sup> Laboratório de Imunologia de Transplantes – Santa Casa de Porto Alegre

## Correspondência:

Regina Barbosa Schroeder

Hospital Dom Vicente Scherer

Av. Independência 75 – Porto Alegre / RS – CEP: 94035-074 – Brasil

Tel/Fax: (51) 3214 8670 / 3214 8629

E-mail: regina@santacasa.tche.br

Recebido em: 04.06.2009

Aceito em: 03.07.2009

## INTRODUÇÃO

O Citomegalovírus (CMV) é um beta-herpes vírus que causa infecção primária em 50 a 100% da população durante a infância. A primo-infecção geralmente é assintomática, seguida pela excreção do vírus em saliva e outras secreções e permanece em estado de latência principalmente em leucócitos do hospedeiro. A infecção primária ou a reativação da infecção latente pelo CMV são responsáveis por morbimortalidade em pacientes imunossuprimidos, como os receptores de transplante ou portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), também ocorrendo após quimioterapia e na gestação.<sup>1-4</sup>

As formas clínicas dependem do tipo e da intensidade da imunossupressão e do tipo de infecção, primária ou secundária. Em pacientes transplantados pode mimetizar sintomas de

rejeição ao enxerto, especialmente nos primeiros três meses pós-transplante, sendo mandatório o diagnóstico diferencial de forma específica e precoce.<sup>2,5</sup>

Apesar de os métodos baseados em amplificação de ácido nucléico terem revolucionado a aplicabilidade clínica do laboratório de virologia na última década, a pesquisa da antigenemia pp65 do CMV vem sendo utilizada em transplantes de órgãos e tecidos desde o final da década de 80.<sup>3,6,7,8</sup> Essa metodologia é amplamente utilizada por centros de transplantes do mundo todo ainda nos dias atuais, com considerável sucesso em estratégias de terapia preemptiva, por permitir o diagnóstico de infecção ativa e/ou replicação viral incipiente, evitando com isso o desenvolvimento de doença no órgão-alvo. O teste se baseia na utilização de um anticorpo monoclonal primário contra a proteína pp65 da matriz viral e informa indiretamente a carga viral em células do sangue.<sup>3,6-14</sup>

O Rio Grande do Sul foi um dos pioneiros no Brasil a utilizar essa técnica para diagnóstico de infecções por CMV para monitorização de receptores de transplante renal. Empregando o método originalmente descrito por van der Bij em 1988 e consolidado a partir de 1993, o Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre passou, já naquela época, a reproduzir a sensibilidade e a especificidade observadas na literatura internacional.<sup>3,6,15-17</sup>

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia diagnóstica de dois kits comerciais com métodos distintos de revelação, utilizando o mesmo anticorpo monoclonal primário específico contra a proteína pp65 da matriz viral do CMV (C10/C11), buscando identificar potenciais vantagens técnicas na aplicação rotineira desse teste nos laboratórios clínicos que atendem os serviços de transplante.

## PACIENTES E MÉTODOS

A identificação de antígenos de replicação viral por antigenemia em sangue periférico consiste de três etapas: a) isolamento celular de leucócitos de sangue periférico, b) imunocoloração em lâminas de microscopia, utilizando um anticorpo monoclonal primário e um anticorpo secundário ligado a um revelador (peroxidase, fosfatase alcalina ou fluoresceína) c) leitura através de microscopia óptica (imunoistoquímica) ou de fluorescência (imunofluorescência).<sup>7-14</sup>

Foram analisadas 132 amostras de sangue periférico colhidas com EDTA de pacientes em avaliação de rotina no Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre, alocadas entre setembro e outubro de 2005. As amostras foram processadas concomitantemente por dois kits comerciais, de acordo com a recomendação dos fabricantes: a) imunoistoquímica [APAAP-Biotest-Alemanha] e b) imunofluorescência [CMV – BRITE TURBO – IQP-Holanda].

A detecção do antígeno pp65 por imunoistoquímica através da revelação pela fosfatase alcalina (APAAP) necessita seis horas para sua execução e utiliza a sedimentação por dextran para separação de leucócitos polimorfonucleares e hemácias a partir de 3ml de sangue (amostra inicial). O emprego da fluoresceína visualizada através de microscópio de imunofluorescência utiliza a lise de hemácias a partir de uma amostra de 1 ml de sangue, obtendo os leucócitos totais para a análise final, com resultado em até duas horas. O resultado final é expresso em número de células positivas (com replicação viral ativa) em 100.000 granulócitos na técnica de imunoistoquímica e em 200.000 leucócitos na imunofluorescência.<sup>3,6,10-15</sup>

## Análise Estatística

As variáveis foram descritas como média e desvio-padrão ou mediana. A associação entre as variáveis foi analisada através do teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher, sendo avaliado o coeficiente de correlação de Pearson (IC95% e  $P < 0,05$ ). O software utilizado para os referidos testes foi *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS versão 14.0).

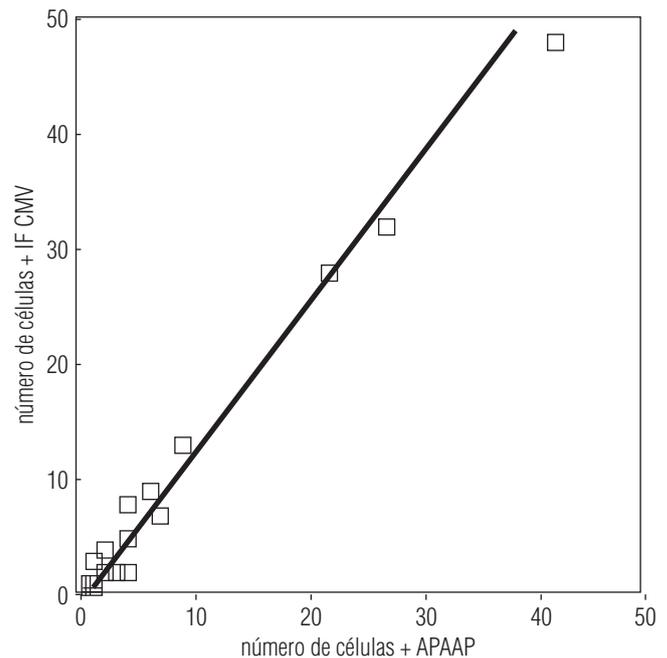
## RESULTADOS

Os pacientes estudados tinham em média  $41,1 \pm 20,1$  anos e eram receptores de transplantes: renal ( $n=73$ ; 55,3%), pulmonar ( $n=34$ ; 25,8%), hepático ( $n=11$ ; 8,3%), célula tronco hematopoiética ( $n=7$ ; 5,3%), rim conjugado a pâncreas ( $n=3$ ; 2,3%) ou cardíaco ( $n=4$ ; 3,0%). A mediana de tempo pós-transplante na colheita da amostra para a antigenemia foi de 91 dias (cinco a 2103 dias).

Na série analisada, o emprego da técnica de imunoistoquímica resultou em 35,6% ( $n=47$ ) de amostras positivas, sendo essa taxa de 38,6% ( $n=51$ ) quando avaliada através de imunofluorescência. A mediana do número de células positivas foi de 4,0/100000 granulócitos na imunoistoquímica (máximo=515 granulócitos positivos) e 5,0/200000 leucócitos na Imunofluorescência (máximo: 682 leucócitos positivos).

Na série analisada, a discordância entre as metodologias ocorreu em seis amostras entre as 132 (4,5%) amostras analisadas. Entre elas, cinco eram testes falso-negativos por imunoistoquímica, que foram considerados positivos pela imunofluorescência (mediana: 1 cel. positiva em 200000 leucócitos); o outro caso foi um falso-negativo de imunofluorescência, com resultado positivo por imunoistoquímica (1 célula positiva em 100000 granulócitos). A correlação foi altamente significativa ( $P=0,000$ ) entre as duas técnicas, tanto entre os testes positivos ( $R=0,974$ ) como na análise global ( $R=0,996$ ). A Figura 1 apresenta os resultados acima descritos.

**Figura 1.** Gráfico de dispersão dos resultados dos testes de antigenemia pp65 para o CMV através das duas metodologias estudadas.



$P=0,000$ ;  $R=0,996$

IF CMV: imunofluorescência para o antígeno pp65 do citomegalovírus  
APAAP: imunoistoquímica para o antígeno pp65 do citomegalovírus

## DISCUSSÃO

Diante da alta prevalência de doença por CMV após transplante, da morbidade associada além da toxicidade e do custo dos tratamentos antivirais específicos,   mandat ria a monitoriza o sistemática dessa infec o viral após transplante.<sup>4,5,18-21</sup> A antigenemia pp65   uma técnica quantitativa de alta sensibilidade, capaz de disponibilizar resultados em tempo relativamente rápido e que tem apresentado boa reprodutibilidade, especialmente a partir da padroniza o de reagentes em kits comerciais. Por apresentar tais características, esse teste tem sido amplamente empregado na monitoriza o de pacientes de risco em estratégias preemptivas e no acompanhamento de terapia antiviral em todo o mundo.<sup>5-12</sup> No Brasil, estudos em transplante de rim, simultâneo de rim e pâncreas, pulmão, corao, fígado e de células tronco hematopoiética, corroboram sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo para o desenvolvimento de doença em órgão-alvo por CMV após transplante.<sup>3,6,16-19</sup>

Ao longo dos anos, algumas modifica es da técnica da antigenemia foram sendo implementadas em busca principalmente de maior simplicidade, rapidez e padroniza o, para sua utiliza o mais ampla em laboratórios clínicos. Uma modifica o importante foi a introdu o da revela o da rea o positiva com a fosfatase alcalina e, posteriormente, com fluoresceína. Anteriormente, a revela o era por peroxidase, necessitando a prepara o de vários reativos considerados instáveis no momento do processamento da amostra e levando cerca de 24 horas para sua realiza o.<sup>3,6,16-19</sup>

Modernamente, outras metodologias quantitativas, como PCR em tempo real vêm se tornando cada vez mais disponíveis para os mesmos propósitos de diagnóstico precoce de replica o viral. Cargas virais acima de 5000 cópias/ml de sangue total têm sido valorizadas e sugeridas como indica o de terapia antiviral em alguns importantes centros de transplantes de órgãos sólidos.<sup>20-23</sup> Todavia, ainda existe necessidade de padronizar reagentes e a técnica propriamente dita, além de extensa correla o clínica da carga viral aos moldes do que se desenvolveu nas últimas décadas para os resultados de antigenemia.<sup>5,9,24,25</sup>

A escolha da melhor metodologia a ser adotada em cada centro deve contemplar, além das características técnicas propriamente ditas (sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade) a logística, infra-estrutura disponível e expertise dos profissionais envolvidos. O custo, outro importante determinante dessa escolha   igualmente dependente de diversos fatores, além dos insumos aplicados para a realiza o do teste e deve ser considerado na melhor rela o custo e risco-benefício, nesse caso medido como morbidade e mortalidade após a realiza o do transplante. A utiliza o de metodologias diferentes, todavia, pode gerar varia es nos resultados obtidos, podendo assumir relevância clínica. Pequenas diferenças, como a observada em favor da imunofluorescência neste estudo, podem ser clinicamente importantes, especialmente em transplantes de células tronco hematopoiética, onde apenas uma célula positiva orienta o manejo clínico para introdu o da terapia antiviral preemptivamente. Nesses receptores, quando não se dispõe de acompanhamento laboratorial para identifica o de viremia precoce, a mortalidade por doença citomegálica   da ordem de 50%.<sup>4,10,25,26,27</sup>

O presente estudo restringiu-se   compara o de diferentes metodologias empregadas para determina o da antigenemia pp65, justificado pelo período de aloca o dos pacientes em nossa institui o. A discreta superioridade da imunofluorescência aqui observada pode ser compensada por maior freq ncia da monitoriza o em pacientes de maior risco em que a cinética da infec o viral   mais rápida. Todavia, apesar de suas vantagens adicionais quando comparada   imunistoquímica, que incluem maior rapidez, facilidade de execu o e necessidade de menor volume de amostra, ambas podem ser igualmente empregadas para o diagnóstico de infec o e de doença citomegálica, bem como para monitoriza o da terapia antiviral, sem prejuízo clínico.<sup>9-15</sup>

## CONCLUSÃO

Antigenemia por Imunistoqu mica e Imunofluorescência apresentam correla o altamente significativa para a pesquisa de antigenemia pp65 para o CMV em receptores de transplantes.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Cytomegalovirus (CMV) infection is a major cause for morbidity among immunosuppressed patients in transplant recipients. CMV antigen detection in blood cells by antigenemia test is a good marker for viral reactivation, showing a high clinical correlation. Some improvements has occurred in the last years changing it from an in-house technique to a more practical and standardized test, by the use of commercial kits. **Purpose:** To make a comparison between immunocytochemical and immunofluorescence techniques to the CMV antigenemia detection in transplant recipients. **Methods:** It was studied 132 random blood samples from transplant patients, being routinely analyzed for CMV infection. They were simultaneously tested by two different commercial kits for pp65 antigenemia: a) Immunocytochemical (IHC), based on the antigen detection by an anti-alkaline-phosphatase reaction [APAAP-BIOTEST-Germany], and b) immunofluorescence (IF), detecting fluorescein positive reaction [BRITE TURBO-IQP-Netherland]. IHC was performed in previously isolated granulocytes by dextran gradient in a 6-hour turn, and IF was performed in total leukocytes spending about 2 hours. **Results:** Patients had 41.1±20.1 yeas old, and they were recipients of the following transplants: kidney (n=73; 55.3%), lung (n=34; 25.8%), liver (n=11; 8.3%), hematopoietic stem cell (n=7; 5.3%), kidney-pancreas (n=3; 2.3%) or heart (n=4; 3.0%). The median post-transplant follow-up at the time of the sample collection was 91 days (5 to 2,103 days). IHC technique showed 35.6% (n=47) of positive samples for CMV antigenemia. This rate was 38.6% (n=51) using IF. The median positive-cells was 4.0/100000 granulocytes by IHC (highest: 515 positive-granulocytes), and 5.0/200000 leukocytes by IF (highest: 682 positive-leukocytes). Disagreement occurred in 6 samples (4.5%): 5 IQ false-negative were positive by IF (median=1+cell/200000 leukocytes); and 1 false-negative case by IF with positive result when analyzed by IHC (1+cell/100000 granulocytes). The correlation was highly significant (P=0.000) between both techniques, whether among the positive tests (R=0.974) or in the general analysis (R=0.996). **Conclusion:** Immunocytochemical or immunofluoresce antigenemia is suitable to the pp65 CMV antigen detection in transplant recipients. Regarding the high correlation between them, IF has the advantage to be easier and faster.

**Keywords:** Organ Transplantation, Cytomegalovirus Infections, Cytomegalovirus, Diagnosis, Fluorescent Antibody Technique, Immunohistochemistry.

1. Drago F, Aragone MG, Lugani C, Rebora A. Cytomegalovirus infection in normal and immunocompromised humans. A review. *Dermatology*. 2000;200:189-95.
2. De Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B, Grif PD, Jabs DA, Kern ER, et al. Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res*. 1998; 39:141-62.
3. Deboni L. Estudo da incidência da infecção por citomegalovirus em uma coorte de pacientes transplantados renais através da técnica de antigenemia [Mestrado]. Porto Alegre: UFRGS; 2001.
4. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systemic review. *Crit Care*. 2009;13(3):1-10.
5. Preiksaitis JK, Brennan CD, Fishman J, Allen U. Canadian Society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant*. 2005; 5:218-27.
6. Schroeder RB. Antigenemia para citomegalovirus no pós-transplante renal: Escolha de um ponto de corte para o diagnóstico de doença citomegálica [Mestrado]. Porto Alegre: PUCRS; 2003.
7. Gunson RN, Collins T.C and. Carman W.F et al, Practical experience of high throughput real time PCR in the routine diagnostic virology setting. *J Clin Virol* 2006; 35, 355-367.
8. Reina J, Ballesteros F, Gasco J, Munar M, Mari M. Usefulness of pp65 antigenemia and viremia in the follow-up of renal transplant recipients with cytomegalovirus diseases treated with Ganciclovir. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2000;37,83-6
9. Van Der Bij W, Speich R: Management of citomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clinical infectious disease*. 2001;33(1):33-7.
10. Gerna, G., Revello, M.G., Percivalle, E., Morini, F. Comparison of different immunostaining techniques and monoclonal antibodies to the lower matrix phosphoprotein (pp65) for optimal quantitation of human cytomegalovirus antigenemia. *J Clin Microbiology*. 1992;30,1232-7.
11. Landry ML, Ferguson D., Cohen, S., Huber, K., and Wetherill, P. Effect of delayed specimen processing on Cytomegalovirus antigenemia test results. *J Clin Microbiology*. 1995;33,257-9
12. Ho SKN., Lo CY, Cheng IKP and Chan TM, Rapid cytomegalovirus pp65 antigenemia assay by direct Erythrocyte Lysis and Immunofluorescence Staining. *J. Clin Microbiology*. 1998;36,638-40
13. The Hauw, Arie P, Berg VD, Harmsen MC, Van Der Bij W. Van Son J. The cytomegalovirus antigenemia assay: Aplea for standardization. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1995;99:25-29.
14. Grefte JM, Van der G, BTF., Schmolke, S., Van der GM, Van Son WJ et al. The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. *J Gen Virol*. 1992;73,2923-32.
15. Revello MG, Percivalle, E., Di Matteo, A., Morini, F., Gerna, G. Nuclear expression of the lower matrix protein of human cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of immunocompromised viremic patients. *J Gen Virol*. 1992;73,437-42.
16. Schröder R, mesko J, santos A, et al: cytomegalovirus antigenemia and renal function post-kidney-transplantation. *Transplant Proc* 31: 3027-8 1999.
17. Schroeder R, Michelon T, Fagundes I, et al: Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2004;36,896-8
18. Schroeder R, Michelon T, Fagundes I, et al: Antigenemia for Cytomegalovirus in Renal Transplantation: Choosing a Cutoff For the Diagnosis Criteria in Cytomegalovirus Disease. *Transplantation Proceedings*. 2005;37:2781-3.
19. Schröder RB, Michelon T, Wurdig J, et al. The Incidence of Cytomegalovirus Infection in Lung Transplant Recipients under Universal Prophylaxis with Intravenous Ganciclovir. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(2):212-4.
20. Smith TF, Espy MJ, Mandrekar J et al: Quantitative real-time polymerase chain reaction for evaluating DNAemia due to Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and BK virus in solid organs transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007;45:1056-61
21. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Besse B et al: Cellular normalization of viral DNA loads on whole blood improves the clinical management of cytomegalovirus or Epstein-Barr virus infections in the setting of pre-emptive therapy. *J Med Virol* 2009;81:90-8
22. Regina Schroeder Tatiana Michelon, Adamy R et al. Infecção por citomegalovirus no pós-transplante: comparação das técnicas de antigenemia pp65 por imunofluorescência e real time PCR. *Anais do Congresso Brasileiro de Transplantes de órgãos*. Recife 2009
23. Boeckh M, Boivin G: Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998;11(3):533-54.
24. Kim DJ, Kim SJ, Park J, Choi GS, Lee S, et al. Real time PCR assay compared with antigenemia assay for detecting cytomegalovirus infection in cytomegalovirus kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2007;39:1458-60.
25. Humar A, Lipton J, Welsh S, Moussa G, Messner H, Mazzulli T.A randomised trial comparing cytomegalovirus antigenemia assay vs screening bronchoscopy for the early detection and prevention of disease in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(5):485-90.
26. Schafer H, Bader P, Klingebiel T, Handgretinger R, Kanz L, Einsele H. Extramedullary relapses at uncommon sites after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(10):1133-5
27. Dmitrienko S, YU A, Balshaw R, Shapiro RJ, Keown PA. The use of consensus guidelines for management of cytomegalovirus infection in renal transplantation. 2007;72,1014-22.

# CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO IMEDIATO E TARDIO DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM SANTA CATARINA

*Causes of death in immediate and late liver post-transplantation patients  
in a reference service in Santa Catarina*

*Neide da Silva Knihs, Rosi Meri da Silva Longo, Emanuela Ueno, Maria Aparecida Kratz Leite, Mauro Rafael da Igreja,  
Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara*

## RESUMO

**Objetivo:** identificar as causas dos óbitos imediatos e tardios em pacientes submetidos a transplante hepático no período de 2002 a 2007 em um hospital de referência no estado de Santa Catarina. **Método:** Trata-se de uma pesquisa quantitativa, retrospectiva de caráter descritivo, abrangendo o período de agosto de 2002 a dezembro de 2007. Fizeram parte da amostra 51 prontuários de pacientes que evoluíram a óbito nesse período. **Resultados:** Mostram como principal causa de óbito no pós-operatório imediato o choque séptico e o choque hemorrágico, com média de sobrevida de 23,7 dias. Em relação ao óbito tardio, a principal causa foi o choque séptico, com média de sobrevida de 244,1 dias. Com relação à idade, os óbitos ocorreram entre 40 e 60 anos, predominando o óbito no sexo masculino. **Conclusões:** Através do presente estudo, foi possível identificar que a maior causa de óbito no transplante hepático foi o choque séptico, tendo como principal intercorrência a pneumonia. A faixa etária mais atingida foi entre os 40 e 60 anos, com predominância do sexo masculino.

**Descritores:** Transplante hepático, Causa de Óbito, Transplante, Hepatopatias.

## INTRODUÇÃO

O transplante hepático tem sido considerado um dos procedimentos mais complexos na área da medicina por interferir em várias funções do organismo. A excelência no seu resultado está relacionada à infra-estrutura hospitalar adequada e a uma equipe interdisciplinar altamente capacitada para atuar no procedimento e acompanhamento pré e pós-transplante.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, os transplantes hepáticos têm apresentado grande progresso quanto a seus resultados. O estado de Santa Catarina, um dos centros de referência do Brasil, iniciou suas atividades de transplante hepático no ano de 2002. Desde então, vem aumentando a cada ano o número de transplantes, possibilitando assim um aprimoramento técnico e científico dos profissionais que atuam nas equipes cirúrgica e clínica. Acrescenta-se a isso o acompanhamento do paciente desde a indicação para o transplante, o período de espera, o período pós-transplante, a alta hospitalar e o atendimento em domicílio pela equipe interdisciplinar.

A equipe deve considerar a avaliação clínica no período que antecede o transplante, identificando fatores que possam ocasionar complicações no pós-operatório na tentativa de minimizar a incidência dessas intercorrências. Dentre os principais fatores a serem observados estão a desnutrição, agravamento das funções hepáticas e renais, as alterações imunológicas, o comprometimento do sistema cardiovascular, cardiorrespiratório, neurológico e psicológico. O fator importante a ser observado é a idade do paciente, uma vez que, pacientes acima de 65 anos apresentam maior risco operatório e recuperação pós-operatória mais lenta.<sup>1</sup>

---

### Instituição:

Departamento de Transplante da Sociedade Divina Providencia Hospital Santa Isabel – Blumenau / SC

### Correspondência:

Neide da Silva Knihs

Rua Victor Meirelles, 63 – Brusque / SC – CEP: 88351-700 – Brasil

Tel.: (47) 3355 3409

E-mail: ajknihs@gmail.com

Recebido em: 11.06.2009

Aceito em: 03.07.2009

A causa do óbito pode estar direta ou indiretamente relacionada a esses fatores mencionados. Entretanto, intercorrências e alterações hemodinâmicas importantes podem acontecer durante o intra-operatório, mesmo diante de todo esforço da equipe em tentar minimizar os riscos nesse momento.

Sabe-se que o transplante de fígado é considerado hoje uma das maiores cirurgias do corpo humano. Aliado a isso, na maioria dos casos, o paciente apresenta cirrose hepática, plaquetopenia, distúrbio de coagulação. Outro fator importante é o tempo de espera em lista, que pode agravar ainda mais suas condições clínicas, podendo assim, prolongar ainda mais o tempo cirúrgico e as complicações no intra e pós-operatório.<sup>2,3</sup>

Outro fator importante a ser considerado é o uso de medicamentos imunossupressores, os quais agem no organismo evitando a rejeição. Contudo, esses medicamentos também podem trazer uma série de alterações no organismo, tornando os pacientes susceptíveis a desenvolver nefrotoxicidade, neurotoxicidade, neutropenia e outras complicações que podem levar a um aumento da gravidade da evolução clínica e até mesmo a óbito. Soma-se a isso o surgimento de doenças oportunistas, configurando-se em um aumento dos casos de óbitos nos pacientes transplantados, não somente de fígado, como também em outros órgãos sólidos transplantados.<sup>3-5</sup>

Frente ao exposto, sendo o único centro credenciado no estado de Santa Catarina para realização de transplante hepático, sentiu-se necessidade de identificar as causas dos óbitos imediatos e tardios em pacientes submetidos a transplante hepático no período de agosto de 2002 a dezembro de 2007. Nesse período, foram realizados 191 transplantes, dentre os quais 60 pacientes foram a óbito.

## MÉTODO

Trata-se de pesquisa quantitativa, retrospectiva de caráter descritivo, abrangendo o período de agosto de 2002 a dezembro de 2007. A amostragem foi estratificada e foram levantadas na coleta de dados as seguintes variáveis: idade, sexo, diagnóstico inicial, infecções, intercorrências, causa do óbito, tempo de sobrevida.

O presente estudo foi desenvolvido no Serviço de Transplante Hepático do Hospital Santa Isabel. Trata-se de um hospital de alta-complexidade do município de Blumenau, estado de Santa Catarina, considerado como referência nacional e única instituição credenciada para esse serviço neste estado.

A população do estudo foi composta por prontuários de pacientes que evoluíram para óbito após terem sido submetidos ao transplante de fígado no Hospital Santa Isabel, no período de agosto de 2002 a dezembro de 2007. Para a seleção da amostra, buscaram-se todos os óbitos registrados através do ambulatório de transplantes, num total de 60 óbitos. Em seguida, a busca foi realizada através do arquivo dos prontuários, totalizando 51 prontuários. Nove prontuários de "óbito" não foram localizados, por se tratar de pacientes que foram a óbito no domicílio e em outras instituições hospitalares.

Para coleta de dados nos prontuários foi estruturado um instrumento de coleta de dados contendo questões fechadas (10) e abertas (6), elaborado a partir da revisão da literatura nacional e internacional sobre os sujeitos do estudo. Das questões fechadas, duas faziam parte do perfil da população e as outras 14 abordaram informações relacionadas à patologia e às causas que contribuíram para o óbito do paciente. Foi realizado pré-teste em cinco prontuários, para ajustar o questionário aos objetivos do estudo.

Os dados foram coletados no período de janeiro a abril de 2008 pelos próprios pesquisadores, após apresentação e aprovação da pesquisa ao Comitê de Ética. A solicitação dos prontuários foi feita à instituição, os quais foram separados por ano. Em seguida, foi realizada a coleta dos dados. As dificuldades encontradas durante a coleta de dados estavam relacionadas a letras ilegíveis dos profissionais durante as evoluções, uma vez que aqueles prontuários não eram digitalizados.

A análise dos dados foi organizada primeiramente em banco de dados (Microsoft Excel); na seqüência, foram confeccionados primeiramente gráficos individuais, e, posteriormente, foi feito cruzamento dos dados para novos gráficos, para que assim fosse possível analisar os dados contidos nesses gráficos.

Todos os dados coletados estavam sob responsabilidade dos pesquisadores, respeitando os regulamentos da Resolução nº 196/96.

## RESULTADOS

Dos 174 pacientes que foram submetidos a transplante hepático entre agosto de 2002 e dezembro de 2007, 60 pacientes foram a óbito. Desses, 43 foram a óbito imediato (ou seja, entre um e 120 dias após o transplante), oito evoluíram a óbito tardio (ou seja, após 120 dias de transplante) e nove foram a óbito em seu domicílio ou em outra instituição de saúde.

O choque séptico foi a causa de maior predominância, sendo observado em 17 (39,6%) pacientes no óbito imediato e em seis (75%) no óbito tardio. No óbito imediato, a segunda causa principal foi o choque hemorrágico em nove casos (20,9%), seguida de falência do enxerto ocorrida em seis casos (13,9%). Cinco pacientes (11,7%) foram a óbito por rejeição e seis (13,9%) foram agrupados como outras causas, incluindo-se insuficiência cardíaca, Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SARA) e distúrbios de coagulação. No óbito tardio, a segunda maior causa foi falência do enxerto. A principal intercorrência que levou ao desenvolvimento de choque séptico foi insuficiência respiratória, tendo como consequência a pneumonia. Outras intercorrências que surgiram foram infecção do trato urinário e infecção da ferida cirúrgica. Dos pacientes que evoluíram para choque séptico no óbito imediato, oito (18,6%) apresentaram dispnéia, tosse e pneumonia, havendo a necessidade de reintubação. Cinco pacientes (11,6%) apresentaram edema agudo, sobrecarga cardíaca e insuficiência respiratória, seguidos de choque séptico.

Em relação ao choque hipovolêmico, as intercorrências que mais estiveram presentes foram: sangramento no pós-operatório nas primeiras 24 horas, seguido de retransplante em dois casos e hemorragia. Dos pacientes que evoluíram para choque hemorrágico, cinco (11,6%) tiveram intraoperatório complicado, apresentando hipotensão severa, sangramento, oligúria, choque hipovolêmico e óbito.

Em relação à falência do enxerto e rejeição, estavam presentes como principais complicações: insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, trombose da artéria hepática e veia cava, retransplante.

No óbito tardio, no que se refere ao choque séptico, a pneumonia esteve presente em cinco (62,5%) pacientes. Estes pacientes chegaram ao serviço de emergência apresentando tosse, dispnéia, seguida de insuficiência respiratória aguda. Um dos pacientes que evoluiu para choque séptico chegou ao serviço de emergência apresentando abscesso abdominal, sendo realizada drenagem da cavidade abdominal, com saída de grande quantidade de secreção e presença

de ascite (peritonite, seguido de choque séptico). Em relação à falência do enxerto, a insuficiência renal aguda, seguida de insuficiência respiratória e retransplante, foram as principais complicações.

O tempo de sobrevida no óbito tardio variou de 120 a 520 dias, média de 244,1 dias; faixa etária de predomínio entre 50 a 60 anos (62,5%). No óbito imediato, o tempo de sobrevida foi de um a 120 dias, com média de 23,7 dias; faixa etária de predomínio de 41 a 50 anos (32,5%) e 51 a 60 anos (37,2%). Em relação ao gênero, houve maior predomínio do sexo masculino tanto no óbito imediato 24 (55,8%), quanto no óbito tardio 6 (75%). Dos 43 pacientes que evoluíram para óbito imediato, 17 (39,5%) tinham como patologia de base o vírus da hepatite tipo C e 11 (25,5%) cirrose por álcool.

## DISCUSSÃO

O transplante hepático basicamente tem por objetivo prolongar a vida do paciente, proporcionando qualidade de vida satisfatória e recuperação da capacidade de trabalho. O aprimoramento das técnicas aliado ao uso de novos fármacos tem favorecido esse resultado.

O transplante hepático é considerado uma das maiores cirurgias do corpo humano, agregando assim um tempo cirúrgico significativo para que ocorra o procedimento. O tempo de isquemia a que esse órgão a ser transplantado é submetido, somado a necessidade de uso de imunossuppressores são fatores fundamentais, que tornam o transplante de fígado tão suscetível à intercorrências, complicações e óbito dos pacientes.<sup>4,6,7</sup>

A sobrevida do paciente submetido a transplante hepático vem aumentando progressivamente nos últimos anos, alcançando média de 60-70% em cinco anos. A escolha do paciente a ser transplantado, a experiência da equipe cirúrgica e a participação da equipe interdisciplinar na minimização dos riscos têm contribuído significativamente para esse resultado.<sup>5,6,8</sup>

As intercorrências e complicações relacionadas às causas de óbito diferem conforme o tempo de sobrevida. A maioria dos óbitos ocorre nos três primeiros meses após o transplante, e são geralmente devidos a complicações técnicas da operação e ao não funcionamento primário do enxerto.<sup>7,9-11</sup>

Os resultados deste estudo mostram que o óbito dos pacientes ocorre principalmente nos primeiros trinta dias após o transplante. As intercorrências relacionadas ao óbito são variadas, entretanto, nota-se o predomínio da insuficiência respiratória, seguida de pneumonia, tanto no óbito imediato quanto no tardio. As principais causas de intercorrências por infecção hospitalar têm sido as infecções do trato respiratório. Esse risco tende a ser potencializado devido a necessidade da ventilação mecânica juntamente com o uso de imunossuppressores. Esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver infecções respiratórias quando comparados a pacientes que não são submetidos à ventilação mecânica associada a imunossupressão.<sup>4,12</sup>

No que diz respeito à causa do óbito, a literatura mostra que as infecções em transplantes são frequentes, e estão relacionadas a diversas causas. Dentre elas destacam-se as condições clínicas do paciente no momento em que é realizado o transplante, o tempo cirúrgico, as intercorrências durante o período intra-operatório, o tempo de isquemia do órgão doador, bem como o período de internação, são fatores que podem predispor ao desenvolvimento de infecções.<sup>2,4,5,11,13</sup>

No presente estudo observou-se que a maior causa de óbito no pós-operatório foi o choque séptico, não obstante a profilaxia e as condutas tomadas para evitar infecções. A literatura reforça o alto índice de infecção relacionada aos transplantes de órgãos. Outro fator importante, especialmente no transplante de fígado, são as condições clínicas dos pacientes no período de espera para o transplante, juntamente com o tempo cirúrgico prolongado.<sup>2,4</sup> Infecção permanece como a principal complicação após transplante hepático, sendo que a maioria dos casos acontece após o primeiro mês do transplante. Vale ressaltar que a morte pode acontecer em qualquer período após a cirurgia.

As condições clínicas e a idade do paciente devem ser avaliadas pela equipe interdisciplinar durante todo período de espera para a cirurgia, a fim de minimizar os riscos associados ao transplante. Em nossa realidade, houve predomínio de óbito em homens com idade entre 40 e 60 anos. A literatura consultada refere que após os 45 anos diversas complicações podem estar associadas às condições cardíacas, pulmonares e circulatórias, potencializando os riscos durante o período intra e pós operatórios, incluindo-se recuperação mais lenta ou até mesmo desenvolvimento de outras doenças.<sup>7,10</sup>

A literatura científica tem mostrado que receptores de transplante apresentam maiores complicações perioperatórias, principalmente quando apresentam quadros clínicos prévios de ascite, encefalopatia hepática, alteração do tempo de protrombina e hiperbilirrubinemia, além de insuficiência renal. Desde 2006, o Ministério da Saúde redefiniu os critérios de alocação de órgãos para fígado por gravidade da patologia associada, potencializando o risco de complicações no período pós-operatório.<sup>7,11,14</sup> A realidade do presente estudo vem ao encontro dos dados da literatura nacional e internacional, uma vez que houve predominância de casos de óbitos em pacientes com cirrose hepática por vírus da hepatite C e álcool.

## CONCLUSÕES

Os dados deste estudo vão ao encontro dos dados da literatura nacional e internacional no que se refere ao tempo de sobrevida e as complicações relacionadas às causas de óbito. Todavia, diferem da causa de óbito que tinha como principal resultado choque séptico tanto no pós-operatório imediato quanto no tardio. Junto a isso, foi possível identificar a prevalência de óbitos no sexo masculino, bem como maior predominância de complicações na faixa etária de 50 a 60 anos. Também foi observado que a principal patologia de base da causa dos óbitos foi cirrose por vírus da hepatite C.

---

## ABSTRACT

**Purpose:** To identify causes of late and immediate death in patients submitted to liver transplantation in the period from 2002 to 2007 in a reference hospital in the state of Santa Catarina. **Method:** This is a retrospective, quantitative research of investigative features from August, 2002 to December, 2007. Fifty-one medical records of patients were assessed in samples evolved to death along that period. **Result:** Septic

and hemorrhagic shock are shown as the major immediate cause to the post-operative death, with average life expectation of 23.7 days. The major cause to the late death was septic shock, with average life expectation of 244.1 days. Related to the TRE age, deaths occurred between 40 to 60 years old with predominance of death among the masculine gender. **Conclusions:** It was possible to identify through the present study that the major cause of death in liver transplantation was septic shock, having as major intercurrent pneumonia. The more affected age was between 40 and 60 years old, with predominance of masculine gender.

**Keywords:** Liver Transplantation, Cause of Death, Transplantation, Liver Diseases.

## REFERÊNCIAS

1. Magalhães RA, Sanches, MD, Pereira WA. Doador. In: Manual de transplantes de órgãos e tecidos. Rio de Janeiro: MEDSI Editora, 2004. p. 202-29.
2. Coelho JC, et al. Infecções hospitalares bacterianas em unidade de transplante hepático. *Jornal Brasileiro de Transplantes*. 2004;7:198-202.
3. Coelho JC, et al. Incidência de Infecções em unidade de transplante hepático. *Registro Brasileiro de Transplante*. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. São Paulo. 2002;3:3-20.
4. Freire MP. Infecções hospitalares em pacientes submetidos a transplante de fígado: fatores de risco relacionados ao doador. (Dissertação). São Paulo. Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; 2006.
5. Ferraz M.LG, Schiavon J.L.N, Silva AEB. Guia de hepatologia: guia de medicina ambulatorial e hospitalar. Barueira, São Paulo: Manole, 2007.
6. Coelho JC, et al. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2003;49:80-8.
7. Oliveira DMS, Drachler ML, Oliveira LS. Fatores de risco para a falência do transplante ortotópico de fígado no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. de Saúde Pública*. 2007;23:2-9.
8. Silva AA, et al. Transplante de Fígado. In: Dani R. *Gastroenterologia Essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2006,795-808.
9. Silva OC, et. al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Revista Acta Cirúrgica Brasileira*. 2002;17(suplemento 3),83-91.
10. Kieling CO. Fatores de risco para óbito precoce em crianças e em adolescentes submetidos transplante hepático eletivo no HCPA (Dissertação de Mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.
11. Pereira WA, et al. Transplante de Fígado. In: Manual de transplantes de órgãos e tecidos. Rio de Janeiro: MEDSI Editora; 2004; 299-357.
12. Silva E. *Sepse: Manual*. São Paulo: editora Atheneu; 2006.
13. Mendes, KDS, Galvão, CM. Transplante de Fígado: evidências para o cuidado de enfermagem. *Re. Latino-Am. Enfermagem*. Ribeirão Preto. 2008; 16: 915-922.
14. Coelho JCU. et al. Complicações Vasculares Pós-transplante Hepático. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*. 2000; 27:378-82.

# PERFIL DOS DOADORES EFETIVOS DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS E TECIDOS VIABILIZADOS PELA ORGANIZAÇÃO DE PROCURA DE ÓRGÃOS DE UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DE CARDIOLOGIA

*Profile of effective donors of multiple organs and tissues by the Organ Procurement Organization in a public institution of cardiology*

Carine Cristiane Fusco, César Augusto Guimarães Marcelino, Mara Nogueira Araújo, Andréa Cotait Ayoub, Christiane Pereira Martins

## RESUMO

**Introdução:** Estudo realizado na Organização de Procura de Órgãos (OPO) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com objetivo de descrever o perfil dos doadores de órgãos/tecidos viabilizados. **Objetivo:** Caracterizar os doadores entre 1998 e 2005 quanto ao sexo, idade, estado civil, cor, escolaridade, causa da morte encefálica (ME), tipo de notificação, setor notificante, responsável legal pela doação, órgãos/tecidos disponibilizados e, posteriormente, relacionar as causas da ME com sexo e idade. **Método:** Exploratório, descritivo, documental. **Resultado:** A amostra totalizou 241 doadores, prevalecendo o sexo masculino em 151 (62,7%) casos, com faixa etária entre 7 a 74 anos, 116 (48,1%) solteiros, 174 (72,2%) de raça branca e 103 (42,7%) com ensino fundamental incompleto. Do total das notificações, 205 (85,1%) foram notificadas pelo hospital de origem do potencial doador, prevalecendo a Unidade de Terapia Intensiva com 123 (51%) casos. Como causas da ME, destacam-se Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) com 94 (39%) casos e Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) com 63 (26,1%) casos. Em relação aos responsáveis pela doação, 118 (49%) casos possuíam parentesco de 1º grau. Os órgãos/tecidos mais captados foram: coração 132 (54,8%), fígado 210 (87,1%), rim 428 (88,8%) e córneas 191 (79,3%). Comparando as causas de ME com sexo e idade, observou-se maior incidência de AVEH em mulheres, com 38 (42,2%) casos e idade média de 43,6 anos; nos homens houve predomínio de TCE, 76 (50,7%) casos, e ferimento por arma de fogo com 24 (16%) casos. **Conclusão:** Houve predomínio de doadores do sexo masculino, solteiros, tendo como causa de morte encefálica traumas e doenças vasculares, além de menor número de captação de pulmões, intestino e pâncreas, bem como valvas, ossos, vasos, pele, músculos e tendões.

**Descritores:** Doadores de Órgãos, Doadores de Tecidos, Morte Encefálica, transplante de órgãos e transplante de tecidos.

## INTRODUÇÃO

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) é uma instituição pública, que tem como filosofia o ensino, pesquisa e assistência. É um hospital de grande porte, de referência cardiovascular e que se encontra em processo de expansão. É composto por diversos setores, sendo um deles a Organização de Procura de Órgãos (OPO).

A OPO do IDPC surgiu em 1998, baseada no Decreto nº 2268,<sup>1</sup> sendo definida como entidade sem fins lucrativos com atuação regionalizada para detecção de doador potencial, constituída por um ou mais hospitais de sua área territorial de atuação. (Resolução nº 103, 1997).<sup>2</sup>

A doação de órgãos é assunto de grande atualidade e imensa dimensão.

Os transplantes de órgãos representaram de forma progressiva, a partir da década de 60, um dos mais importantes avanços da Medicina. Superando dificuldades e gerando conhecimentos que impulsionaram a ciência médica como um todo, os transplantes popularizaram-se a ponto de que a maioria dos órgãos e tecidos podem ser atualmente transplantados.<sup>3,4</sup>

### Instituição:

Organização de Procura de Órgãos, Instituição Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo / SP

### Correspondência:

Carine Cristiane Fusco  
Rua Araçatuba, 109 – São Caetano do Sul – São Paulo / SP – CEP: 09570-130 – Brasil  
Tel.: (11) 9379 3503 / (11) 5571 8601  
E-mail: carine\_fusco@hotmail.com

Recebido em: 22.06.2009

Aceito em: 10.07.2009

Obedecendo determinação do Decreto Federal 2.268/97 que regulamenta a Lei Federal 9.434/97, o Secretário de Estado da Saúde de São Paulo criou e regulamentou o Sistema Estadual de Transplantes (SET) integrante do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), que, em última análise, estabelece a maneira como os órgãos e tecidos de doadores falecidos são captados e distribuídos no Estado de São Paulo, conforme legislação em vigor.<sup>4</sup>

O SET compreende seis módulos, sendo eles: Transplante de Coração, Fígado, Rim, Pulmão, Pâncreas Isolado e Rim/Pâncreas, e de Córneas.<sup>4</sup>

O Módulo de Transplante define a estrutura das entidades integrantes, as atribuições e a operacionalização das atividades para notificação, captação e distribuição de órgãos e tecidos de falecidos. As Entidades são as Instituições, Unidades e/ou Equipes que integram o SET.<sup>4</sup>

Todo processo de doação/transplante está regulamentado pela Lei nº 9434/97, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.

Tendo os enfermeiros da OPO a função de identificar e efetivar potenciais doadores provenientes de sua área de atuação, surgiu a necessidade de caracterizar os doadores efetivos desde o início das atividades da OPO-Dante até o final de 2005, para formar um perfil desses doadores tanto quanto aos dados pessoais como dados relevantes ao processo doação-transplante, para que tivesse início atividades educativas dentro dos hospitais.

## OBJETIVOS

- Caracterizar os doadores efetivos de órgãos e tecidos de uma OPO, entre 1998 a 2005;
- Levantar as causas de morte encefálica, tipos de notificações, setor notificante, responsável legal pela doação, órgãos e tecidos mais e menos captados pelas equipes transplantadoras;
- Relacionar a causa da morte encefálica com sexo e idade.

## MÉTODO

O estudo foi do tipo retrospectivo descritivo, realizado na OPO de uma instituição pública da cidade de São Paulo referência em doenças cardiovasculares, considerada também uma instituição captadora e transplantadora cardíaca, renal e hepática.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SECRETARIA DA SAÚDE, utilizando como palavra chave doação de órgãos. Foram analisados todos os prontuários e fichas de notificações dos doadores de múltiplos órgãos e tecidos, além do livro de registro interno da OPO no período de 1998 a 2005, totalizando uma amostra de 241 doadores. A área de abrangência da OPO é de aproximadamente cinco milhões de habitantes, tendo uma média em sete anos de 35 (trinta e cinco) doadores/ano, totalizando sete doadores por milhão de população.

Foi elaborado um instrumento em duas planilhas com 23 variáveis, sendo que destas, cinco eram para caracterização pessoal dos doadores: sexo, idade, estado civil, cor e escolaridade. As demais dezoito variáveis eram referentes ao processo de captação e doação de órgãos/tecidos: causa da morte encefálica, tipo de notificação (espontânea, busca ativa por telefone e visita aos hospitais), setor notificante, responsável legal pela doação (parentes de 1º ou 2º grau, cônjuge ou amasiado) e órgãos e tecidos captados ou não pelas equipes transplantadoras (coração, pulmão, fígado, rim, pâncreas, intestino, córneas, osso, pele, vasos, músculo, tendão e valvas).

Os dados coletados foram colocados em duas planilhas e foi elaborada uma listagem dos códigos utilizados (“code book”), cada uma das variáveis contendo seus respectivos códigos.

Realizou-se análise descritiva dos dados com o objetivo de caracterizar a amostra quanto ao sexo, idade, estado civil, cor, escolaridade, causa da morte encefálica, tipo de notificação (espontânea, busca ativa por telefone ou visita aos hospitais), setor notificante, responsável legal pela doação, órgãos e tecidos captados ou não pelas equipes transplantadoras. Para comparação múltipla entre causa da morte encefálica com idade e sexo, foi utilizado o teste do qui-quadrado, para avaliar a associação ou não dos dados obtidos.

## Aspecto Ético

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia com número de protocolo 3444 do ano de 2007.

## RESULTADOS

Quanto à caracterização da amostra, dos 241 doadores do estudo, 151 (62.7%) eram homens e 90 (37.3%) mulheres, com faixa etária variando de sete a 74 anos de idade. Quanto ao estado civil, 116 (48.1%) eram solteiros e 92 (38.2%) casados. Em relação à cor, 174 (72.2%) eram brancos e 32 (13.3%) pardos. Referente à escolaridade, 103 (42.7%) possuíam ensino fundamental incompleto, 50 (20.7%) ensino fundamental completo e 39 (16.2%) ensino médio completo. (Tabela 1)

Quanto ao tipo de notificação, 205 (85.1%) foram espontâneas, ou seja, identificadas pelo próprio hospital onde se encontrava o doador. Com referência ao setor de origem do doador, 123 (51%) foram encontrados nas unidades de Terapia Intensiva - Adulta e 61 (25.3%) em unidades de Emergência. Das variáveis referentes às causas da morte encefálica, as que mais se sobressairam foram: 94

Tabela 1. Caracterização da amostra. São Paulo, 2006

		N (241)	%
<b>Sexo</b>	Masculino	151	62.7
	Feminino	90	37.3
<b>Estado Civil</b>	Solteiro	116	48.1
	Casado	92	38.2
	Amasiados	13	5.4
	Separados	10	4.1
	Viúvos	5	2.1
<b>Cor</b>	Branco	174	72.2
	Pardo	32	13.3
	Negros	22	9.1
	Amarelo	1	0.4
<b>Escolaridade</b>	Fund. Incompleto	103	42.7
	Fund. Completo	50	20.7
	Médio Completo	39	16.2
	Médio Incompleto	20	8.3
	Superior Completo	10	4.1
	Superior Incompleto	8	3.3

(39%) casos de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE), 63 (26.1%) de Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) e 28 (11.6%) de Ferimento por arma de fogo (FAF).

Ao analisar o grau de parentesco do responsável pela doação de órgãos/tecidos, observou-se que 118 (49%) eram parentes de 1º grau e 83 (34.4%), cônjuges. (Tabela 2)

Os órgãos e tecidos mais captados pelas equipes transplantadoras foram: rim 428 (88.8%), fígado 210 (87.1%), coração 132 (54.8%), córnea 191 (79.3%); já os menos captados foram: intestino 241 (100%), pulmão 229 (95%), pâncreas 164 (68%), músculo/tendão 241 (100%), valvas cardíacas 227 (94.2%), ossos 219 (90.9%), vasos 203 (84.2%) e pele 200 (83%). (Tabela 3).

Ao realizar uma comparação entre causas da morte encefálica com o sexo dos doadores, o que se observou foi que Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) atinge em sua maioria mulheres (42.2%). Ao contrário de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) e

**Tabela 4.** Causas da morte encefálica, sexo e idade média. São Paulo, 2006

	N (%)	SEXO	IDADE MÉDIA (anos)
<b>TCE (94)</b>	76 (50,7%)	Masculino	26,6
<b>AVCH (63)</b>	38 (42,2%)	Feminino	43,6
<b>FAF (28)</b>	24 (16,0%)	Masculino	25,0
<b>Outros (55)</b>	55 (23%)	Masc./Fem.	36,0 à 46,0

Teste do Qui-Quadrado

de Ferimento por Arma de Fogo (FAF), que atingem mais homens: 50.7% e 16%, respectivamente. Comparando as causas de morte encefálica com idade, observou-se que os doadores que faleceram de AVCH tinham média de idade de 43,62 anos; TCE de 26,57 anos e FAF 24,14 anos. (Tabela 4)

**Tabela 2.** Variáveis sobre processo de captação de órgãos e tecidos. São Paulo, 2006

		N (241)	(%)
<b>Tipo Notificação</b>	Espontânea	205	85,1
	Busca Hospitalais	1	0,4
	Sem informação	35	14,5
<b>Setor Notificante</b>	UTI Adulto	123	51,0
	Emergência	61	25,3
	UTI Infantil	4	1,7
	Outros	3	1,2
	Sem informação	50	20,7
<b>Causas ME</b>	TCE	94	39,0
	AVCH	63	26,1
	FAF	28	11,6
	Outros	55	22,8
	Sem informação	1	0,4
<b>Responsável Legal</b>	1º Grau	118	49,0
	Cônjuge	83	34,4
	2º Grau	33	13,7
	Amasiado	3	1,2
	Sem informação	4	1,7

**Tabela 3.** Órgãos e Tecidos mais e menos captados. São Paulo, 2006

	ÓRGÃOS	TECIDOS
<b>CAPTADOS</b>	Rim - 428 (88,8%)	Córneas - 191 (79,3%)
	Fígado - 210 (87,1%)	
	Coração -132 (54,8%)	
<b>NÃO CAPTADOS</b>	Intestino - 241 (100%)	Músculo/Tendão - 241 (100%)
	Pulmão - 229 (95%)	Valvas - 227 (94,2%)
	Pâncreas - 164 (68%)	Ossos - 219 (90,9%)
		Vasos - 203 (84,2%)
		Pele - 200 (83%)

## DISCUSSÃO

O Processo de doação de órgãos e tecidos para transplante é considerado complexo e tem início com a detecção de um potencial doador dentro de um hospital notificante e finaliza com o transplante, caso a família tenha concordado com a doação dos órgãos.

Existem três diferentes meios de identificação de um potencial doador: busca ativa por telefone, visita aos hospitais notificadores e notificação espontânea. A busca ativa por telefone ou por visita hospitalar é feita por membros da OPO que entram em contato com os hospitais ou se dirigirem até os mesmos, verificando com os profissionais de saúde se há ou não algum potencial doador dentro de seu setor. A notificação espontânea consiste de o próprio hospital identificar e notificar a Central de Transplantes ou sua OPO correspondente sobre a existência desse potencial doador.

A notificação de paciente que esteja em morte encefálica é compulsória desde novembro de 1992, através da Lei 8.489, porém, sabemos que ainda existem muitas subnotificações por parte dos hospitais. Neste trabalho, verificamos que dos 241 doadores efetivos, a maioria das notificações foi espontânea, totalizando 205 (85.1%) casos, mostrando assim melhora gradual de conscientização dos profissionais frente à possibilidade de doação de órgãos quando se deparam com pacientes que preenchem os critérios de morte encefálica.

Essas buscas são realizadas geralmente em unidades de terapia intensiva e emergência, já que é nesses setores que se encontram pacientes com quadro geral grave. Esses dados vão ao encontro com o que observamos nesta pesquisa, onde 123 (51%) dos casos estavam localizados em unidades de terapia intensiva e 61 (25.3%) em emergência. Torna-se importante essa informação, pois dessa forma, podemos desenvolver atividades educativas em especial nesses setores, além de estreitar os vínculos com esses profissionais.

Frente às causas da morte encefálica, as que mais se sobressaíram foram: Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) com 94 (39%) casos e Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) com 63 (26.1%) casos. Esses dados defrontam os dados obtidos no Registro Brasileiro de Transplante,<sup>5</sup> onde no primeiro semestre de 2009, houve no Estado de São Paulo 119 casos de morte por TCE e 190 por AVE, mostrando a mudança de perfil dos potenciais doadores nestes últimos quatro anos. Tal mudança pode estar relacionada com a diminuição de acidentes automobilísticos, associado à Lei 11.705 de 19 de Junho de

2008 (“Lei Seca”), apesar do Brasil ainda ser o quinto país com maior número de mortes por acidente de trânsito. Segundo a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2007 o Brasil teve um total de 35 mil mortes causadas por desastres automobilísticos, taxa superior à dos EUA (13) e inferior à da Rússia (25).<sup>6</sup>

Ao levantarmos dados sobre órgãos e tecidos menos captados, podemos observar que quanto aos órgãos, sobressaíram-se intestino, pulmão e pâncreas. Com referência aos tecidos, foram músculo/tendão, valvas cardíacas, ossos, vasos e pele. Quanto a não extração desses tecidos, acreditamos que isso pode ser atribuído ao conhecimento restrito da população sobre a possibilidade de doação, sem que haja prejuízo para a reconstituição do corpo do doador. Com referência ao não aproveitamento desses órgãos pelas equipes transplantadoras, pode ser devido à idade ou a antecedentes pessoais, entre outros fatores.

Ao se realizar uma comparação entre causas da morte encefálica com o sexo e idade dos doadores, o que se observou é que Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) atinge em sua maioria mulheres (42.2%), com uma média de idade de 43,62 anos, ao contrário de Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) que atinge mais homens (50.7%), com média de idade de 26,57 anos. Tais dados vão ao encontro do trabalho realizado por Pestana<sup>7</sup> em 1992, onde ele avalia o número de potenciais doadores na cidade de São Paulo através das necropsias realizadas por morte violenta nos anos de 1990 e 1991. Aquele trabalho demonstrou que a maioria de mortes violentas foi caracterizada pelo sexo masculino (86% e 85%, respectivamente aos anos de 90 e 91), na faixa etária entre

15 a 45 anos (78% e 72%, também respectivamente). Porém, tais dados, ao serem comparados atualmente com o Registro Brasileiro de Transplante,<sup>5</sup> mostram uma realidade inversa já discutida acima, onde a maior causa de morte encefálica seria de causa vascular, que, segundo o Ministério da Saúde, tende a aumentar devido à maior sobrevivência da população.<sup>8,9</sup>

## CONCLUSÃO

Com este estudo, foi possível conhecer o perfil dos doadores efetivos de órgãos e tecidos da OPO desde o início de sua implantação em 1998 até o final de 2005, onde, dos 241 doadores desta pesquisa, 62.7% eram do sexo masculino, prevalecendo solteiros (48.1%), de raça branca (72.2%) e com ensino fundamental incompleto (42.7%). Do total de notificações, 85.1% foram feitas pelo próprio hospital onde se encontrava o doador, tendo como setor prevalente a Unidade de Terapia Intensiva – Adulta (51%), e se destacando como causa de morte encefálica Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) (39%) e Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) (26.1%). Como responsável legal pelas doações, 49% era parente de 1º grau. Os órgãos e tecidos mais captados pelas equipes transplantadoras foram o rim (88.8%), fígado (87.1%), coração (54.8%) e córnea (79.9%).

Ao comparar as causas de ME com sexo e idade, verificou-se que as mulheres (42.2%) morrem mais de AVCH, com idade média (43.6 anos) mais avançada que os homens, que morrem mais de TCE (50.7%) e FAF (16%).

## ABSTRACT

**Introduction:** A study carried out in the Organ Procurement Organization (OPO) of the Institute Dante Pazzanese of Cardiology, aiming to describe the profile of effective donors of organs and tissues. **Purpose:** To characterize donors between 1998 and 2005, by sex, age, marital status, race, education, cause of brain death (BD), type of notification, notifying sector, legal responsible for the donation, available organ/tissue and later correlating causes of BD to sex and age. **Method:** Exploratory, descriptive, documentary. **Results:** Sample included 241 donors, prevailing male in 151 (62.7%) cases, with ages between 7 and 74, 116 (48.1%) single, 174 (72.2%), Caucasian, and 103 (42.7%) with non complete elementary education. Based on total notifications, 205 (85.1%) were notified by the hospital of origin of the potential donor, prevailing the Intensive Care Unit with 123 (51%) cases. Causes of BD were mainly Traumatic Brain Injury (TBI) with 94 (39%) cases, and hemorrhagic stroke (HS) with 63 (26.1%) cases. For those responsible for the donation, 118 (49%) cases had a close relative. Most of the harvested organs/tissues were: heart 132 (54.8%), liver 210 (87.1%), kidney 428 (88.8%) and corneas 191 (79.3%). Comparing the causes of BD to sex and age, a higher incidence of stroke in women with 38 (42.2%) cases and mean age of 46.6 years was observed. As to men, there was a prevalence of TBI, 76 (50.7%) cases and injury by fire gun with 24 (16%) cases. **Conclusion:** Based on the results, the majority were male, single donors, with causes of brain death of trauma and vascular disease. Plus, the low amount of harvested lungs, intestine and pancreas, as well as valves, bones, vessels, skin, muscles and tendons.

**Keywords:** Organ Donors, Tissue Donors, Brain Death, Organ transplantation, Tissue Transplantation.

## REFERÊNCIAS

1. Decreto nº 2268 de 30 de Junho de 1997. Regulamenta a Lei nº 9434 de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e dá outras providências. DOU de 01 de Julho de 1997 – seção 1 – p. 13.739, Brasília – DF.
2. Resolução SS-103 de 01 de agosto de 1997. Dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do Sistema Estadual de Transplante de São Paulo. Diário Oficial do Estado de São Paulo de 1997 – seção 1 – p. 15 a 20.
3. Camargo J, Garcia V, Hoefelmann N, Neumann J e Comissão de Transplantes de Órgãos da Santa Casa de Porto Alegre. Doação de Órgãos – Uma Responsabilidade de Todos. Revista Médica Santa Casa. Porto Alegre (RGS), 1994;5(10):1095-9.
4. Brasil. Resolução SS – 128 de 31 de Dezembro de 2003.
5. Registro Brasileiro de Transplantes. Órgão Oficial da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos – ABTO. Ano XV – nº 2 – Janeiro/Junho 2009.
6. <http://www.portaldotransito.com.br/noticias/brasil-e-quinto-pais-do-mundo-em-mortes-por-acidentes-de-transito.html> em 17 de junho de 2009.
7. Pestana JOM, Vaz MLS, Delmonte CA, Cavecchia SR, Pacheco M, Piveta VM, Batista JC, Ramos OL, Ajzen H. Estimativa do número de potenciais doadores de órgãos na cidade de São Paulo. Rev Ass Méd Brasil; 1992;38(2):97-100.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Website: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)
9. Nothen RR. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – A doação de Órgãos no cenário da Unidade de Terapia Intensiva, 2006.

## IMUNOSSUPRESSÃO E PROTEINÚRIA

### *Immunosuppression and proteinuria*

Andreia Fabiana do Vale Franco <sup>1</sup>, Rodrigo José Ramalho <sup>1</sup>, Irene de Lourdes Noronha<sup>1,2</sup>

#### RESUMO

A proteinúria é um importante marcador de lesão renal, não apenas na doença renal crônica como também em transplante renal. Nos pacientes transplantados renais a proteinúria pode ter diversas causas, tais como: recidiva da doença de base, nefropatia crônica do enxerto, glomerulopatia do transplante e glomerulopatia *de novo*. As drogas imunossupressoras utilizadas em transplante interferem de diversas formas na excreção urinária de proteínas. Os inibidores de calcineurina apresentam importante efeito antiproteinúrico, sendo atualmente utilizados no tratamento de glomerulopatias primárias. Efeito antiproteinúrico também foi descrito com o uso de micofenolato. No entanto, alguns estudos têm descrito o aparecimento e/ou aumento de proteinúria relacionado ao uso de inibidores do sinal de proliferação (PSIs) com níveis variados, podendo alcançar níveis nefróticos. Existem evidências clínicas de que a proteinúria responde ao uso de inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores do receptor de angiotensina. Nesse contexto, o estudo do efeito de PSIs sobre as proteínas da fenda diafragmática dos podócitos, como a nefrina, podocina e sinaptopodina (entre outras) e também sobre o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), é importante para esclarecer o aparecimento da proteinúria em pacientes transplantados. A presente revisão aborda os aspectos acima mencionados.

**Descritores:** Transplante de Rim, Proteinúria, Imunossupressores, Podócitos, Fator de crescimento do endotélio vascular.

#### IMUNOSSUPRESSÃO E PROTEINÚRIA

A proteinúria é um importante marcador de doença renal crônica, sendo reconhecida como fator de pior prognóstico, tanto na nefropatia diabética como em portadores de glomerulopatias e hipertensão arterial.<sup>1</sup> Em pacientes submetidos a transplante renal, o aparecimento de proteinúria também tem importante significado clínico.<sup>2</sup>

Iniciamos esta revisão apresentando as principais teorias envolvidas no desencadeamento da proteinúria e, a seguir, comentaremos especificamente a proteinúria pós-transplante e sua relação com o uso de imunossupressores.

#### Mecanismos envolvidos na proteinúria

As bases anatômicas e funcionais da permeabilidade glomerular a macromoléculas têm sido propostas ao longo dos últimos 60 anos. Experimentos iniciais demonstraram que proteínas com baixo peso molecular eram excretadas na urina, enquanto proteínas com peso molecular maior eram retidas nos glomérulos. A partir destes achados na década de 50, foi desenvolvida a teoria dos poros, segundo a qual o fator limitante para a passagem de macromoléculas através dos poros nas paredes dos capilares seria seu tamanho.<sup>3</sup> Assim, os solventes passariam livremente, enquanto que os solutos seriam retidos de acordo com suas dimensões. Algum tempo depois, foi descrita a teoria das cargas elétricas, que demonstrou que a carga elétrica das moléculas e não apenas seu

#### Instituições:

<sup>1</sup> LIM 29 – Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo – São Paulo / SP – Brasil

<sup>2</sup> Clínica de Nefrologia do Hospital Beneficência Portuguesa – São Paulo / SP – Brasil

#### Correspondência:

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Irene de L. Noronha

Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular

Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 455 – 4º andar – S/4304 – São Paulo / SP – CEP: 01246-903 – Brasil

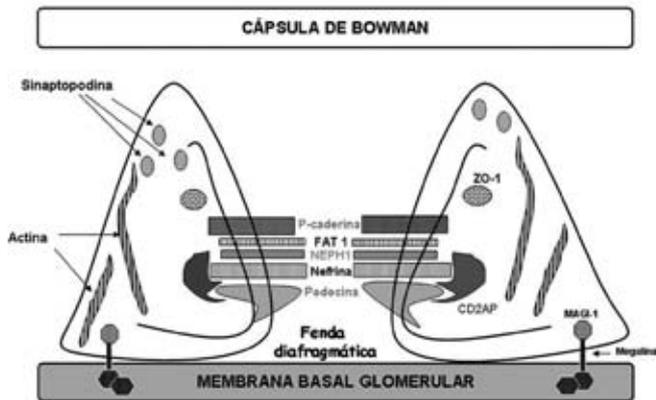
Tel.: (11) 3061 8401 – Fax: (11) 3061 8361

E-mail: irenenor@usp.br

Recebido em: 26.05.2009

Aceito em: 20.06.2009

**Figura 1.** Figura ilustrativa da anatomia molecular dos podócitos representando as principais proteínas que fazem parte da estrutura tipo “zíper” da fenda diafragmática (Adaptado de Zoysa & Topham, 2005<sup>59</sup> e Kerjaschki, 2001<sup>60</sup>).



tamanho determinaria sua retenção ou não pela barreira de filtração glomerular.<sup>4,5</sup> A partir de estudos com dextran com diferentes características de carga elétrica, observou-se um perfil diferente do clearance fracional destas moléculas. A administração de dextran sulfato (molécula com carga elétrica negativa) se associou a uma diminuição significativa da excreção urinária, quando comparada com a molécula de dextran neutro. Por outro lado, moléculas de dextran ligadas a radicais positivos promoveram aumento da excreção urinária.

Atualmente, a teoria mais abordada associa o aparecimento da proteinúria com alterações da fenda diafragmática dos podócitos.<sup>6</sup> A fenda diafragmática possui uma estrutura tridimensional de proteínas interconectadas formando uma estrutura tipo “zíper” (Figura 1). Diversos estudos demonstraram que a ocorrência de alterações nessa estrutura está diretamente envolvida no desenvolvimento da proteinúria.<sup>7-9</sup> Entretanto, o mecanismo que levaria a tais alterações ainda não foi esclarecido.

Várias moléculas que compõem a fenda diafragmática já foram identificadas (Figura 1). Dentre estas, destacam-se a nefrina, NEPH1, ZO1, FAT1, podocina, CD2AP, sinaptopodina, megalina, MAGI-1 e P-caderina. Essas proteínas estão intimamente ligadas aos podócitos e à fenda diafragmática, sendo responsáveis pela integridade da estrutura podocitária, e, conseqüentemente, pelo funcionamento adequado da barreira de filtração, impedindo assim a perda de proteínas urinárias. A deficiência na expressão dessas moléculas resulta em proteinúria.<sup>10-11</sup>

### Proteinúria pós-transplante

Nos últimos anos, tem-se dado destaque especial à presença da proteinúria no pós-transplante como fator prognóstico de função do enxerto renal. Roodnat e cols. demonstraram que proteinúria maior que 1g/dia aumenta tanto o risco de perda do enxerto renal como a mortalidade dos pacientes.<sup>12</sup> O nível de proteinúria correlaciona-se diretamente com o risco pós-transplante, sendo que quanto maior a perda de proteínas urinárias, pior sobrevida do rim transplantado e maior mortalidade cardiovascular.<sup>13,14</sup> Não apenas a proteinúria, mas também a microalbuminúria é considerada fator de pior prognóstico da função do enxerto renal e sobrevida do receptor (tabela 1).<sup>15</sup>

A proteinúria em pacientes transplantados renais pode ter diversas causas, tais como recidiva da doença de base, glomerulopatia *de novo*, nefropatia crônica do enxerto, glomerulopatia do transplante, entre outras. A glomerulosclerose segmentar e focal se caracteriza por episódios de recidivas mais precoces pós-transplante, provavelmente em decorrência de fatores circulantes capazes de alterar a permeabilidade da barreira de filtração. No entanto, até o momento, esses possíveis “fatores humorais” ainda não foram identificados. A Tabela 2 apresenta a taxa de recidiva das glomerulopatias de maior importância clínica, com números variáveis dependendo da indicação da biópsia, número de pacientes de cada amostra e tempo de seguimento.

A glomerulopatia *de novo*, situação clinicamente menos freqüente, é diagnosticada quando após o transplante ocorre o aparecimento de uma glomerulonefrite em pacientes cuja doença de base não tenha sido glomerulopatia. A nefropatia crônica do enxerto também pode se manifestar com graus variáveis de proteinúria, sendo esta, inclusive, um dos seus marcadores. Finalmente, a glomerulopatia do transplante caracteriza-se por redução gradativa da função do enxerto renal, geralmente acompanhada de hipertensão arterial e proteinúria, sendo uma condição clínica de pior prognóstico.<sup>16</sup> A partir da classificação de Banff publicada em 2007, a presença de depósitos de C4d passou a ser considerada importante para o diagnóstico de glomerulopatia do transplante.<sup>17</sup>

### Proteinúria e imunossupressão

O uso de imunossupressores no tratamento de nefropatias proteinúricas já está bem estabelecido, como é o caso dos corticosteróides utilizados tanto no tratamento das lesões mínimas como em outras glomerulopatias primárias.<sup>18,19</sup>

**Tabela 1.** Proteinúria pós-transplante: prevalência e risco relativo de perda do enxerto renal

Estudos	Proteinúria pós-Tx	Perda do enxerto
Roodnat et al., 2001 <sup>12</sup>	31%	2,03
Fernandez-Fresnedo et al., 2004 <sup>13</sup>	15,3%	3,46
Halimi et al., 2007 <sup>15</sup>	10,2%	16,41*
Kang et al., 2009 <sup>14</sup>	7,8%	8,75

\* Odds Ratio macroalbuminúria x microalbuminúria

**Tabela 2.** Risco de recidiva das glomerulopatias no pós-transplante renal baseado em Choy et al., 2006<sup>47</sup>

Glomerulopatia	Risco de recidiva	Risco de perda do enxerto
Glomerulosclerose segmentar e focal	20 – 50%	13 – 20%
GN Membrano-Proliferativa tipo I	20 – 25%	15%
GN Membrano-Proliferativa tipo II	80 – 100%	10 – 30%
Nefropatia da IGA	13 – 46%	2 – 16%
GN Membranosa	10 – 30%	10 – 15%

**Tabela 3.** Prevalência de proteinúria em pacientes transplantados recebendo inibidores do sinal de proliferação

Estudos	PSIs	Protocolo	Proteinúria * (% ou g/24h)
Bumbea et al., 2005 <sup>48</sup>	SRL	conversão	33%
Letavernier et al., 2005 <sup>29</sup>	SRL	conversão	46%
Ruiz et al., 2005 <sup>49</sup>	SRL	conversão	25%
Franco et al., 2007 <sup>31</sup>	SRL	conversão <i>de novo</i>	23% 13%
Abramowicz et al., 2008 <sup>50</sup>	SRL	conversão	18%
Ducloux et al., 2002 <sup>51</sup>	SRL	conversão	de 0,8 para 1,8
Dervaux et al., 2005 <sup>52</sup>	SRL	conversão	de 0,5 para 1,8
Saurina et al., 2006 <sup>53</sup>	SRL	conversão	de 0,1 para 1,1
Boratynska et al., 2006 <sup>54</sup>	SRL	conversão	de 0,5 para 1,8
van der Akker et al., 2006 <sup>55</sup>	SRL	conversão	1,8*
Letavernier et al., 2007 <sup>34</sup>	SRL	conversão <i>de novo</i>	de 0,3 para 2,5 entre 7 e 13
Sanchez-Fructuoso et al., 2007 <sup>56</sup>	EVL	conversão	aumento (>0,8)
Ruiz et al., 2007 <sup>57</sup>	EVL	conversão <i>de novo</i>	de 0,4 para 0,6 de 0,8 para 0,4
Nowacka-Cieciura et al., 2009 <sup>58</sup>	EVL	conversão	aumento

PSIs: inibidores do sinal de proliferação; SRL: sirolimus; EVL: everolimus

\* pacientes apresentavam proteinúria antes da conversão

Mais recentemente, os inibidores da calcineurina (iCN) passaram a representar uma alternativa terapêutica nessa situação clínica, devido a seu efeito antiproteinúrico. Diversos estudos demonstram que o uso de ciclosporina está plenamente estabelecido para tratamento de glomerulopatias corticorresistentes, embora estudos recentes também comprovem a eficácia do tacrolimo.<sup>20-23</sup> Em pacientes transplantados renais, é possível que o uso de iCN proporcione efeito terapêutico indireto, limitando a excreção de proteínas urinárias.

Estudos experimentais com micofenolato mofetil (MMF) em modelos de nefropatia crônica demonstraram diminuição da proteinúria e renoproteção.<sup>24-26</sup> Atualmente, o MMF é utilizado clinicamente em alguns casos de glomerulopatias, nefrite lúpica e vasculite.<sup>27</sup>

Os inibidores do sinal de proliferação (*proliferation signal inhibitors* - PSIs), sirolimus e everolimus, são potentes drogas imunossupressoras utilizadas em transplante de órgãos, que bloqueiam a atividade do alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin* – mTOR). Porém, seu uso em casos de transplante *de novo* ou em casos de conversão tem sido correlacionado com o aparecimento ou aumento da proteinúria (tabela 3).<sup>28-30</sup>

O aparecimento de proteinúria em pacientes transplantados em uso de PSIs descrito na literatura varia de 13% a 45% (tabela 3) e se apresenta de forma variável desde uma proteinúria discreta, podendo alcançar níveis nefróticos.<sup>31</sup> No entanto, um aspecto clínico interessante é o fato de ocorrer reversão da proteinúria com a suspensão dos PSIs, principalmente quando realizada de forma precoce, sugerindo um efeito direto desta droga na indução da proteinúria.<sup>32,33</sup> Quanto aos achados histológicos, a lesão mais frequentemente encontrada é a glomerulosclerose segmentar e focal.<sup>31,34</sup>

Os mecanismos envolvidos na proteinúria pós-uso de PSIs ainda não foram elucidados. Uma possibilidade para o desenvolvimento da proteinúria seria o possível efeito dos PSIs sobre os podócitos. Podócitos humanos cultivados com inibidores da mTOR, mais especificamente a rapamicina, apresentaram diminuição da expressão de nefrina *in vitro*, confirmando que mTOR regula a expressão de proteínas da fenda diafragmática e do citoesqueleto dos podócitos.<sup>35</sup>

Um dos mediadores mais importantes responsáveis pela integridade dos podócitos é o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).<sup>36</sup> Experimentalmente, o bloqueio de VEGF promove o aumento da excreção urinária de proteínas.<sup>37</sup> Além disso, outros relatos descrevem que esse bloqueio pode estar associado à diminuição da expressão de nefrina.<sup>38</sup> É importante ressaltar que estudos recentes demonstraram que o uso de PSIs promove não apenas o retardo do crescimento de alguns tumores, mas também diminui a incidência de câncer e reduz a progressão de metástases já existentes.<sup>39-41</sup> Esses efeitos, aparentemente, são secundários à diminuição da produção do VEGF induzido pelos PSIs.<sup>42,43</sup> Considerando que os podócitos e a fenda diafragmática são estruturas cruciais para a integridade da barreira de filtração e que os PSIs diminuem a síntese de VEGF, é possível que o desenvolvimento de proteinúria durante o uso de PSIs esteja relacionado primariamente à menor expressão de VEGF.

Visando o controle da proteinúria, uma estratégia clínica é o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina, com conseqüente diminuição da pressão intraglomerular, já utilizado em alguns centros.<sup>44</sup> Estudos clínicos, multicêntricos, randomizados estão atualmente em andamento para analisar criteriosamente o possível efeito benéfico de inibidores de enzima de conversão e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina nesta situação. Além disso, a utilização de PSIs deve ser evitada em transplantados renais com *clearance* de creatinina menor que 40 ml/min<sup>45</sup> ou com proteinúria maior que 0,8 g/dia,<sup>46</sup> critérios estes definidos a partir de trabalhos que analisaram fatores preditivos de pior prognóstico na função e sobrevida do enxerto.

Em resumo, existe maior prevalência de proteinúria associada ao uso de PSIs, cujo mecanismo ainda não foi totalmente elucidado. Novas pesquisas envolvendo os PSIs devem ser realizadas, para que seja possível melhor compreensão dessa manifestação clínica, assim como sua prevenção e tratamento, proporcionando maior sobrevida do paciente transplantado e do próprio enxerto renal.

**ABSTRACT**

Proteinuria is an important marker for renal injury, not only in chronic kidney disease but also in kidney transplantation. In kidney transplant patients, proteinuria may have different causes, such as recurrence of the underlying disease, chronic allograft nephropathy, transplant glomerulopathy and *de novo* glomerulopathy. Immunosuppressive drugs used in transplantation interfere in the urinary excretion of proteins. Calcineurin inhibitors have important antiproteinuric effect, and they are being used to treat primary glomerulopathy. Antiproteinuric effect was also described using micophenolate. However, more recent studies have described the appearance and/or increase of proteinuria related to the use of proliferative signal inhibitors (PSIs). There are clinical evidences that proteinuria responds to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers. In this context, the study of the effect of PSIs on the molecules of the podocyte slit diaphragm as nephrin, podocin and synaptopodin (among others), and also on vascular endothelial growth factor (VEGF) is relevant. This review covers the above mentioned aspects.

**Keywords:** Kidney Transplantation, Proteinuria, Immunosuppressive, Podocytes; Vascular endothelial growth factor.

**REFERÊNCIAS**

1. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int.* 2008;73:1216-9.
2. Reichel H, Zeier M, Ritz E. Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:301-5.
3. Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes, a contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol.* 1951;167:13-46.
4. Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge. *Am J Physiol.* 1978;234:F455-60.
5. Ohlson M, Sorensson J, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the rats as revealed by FITC-ficoll and albumin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;279:F84-91.
6. Akhtar M, Al Mana H. Molecular basis of proteinuria. *Adv Anat Pathol.* 2004;11:304-9.
7. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in finnish patients. *Kidney Int.* 2000;58:972-80.
8. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, Lupia E, Biancone L, Conaldi PG, et al. Nephrin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol.* 2001;158:1723-31.
9. Lee YK, Kwon T, Kim DJ, Huh W, Kim Y, Oh H, et al. Ultrastructural study on nephrin expression in experimental puromycin aminonucleoside nephrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2981-86.
10. Shih N, Li J, Cotran R, Mundel P, Miner JH, Shaw AS. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel c-terminal domain. *Am J Pathol.* 2001;159:2303-08.
11. Kim BS, Park HC, Kang SW, Choi KH, Ha SK, Han DS, et al. Impact of cyclosporine on podocyte ZO-1 expression in puromycin aminonucleoside nephrosis rats. *Yonsei Med J.* 2005;46:141-48.
12. Roodnat JJ, Mulder PGH, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, Van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation.* 2001;72:438-44.
13. Fernandez-Frenesdo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Paloma-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:47-51.
14. Kang NR, Lee JE, Huh W, Kim SJ, Kim Y, Kim DJ, et al. Minimal proteinuria one year after transplant is a risk factor for graft survival in kidney transplantation. *J Korean Med Sci.* 2009;24:5129-34.
15. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marliere JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2007;7:618-25.
16. Akalin E, Dikman S, Murphy B, Bromberg JS, Hancock WW. Glomerular infiltration by CXCR3+ ICOS+ activated T cells in chronic allograft nephropathy with transplant glomerulopathy. *Am J Transplant.* 2003;3:1116-20.
17. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8:753-60.
18. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl.* 1999;70:S3-16.
19. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2169-77.
20. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;43:1377-84.
21. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56:2220-6.
22. Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:655-62.
23. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, Mclean AG, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:3062-7.
24. Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R, Noronha IL. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int.* 1998;54:1510-9.
25. Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int.* 2003;63:209-16.
26. Ryuzo M, Soares V. Effect of mycophenolate mofetil on the progression of adriamycin nephropathy. *Ren Fail.* 2001;23:611-9.
27. Appel AS, Appel GB. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nature Rev Nephrol.* 2009;5:132-42.
28. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2004;4:1869-75.

29. Letavernier E, Peraldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*. 2005;80:1198-203.
30. Morales JM, Grinyo JM, Campistol JM, Garcia-Martinez J, Arias M, Paul J, et al. Improved renal function, with similar proteinuria, after two years of early tacrolimus withdrawal from a regimen of sirolimus plus tacrolimus. *Transplantation*. 2008;86:620-2.
31. Franco AFV, Martini Filho D, Abensur H, Noronha IL. Proteinuria in transplant patients associated to sirolimus. *Transplantation Proc*. 2007;39:449-52.
32. Dittrich E, Schmalldienst S, Soleiman A, Horl WH, Pohanka E. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. *Transplant Int*. 2004;17:215-20.
33. Senior PA, Paty BW, Cockfield SM, Ryan EA, Shapiro AM. Proteinuria developing after clinical islet transplantation resolves with sirolimus withdrawal and increases tacrolimus dosing. *Am J Transplant*. 2005;5:2318-23.
34. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Van Huyen JP, Peraldi MN, Helal I, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:326-33.
35. Vollenbröcker B, George B, Wolfgart M, Saleem MA, Pavenstädt H, Weide T. mTOR regulates expression of slit diaphragm proteins and cytoskeleton structure in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F418-26.
36. Foster RR, Satchell SC, Seckley J, Emmett MS, Joory K, Xing CY, et al. VEGF-C promotes survival in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291:196-07.
37. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem*. 2003;278:12605-8.
38. Hara A, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, et al. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69:1986-95.
39. Dasanu CA, Clark BA 3rd, Alexandrescu DT. mTOR-blocking agents in advanced renal cancer: an emerging therapeutic option. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:175-87.
40. Böhm A, Aichberger KJ, Mayerhofer M, Herrmann H, Florian S, Krauth MT, et al. Targeting of mTOR is associated with decreased growth and decreased VEGF expression in acute myeloid leukaemia cells. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:395-05.
41. Konings IR, Verweij J, Wiemer EA, Sleijfer S. The applicability of mTOR inhibition in solid tumors. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9:439-50.
42. Thaanat O, Morelon E. Cancer and immunosuppression: pro and antitumoral effects of immunosuppressive drugs. *Nephrol. Ther*. 2005;1:23-30.
43. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, Schena FP, Gesualdo L. Kaposi's sarcoma and mTOR: a crossroad between viral infection neoangiogenesis and immunosuppression. *Transplant Int*. 2008;21:825-32.
44. Cruzado JM, Rico J, Grinyó JM. The renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: pros and cons. *Transpl Int*. 2008;21:304-13.
45. Stallone G, Infante B, Schena A, Battaglia M, Ditunno P, Loverre A, et al. Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3755-62.
46. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*. 2004;4:1869-75.
47. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:2535-42.
48. Bumba V, Kamar N, Ribes D, Esposito L, Modesto A, Guitard J, et al. Long-term results in renal transplant patients with allograft dysfunction after switching from calcineurin to sirolimus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2517-23.
49. Ruiz JC, Diekmann F, Campistol JM, Sanchez-Fructuoso A, Rivera C, Oliver J, et al. Evolution of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus (SRL) in renal transplant patients: a multicenter study. *Transplant Proc*. 2005;37:3833-5.
50. Abramowicz D, Hadaya K, Hazzan M, Broeders N, Hoang AD, Ghisdal L, et al. Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factors for graft loss and severe side effects. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3727-9.
51. Ducloux D, Motte G, Billerey C, Bresson-Vautrin C, Vautrin P, Rebibou JM, et al. Cyclosporin withdrawal with concomitant conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy: a 2-year follow-up. *Transplant Int*. 2002;15:387-92.
52. Dervaux T, Caillard S, Meyer C, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Hannedouche T, et al. Is sirolimus responsible for proteinuria? *Transplant Proc*. 2005;37:2828-9.
53. Saurina A, Campistol JM, Piera C, Diekmann F, Campos B, Campos N, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft dysfunction: changes in glomerular haemodynamics and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:488-93.
54. Boratynska M, Banasik M, Watorek E, Falkiewicz K, Patrzalek D, Szyber P, et al. Conversion to sirolimus from cyclosporine may induce nephrotic proteinuria and progressive deterioration of renal function in chronic allograft nephropathy patients. *Transplant Proc*. 2006;38:101-04.
55. Van der Akker JM, Wetzels JFM, Hoitsma AJ. Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2006;70:1355-7.
56. Sanchez Fructuoso A, Ruiz San Millán JC, Calvo N, Rodrigo E, Moreno MA, Cotorruelo J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the conversion from a calcineurin inhibitor to an everolimus-based everolimus-based therapy in maintenance renal transplant patients. *Transplantation Proc*. 2007;39:2148-50.
57. Ruiz JC, Sánchez A, Rengel M, Beneyto I, Plaza JJ, Zárraga S, et al. Use of the new proliferation signal inhibitor everolimus in renal transplant patients in Spain: preliminary results of the everodata registry. *Transplant Proc*. 2007;39:2157-9.
58. Nowacka-Cieciura E, Perkowska-Ptasińska A, Sulikowska-rowińska A, Cieciura T, Wazna E, Durlik M. Late conversion to everolimus complicated with necrotizing glomerulonephritis in a renal allograft recipient: case report. *Transplantation Proc*. 2009;41:441-5.
59. Zoysa JR, Topham PS. Podocyte biology in human disease. *Nephrology*. 2005;10:362-7.
60. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;108:1583-7.

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

### ARTIGOS ORIGINAIS

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

### ARTIGOS DE REVISÃO

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

### APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

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

### CARTAS AO EDITOR

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

### CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

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

### OPINIÃO TÉCNICA

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

### PRÓS E CONTRAS

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

### IMAGEM EM TRANSPLANTE

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, com, no máximo, 15 linhas e cinco referências.

### LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja importante para o conhecimento do médico transplantador, poderá ser revisado, e o resumo do trabalho original será publicado, seguido de um pequeno resumo comentado ressaltando sua importância. O resumo deve ter até duas laudas e apresentar a referência completa do trabalho. Autores serão convidados para esse tipo de publicação, mas poderão ser considerados para publicação no JBT trabalhos enviados sem convites quando considerados relevantes pelos editores.

### PONTO DE VISTA

Temas sobre transplantes de órgãos ou tecidos, elaborados por autores da área, convidados pela editoria da revista. Deverão conter 1.200 palavras, no máximo.

As normas que se seguem, devem ser obedecidas para todos os tipos de trabalhos e foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47, e atualizado em outubro de 2001. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org>

### NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

#### Requisitos técnicos

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

#### Observações:

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

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

### PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- b) Nome de cada autor - sem abreviatura, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- c) Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- d) Fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

### RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados

e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações.

Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo três e no máximo dez descritores (keywords), que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

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

## TEXTO

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

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

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

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

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

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

Alguns exemplos:

## ARTIGOS DE PERIÓDICOS

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

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

## RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

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

## LIVROS

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

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

## CAPÍTULOS DE LIVROS

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

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

## TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1<sup>o</sup> 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](mailto:abto@abto.org.br)

ou

Jornal Brasileiro de Transplantes – JBT  
A/C Dr. Mário Abbud Filho  
Av. Paulista, 2001, 17<sup>o</sup> 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:** Gravidéz: 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, Rbdomiólise e Proteínúria, Conversão para Rapamune® (sirolimo) em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 mL/min, Uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT), Uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e Doença pulmonar intersticial são condições e ou situações que podem ser observadas durante o uso de Rapamune® (sirolimo). **ADVERTÊNCIAS:** A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, seps e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactóides, 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, entricomicina, telitromicina, troleanomicina, claritromicina, difliazem, nicardipina, verapamil, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, *Hypericum perforatum* e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rbdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com microrganismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo seja em solução oral ou drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente, com ou sem alimentos, para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e corticosteróides; assim, a frequência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação a ciclosporina e corticosteróides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: 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 negro 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.

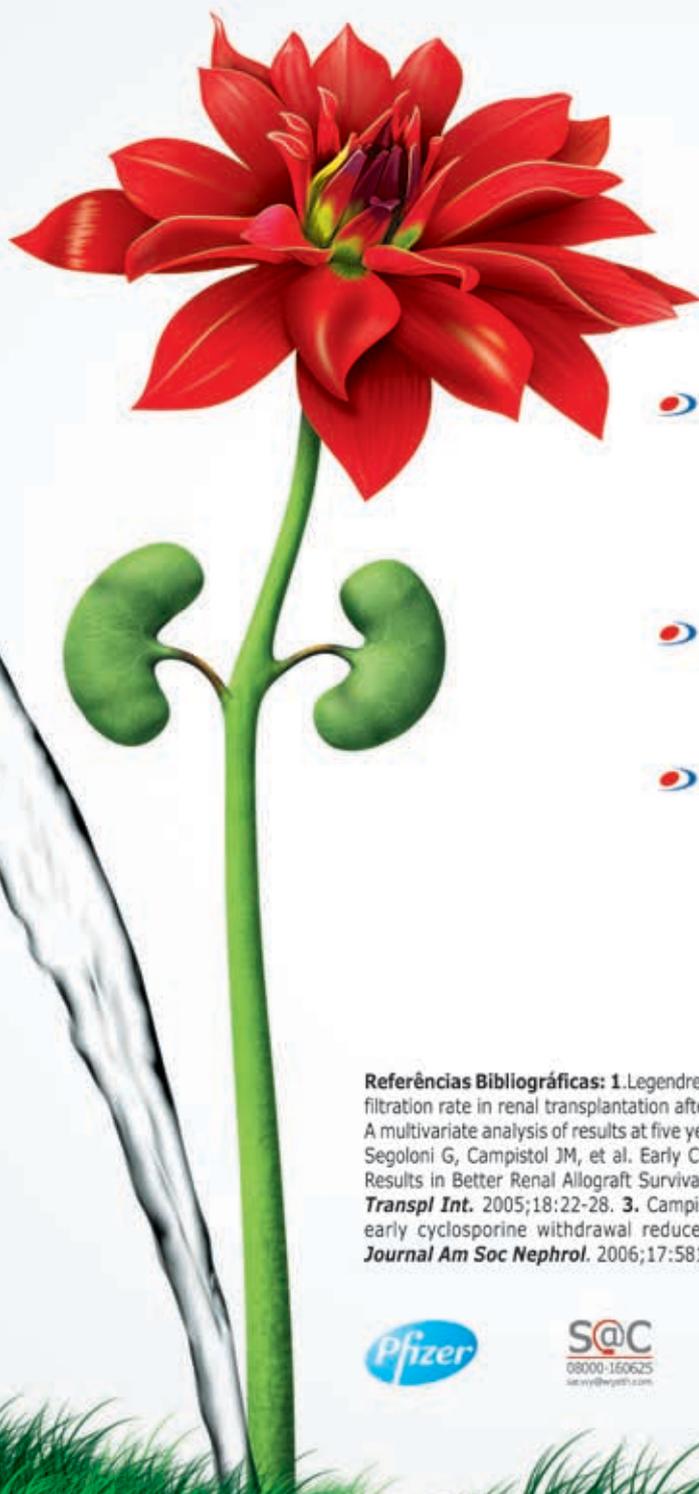


# Rapamune®

sirolimo drágeas de 1 mg e 2 mg

*Preserva a função renal.<sup>1</sup>*

**Quando o uso é precoce e planejado,  
a resposta é rápida e segura.<sup>1,2,3</sup>**



#### **● Início precoce e proativo de Rapamune® (sirolimo)<sup>1</sup>**

- 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 anos<sup>2</sup>**

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

#### **● Redução na malignidade pós-transplante<sup>3</sup>**

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

<sup>1</sup> 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.



2300.RAP.E.P.10 - FEV/2010

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1017 - 10º andar  
Barra Bôa - CEP 04530-001 - São Paulo - SP  
www.wyeth.com.br





- **CERTICAN® É EFICAZ NA REDUÇÃO DO RISCO DE REJEIÇÃO AGUDA<sup>1</sup>**
- **CERTICAN® PERMITE A REDUÇÃO PRECOCE DOS CNIs<sup>2</sup>**
- **CERTICAN® É BEM TOLERADO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO<sup>3</sup>**

#### 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



**Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto.

**Interação medicamentosa:** a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela coadministração de ciclosporina.

Certican®, everolimo: Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg; comprimidos dispersíveis de 0,1 mg ou 0,25 mg. Caixas com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante 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 (C<sub>2</sub>). 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 melhora da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superimunossupressão predispõe a infecções especialmente à patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estejam tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a C<sub>max</sub> em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores da CYP3A4 podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol; antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipino; outras substâncias: cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores de HIV-proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo [por ex. erva de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutina. Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, sepsis, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica / síndrome urêmica hemolítica, hipertensão, linfocite, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiências com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis. Reg. M.S.: 1.0068.0959. Referências: **1-** Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2005;5:2521-2530. **2-** Tedesco-Silva H, Vitko S, Pascual J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. Transpl Int 2007;20:27-36. **3-** Albano L, Berthouix F, Moal MC, et al. Incidence of Delayed Graft Function and Wound Healing Complications After Deceased-Donor Kidney Transplantation Is not Affected by De Novo Everolimus. Transplantation 2009;88: 69-76