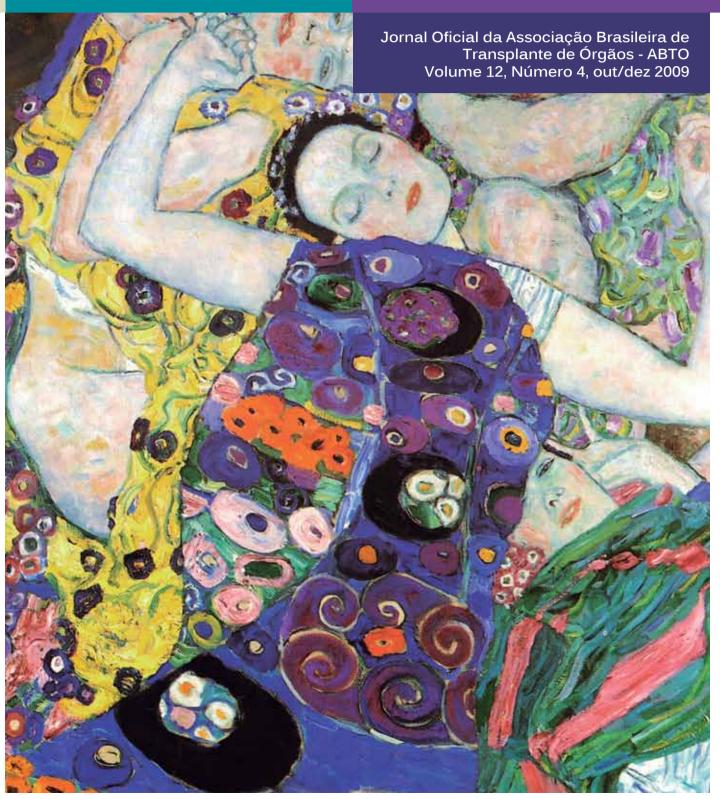


Jornal Brasileiro de Transplantes

JBT









Contraindicações: è contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da formula do medicamento Interações medicamentosas: Deve-se tomar cuidado ao administrar Prograd^{er} com medicamentos que podem estar relacionados com disfunções renais.

Prograff XI, depended de librard perdocopide boundaries from the manachine of process process and process of process and process an

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.4, p. 1169 - 1220, out/dez 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. Soulillou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins

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

T. B. Strom (Boston-USA)

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.4, p. 1169-1220, out/dez 2009

Diretoria (Biênio 2008 - 2009)

PresidenteValter Duro Garcia - RSVice-PresidenteBen-Hur Ferraz-Neto - SPSecretárioIrene de Lourdes Noronha - SP2º SecretárioHenry de Holanda Campos - CE

Tesoureiro Lucio Filgueiras Pacheco Moreira - RJ

2º Tesoureiro Euler Pace Lasmar - MG

Conselho Consultivo Walter Antonio Pereira - MG (Presidente)

Maria Cristina Ribeiro de Castro - SP (Secretário)

José Osmar Medina Pestana - SP

Deise De Boni Monteiro de Carvalho - RJ

Elias David-Neto - SP

Jorge Milton Neumann - RS

Redação e Administração

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

Secretária

Sueli Benko

Capa

Acteon surpreende Artemis - Autor desconhecido

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 - Serviços de Comunicação Ltda

Av. Nove de Julho, 3228 - 14º andar - Cj. 1407 - Jardim Paulista • CEP 01424-001 - 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, de periodicidade trimestral, com tiragem de 2200 exemplares.

Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

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.4, p. 1169-1220, out/dez 2009

SUMÁRIO

EDITORIAL1174
ARTIGOS ORIGINAIS
INDUÇÃO DA EXPRESSÃO DA MOLÉCULA INDOLEAMINA 2,3-DIOXIGENASE (IDO) COMO TERAPIA GÊNICA EM TRANSPLANTE DE ILHOTAS PANCREÁTICAS
A CENTRALIDADE DA FAMÍLIA NO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS
A PERCEPÇÃO PROFISSIONAL DE ENFERMAGEM AO CUIDAR DE CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS - ESTUDO FENOMENOLÓGICO1191 Ingrid Meireles Gomes, Alzira Maria Stelmatchuk, Leomar Albini, Eloise Cristina Magajevski Sanches, Liza Regina de Veiga Bueno
TÉCNICAS DE <i>LEAN THINKING</i> APLICADAS AOS PROCESSOS LOGÍSTICOS DE UM TRANSPLANTE DE FÍGADO
RELATO DE CASO
TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DE ADENOMA HEPÁTICO - DIAGNÓSTICO INCIDENTAL APÓS TRANSPLANTE DE FÍGADO
INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA EM MULHER DA AMAZÔNIA BRASILEIRA COM CO-INFECÇÃO POR LEPTOSPIROSE E HAPATITE A. TX HEPÁTICO SERIA POSSÍVEL?1208 Aline Pinto Alves, Daniel Felgueiras Rolo, Danielle Cristina Silva Moura, Graciele Pâmela Spolti, Lucas Crociati Meguins
OPINIÃO TÉCNICA
A CONFORMAÇÃO DO SISTEMA DE TRANSPLANTES NO ESTADO DA BAHIA: SUAS NUANCES
NORMAS DE PUBLICAÇÃO1216

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.4, p. 1169-1220, out/dez 2009

EDITORIAL

Sem dúvida a evolução do processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes acompanhou as mudanças legislativas e o investimento público que deu suporte a uma prática assistencial que busca melhoria constante.

Uma das estratégias que tem mostrado essa melhoria é a construção do conhecimento por meio do desenvolvimento de pesquisas, que se fortaleceu na última década em todas as áreas da saúde multidisciplinar, especialmente na enfermagem.

Esse crescimento possibilitou a discussão saudável sobre as práticas profissionais realizadas, muitas vezes de forma heróica, mas que, precisa de um olhar voltado para as melhores evidências científicas, aliado ao desempenho profissional fundamentado no compromisso ético-social que garanta qualidade e segurança dos profissionais, pacientes e seus familiares.

Os artigos deste número refletem essa mudança, a exemplo do estudo de *Monteiro et al*, que demonstra a aplicabilidade da metodologia do *lean thinking* para produzir melhorias nos processos da logística de transplantes. Estas só são possíveis com times que aprendem que o melhor de hoje não será mais o melhor de amanhã. Equipes multidisciplinares, que buscam nas ferramentas da qualidade e segurança do paciente, melhores resultados para a sociedade.

Adicionalmente, resultados apresentados neste número do JBT, aliados à responsabilidade ética, trazem uma nova discussão de conceitos sobre a população a ser transplantada, segundo critérios de justiça e beneficência.

E essa cultura de melhoria nos processos assistenciais permite que repensemos nossa prática profissional como fazem os grandes centros de excelência no mundo. Permite que o avanço técnico agora dê espaço a discussões conceituais sobre nosso cuidado.

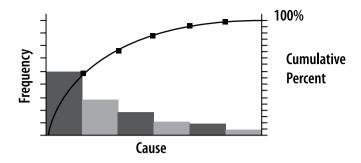
Esta etapa é, portanto, o mais novo sinal de amadurecimento de um programa que nasceu multidisciplinar e agora colhe frutos do investimento em suas equipes que valoram resultados de qualidade e segurança no programa de transplante.

Outro ponto de destaque tem sido o aumento no número de doadores e, portanto de transplantes, que nos obriga a avaliações técnicas e éticas, como no artigo sobre a alocação em mulheres da Amazônia.

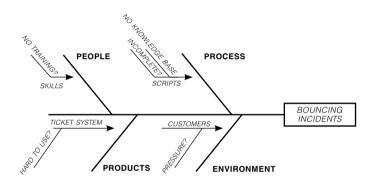
A continuidade com sustentabilidade do transplante dependerá dos resultados que apresentemos para que os custos dessa forma de tratamento sejam conceitual e eticamente viáveis, frente ao avanço tecnológico.

Isto porque o cenário mundial dos serviços de saúde, já bem delimitado e divulgado na última década, por meio do Institute of Medicine (IOM) estima que 98.000 pessoas morrem a cada ano devido a erros no processo assistencial. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estima que, por ano, dois milhões de pacientes adquirem infecções relacionadas a assistência a saúde. E ainda, que melhorias nos processos assistenciais, com ferramentas de qualidade que permitam investigação de possíveis falhas, bem como capacitações ocorram frequentemente, foi recomendado pelo relatório "To err is Human: Building a Safer Health System" (1999).

E apesar das campanhas mundiais da Organização Mundial da Saúde os estudos mostram que mais da metade dos eventos adversos ou danos à população poderiam ser prevenidos.



Portanto, temos agora outros resultados além dos de produção para acompanhar. E a crescente preocupação em nossa área, de que podemos melhorar nossos processos, abriu uma profunda perspectiva de desenvolvimento de ferramentas de investigação de eventos como o DEPOSE, *brainstorming*, regra dos



porquês, *Ishikawa*/espinha peixe, pareto, matriz causa efeito, matriz esforço impacto, *pokayoke*, 5W2H e análises de causa raiz tipo VA*, na área de doação e transplantes de órgãos e tecidos.

Dessa forma, todos os estudos que buscam entender os fenômenos dos processos assistenciais contribuem substancialmente para a melhoria da doação e transplante no país e corroboram para sedimentar a imagem do programa de transplante como maior exemplo de equidade deste país, que tem no trabalho das equipes multidisciplinares resultados a serem construídos.

Por fim, temos nesta edição vários estudos multidisciplinares que nos sensibilizam para uma nova etapa, na qual resultados de processos assistenciais com análises de qualidade e segurança do paciente serão cada vez mais utilizados para a melhoria da nossa prática na busca de resultados que justifiquem o investimento público, e divulguem para a sociedade o justo e equânime retorno social.

Bartira De Aguiar Roza Prof^a Adjunta da UNIFESP Editora convidada

^{*} VA: Veterans Affairs - composto por diagramas de fluxo da ocorrência que prevê identificação dos fatores causais por categorização, tomada de ações com seguimento de indicadores. Baseado na metodologia do National Center for Safety Patient.

INDUÇÃO DA EXPRESSÃO DA MOLÉCULA INDOLEAMINA 2,3-DIOXIGENASE (IDO) COMO TERAPIA GÊNICA EM TRANSPLANTE DE ILHOTAS PANCREÁTICAS

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression induction as gene therapy in experimental pancreatic islet transplantation

Humberto Dellê, Irene Lourdes Noronha

RESUMO

O bloqueio da rejeição ao enxerto é fundamental para o sucesso do transplante de ilhotas pancreáticas (IP). Uma atraente alternativa surge do paradoxo imunológico durante a gravidez, onde a mãe não rejeita o feto imunologicamente distinto. Esta proteção pode ser devido à produção placentária de IDO. **Objetivo:** Construir um vetor para induzir a expressão de IDO em IP e analisar se a produção de IDO protege as IP em transplante alogênico experimental. **Métodos:** O cDNA da IDO foi isolado de placenta de ratas, ligado no vetor pcDNA 3,1 e transfectado em IP através de lipofecção. A expressão da IDO nas IP foi confirmada por RT-PCR, imuno-histoquímica e análise funcional. Ratos Lewis diabéticos induzidos por estreptozotocina (glicemia>300mg/dL) receberam IP sob a cápsula renal e foram divididos em 3 grupos: ISO Tx (isogênico), ratos transplantados com IP de ratos Lewis; ALO Tx (alogênico), transplante com IP de ratos Sprague-Dawley (SD); e ALO+IDO Tx, transplante com IP de ratos SD transfectadas com vetor-IDO. Resultados: O grupo ISO permaneceu normoglicêmico pós-transplante, enquanto que o grupo ALO Tx voltou a apresentar hiperglicemia (>300mg/dL) logo após o transplante (11+1 dias). O grupo ALO+IDO Tx manteve-se com glicemia <300mg/dL. No PO-45, o grupo ISO Tx apresentou níveis normais de insulina sérica (0,55+0,13 ng/mL), enquanto que o ALO Tx apresentou diminuição significativa (0,14+0,02 ng/mL;p<0,05). O grupo ALO+IDO Tx apresentou níveis de insulina sérica significativamente maiores comparado ao ALO Tx (0,33+0,04 ng/mL;p<0,05). **Conclusão:** A indução da expressão de IDO em IP confere proteção às IP, aumenta a sobrevida e promove um melhor controle metabólico.

Descritores: Ilhotas pancreáticas; Rejeição de enxerto; Terapia de Genes; Diabetes Melito

Instituições:

Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Correspondência:

Irene de Lourdes Noronha

Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 455, sala 4304 - CEP: 01246-000 - São Paulo, Brasil

Fone: (11) 3061-8403 Fax: (11) 3061-8361 E-mail: irenenor@usp.br

Recebido em: 02.06.2009 **Aceito em:** 29.11.2009

Auxílio à pesquisa:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

INTRODUÇÃO

O transplante de ilhotas pancreáticas (IP) representa uma atraente alternativa de tratamento para o paciente diabético tipo 1. Essa modalidade de transplante celular pode restabelecer o controle metabólico do paciente diabético, estacionando ou até mesmo revertendo complicações secundárias tais como nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética.1-3

O desenvolvimento da metodologia do transplante celular tem despertado grande interesse na comunidade científica, especialmente por se tratar de um procedimento simples, com poucas complicações e diminuição do tempo de hospitalização.4,5 No entanto, assim como em transplante de órgãos sólidos, o uso de drogas imunossupressoras de forma contínua é fundamental para o sucesso do transplante, com o inerente risco de seus efeitos colaterais.

Estratégias para evitar a rejeição sem comprometer o sistema imunológico do paciente têm sido intensamente investigadas, particularmente em transplante celular, onde as células podem ser manipuladas "in vitro" antes do transplante.

Neste contexto, o paradoxo imunológico observado na reprodução de mamíferos, onde antígenos fetais são tolerados pelo

organismo materno, traz novos conceitos para a compreensão da imunomodulação. Durante a gravidez, o feto, que é considerado imunologicamente alogênico (por possuir metade dos genes paternos), não é rejeitado pela mãe. O intrigante mecanismo pelo qual o sistema imune da mãe reconhece o feto como self ainda não foi elucidado, porém, existem fortes evidências que a molécula indoleamina2,3 dioxigenase (IDO), produzida pela placenta, possa exercer um importante papel. De fato, estudos realizados por Munn e colaboradores demonstraram que a inibição química de IDO durante a gravidez induziu aborto em camundongos, caracterizado por rejeição do tecido embrionário mediada por linfócitos T alorreativos.6

O mecanismo pelo qual a IDO exerce efeito imunomodulador ainda não foi completamente elucidado, porém, a depleção de triptofano pode ser uma explicação, devido ao fato desse aminoácido ser essencial para a síntese de proteínas, e, portanto, para a proliferação celular.7 Assim, a depleção de triptofano impede a proliferação de linfócitos T alorreativos. Por outro lado, estudos mais recentes têm demonstrado que o efeito imunomodulador da IDO não se limita apenas à depleção de triptofano, mas também aos metabólitos que são gerados a partir daquele aminoácido, mais especificamente os derivados da quinurenina. Terness e colaboradores demonstraram que células dendríticas expressando IDO inibem a proliferação de linfócitos T "in vitro" e a adição de derivados da quinurenina potencializa esse efeito inibitório.8. Além de inibir a proliferação, os derivados da quinurenina induzem a apoptose em linfócitos T "in vitro" e suprimem timócitos alorreativos "in vivo". 9

Além disso, a indução da expressão de IDO em fibroblastos aumenta a sobrevida dessas células em xenotransplante.10 Estudos recentes demonstram que a IDO tem efeito imunomodulador e pode proteger o tecido transplantado,11-13 indicando sua possível utilização no transplante de IP. Estudo com camundongos espontaneamente diabéticos demonstrou que a indução da expressão de IDO previamente ao início da doença aumentou a sobrevida das IP nessa doença auto-imune.14 Baseado nesse novo conceito de proteção contra a resposta imune, o presente estudo teve como objetivo isolar o cDNA da IDO e transfectar esse cDNA em IP para induzir a expressão "in vivo" de IDO e, dessa forma, analisar seu efeito em modelo experimental de transplante alogênico de IP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Para o presente estudo foram utilizadas três ratas grávidas da linhagem Lewis para isolamento do cDNA da IDO e 130 ratos machos das linhagens Lewis e Sprague-Dawley para realização do isolamento e do transplante de IP. Os ratos da linhagem Lewis foram criados no biotério local do Laboratório de Investigação Médica 16 (Faculdade de Medicina da USP) a partir de matrizes adquiridas comercialmente do Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica (CEMIB) da UNICAMP. Já os animais da linhagem Sprague-Dawley foram obtidos do biotério do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Toda metodologia aplicada no presente estudo foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPESQ, protocolo 236/05) e pela Comissão Interna de Biossegurança do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Obtenção de IP para transplante experimental Isolamento de IP

Para o isolamento de IP foram utilizados ratos machos Lewis ou Sprague-Dawley. Os animais foram anestesiados com ketamina/ xilazina e os pâncreas foram perfundidos com Liberase RI (Roche Laboratories, Indiana, EUA) e permaneceram a 37°C por 20 minutos para completa digestão. As IP foram purificadas através de gradiente contínuo de iodixanol, formado por quatro soluções de iodixanol (Visipaque, Roche Laboratories, Indiana, EUA) com diferentes densidades: 1,125 g/cm3, 1,110 g/cm3, 1,080 g/cm3 e 1,030 g/cm3. O pellet formado por tecido pancreático foi resuspendido em 10 mL de iodixanol 1,125 g/cm3. Em seguida, 10 mL de iodixanol 1,110 g/cm3 e 10 mL de iodixanol 1,080 g/cm3 foram adicionados simultaneamente através de bomba peristáltica, formando um gradiente contínuo. Para finalizar, foram adicionados 5 mL de iodixanol a 1,030 g/cm3. O gradiente foi então centrifugado a 400g por 20 minutos em temperatura ambiente e as IP foram coletadas com os primeiros 10 mL de gradiente. As IP foram lavadas em meio RPMI por três vezes, para retirada de resíduos de iodixanol e o pellet de IP purificadas foi re-suspendido em RPMI para contagem das IP após coloração com ditizona e posterior avaliação funcional.

Teste de estímulo com glicose para análise funcional das IP

A análise funcional consistiu em estimular IP em cultura com concentrações de glicose baixa (2,75 mM) e alta (16,5 mM) e verificar a concentração de insulina presente no sobrenadante de IP. Foram utilizadas 30 IP de aproximadamente 150 µm de diâmetro, purificadas através de gradiente contínuo de iodixanol, divididas em três grupos. Cada grupo de dez IP foi colocado em placa de cultura com área de 2 cm2 contendo 2 mL de solução de Krebs (25 mM Hepes, 114 mM NaCl, 23 mM NaHCO3, 5 mM KCl, 2 mM CaCl2 2H2O, 0,9 mM MgCl2, 0,1% BSA, pH 7,2) com 2,75 mM de glicose. As IP foram mantidas em incubadora a CO2 5% durante 45 minutos e, em seguida, o sobrenadante foi coletado e substituído por 2 mL de solução de Krebs contendo 16,5 mM de glicose. As IP foram novamente incubadas sob 5% de CO2 por 45 minutos e o sobrenadante foi coletado e substituído por 2 mL de solução de Krebs contendo 2,75 mM de glicose. As IP permaneceram por mais 45 minutos em incubadora e o sobrenadante foi coletado. A insulina presente no sobrenadante foi dosada por radioimunoensaio (RIA), utilizando-se kit específico para insulina de rato (Linco Research, Missouri, EUA).

Construção do vetor de expressão para IDO Extração de RNA

Para obtenção do cDNA da IDO, o RNA total foi extraído de placentas de ratas Lewis com 5, 10 e 15 dias de gestação, através do reagente Trizol (Invitrogen, Califórnia, EUA), seguindo-se o protocolo sugerido pelo fabricante.

Reação de transcriptase-reversa

A reação de transcrição reversa foi realizada utilizando-se o kit SuperScriptTM III Reverse Transcriptase (Invitrogen, Califórnia, EUA). Resumidamente, cinco microgramas de RNA total contidos em 11 μL de água livre de RNase foram misturados a 1 μL de dNTPs (10 mM) e a 1 μL de oligo (dT) (50 μM). A mistura foi

aquecida a 65°C por 5 minutos e resfriada em gelo. Em seguida, foram adicionados 4 μ L de 5X first-strand buffer, 1 μ L de DTT (0,1 M), 1 μ L de inibidor de RNase e 1 μ L de SuperScript III. A mistura foi aquecida a 50°C por 60 minutos e a 70°C por 15 minutos. Após a reação, as amostras permaneceram a -20°C.

Reação de PCR para IDO

A reação em cadeia da polimerase foi realizada utilizandose a enzima Platinum® Taq DNA polymerase High Fidelity (Invitrogen, Califórnia, EUA). Os primers foram desenhados para amplificar 100% do cDNA da IDO e cada primer continha uma seqüência extra formando um sítio específico para uma enzima de restrição para posterior subclonagem. Primer forward (5'-GCTAGCATGCCTCACAGTCAAATATCTCC-3'), com sítio para a enzima Nhe I, e primer reverse (5'GTTTAAACCTAAGGCCAACTCAGAAGGG-3'), com sítio para a enzima Pme I. A reação de PCR foi realizada a 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 62°C por 30 segundos e 72°C por 1 minuto. O produto do PCR corresponde ao cDNA da IDO, com 1224 pb.

Subclonagem do cDNA específico para a IDO

O produto do PCR de 1224pb foi subclonado utilizando-se o vetor pGEM-T (pGEM-T Easy Vector Systems, Promega, Madison, EUA) e a bactéria super competente One Shot® Top 10F' (Invitrogen, Califórnia, EUA). Resumidamente, dois microlitros de produto de PCR foram acrescidos de 5 µL de 2x rapid ligation buffer, 1µ de vetor pGEM-T, 1 µL de DNA ligase e 1 µL de água. Após uma hora de incubação em temperatura ambiente, 2µL da reação de ligação foram adicionados a 50µL de bactérias super competentes (One Shot® Top 10F', Invitrogen, Califórnia, EUA). As bactérias foram incubadas a 42°C por 50 segundos e levadas ao gelo. Foram acrescentados 950µL de meio SOC (Invitrogen, Califórnia, EUA) e as células foram incubadas a 37°C por duas horas sob agitação constante (150 rpm) (Amerex, Califórnia, EUA). Após incubação, 100µL de bactérias foram incubados em placas de LB Agar, contendo ampicilina (100µg/mL, Strides Arcolab, Bangalore, Índia), IPTG (1,5mM) (Invitrogen, Califórnia, EUA) e X-Gal (80µg/mL) (Invitrogen, Califórnia, EUA). As placas permaneceram a 37°C durante 24 horas e dez colônias brancas, resistentes a ampicilina foram colhidas e incubadas individualmente com 2mL de meio LB (Invitrogen, Califórnia, EUA) durante 24 horas.

Ligação do cDNA para IDO no vetor de expressão

Após a subclonagem, o vetor pGEM-T foi digerido com as enzimas Pme I e Nhe I e o inserto de 1224 pb (cDNA da IDO) foi ligado ao vetor de expressão pcDNA 3.1 (Invitrogen, Califórnia, EUA). Resumidamente, após digestão, as amostras de DNA bacteriano foram submetidas à eletroforese em gel de agarose 0,8% e a banda referente ao cDNA da IDO foi eluída de gel através do kit Wizard SV Gel Clean-up (Promega, Madison, EUA). Em seguida, foi realizada reação de ligação do cDNA da IDO com o vetor de expressão pcDNA 3.1, através da ação da enzima T4 ligase (Invitrogen, Califórnia, EUA), conforme protocolo do kit.

Sequenciamento do cDNA para a IDO

A sequência do inserto IDO foi confirmada através de sequenciamento

do inserto contido no vetor pcDNA 3.1 (+). Um microlitro de vetor-IDO (0,5 μg) foi acrescido de 6 μL de 5X sequencing buffer (Applied Biosystems, Califórnia, EUA), 2 µL de primer T7 (Invitrogen, Califórnia, EUA), 2 μL de BigDye® Terminator (Applied Biosystems, Califórnia, EUA) e água para 20 μL. A reação foi submetida a 35 ciclos de 10 segundos a 96°C, 10 segundos a 50°C e 2 minutos a 60°C, através de termociclador (PTC-100, MJ Research, Watertown, EUA). Em seguida, foram adicionados 80μL de isopropanol (Sigma, St. Louis, EUA) e, após incubação de 25 minutos em temperatura ambiente, a mistura foi centrifugada a 13000 g por 30 minutos. O sobrenadante foi desprezado e o pellet re-suspendido em 200 µL de etanol 70% e centrifugado a 13.000 g por 20 minutos. O sobrenadante foi desprezado e o pellet permaneceu a 37°C por 15 minutos para posterior sequenciamento. No sequenciamento, o pellet foi re-suspendido em tampão de corrida (Applied Biosystems, Califórnia, EUA) e injetado no següenciador (ABI Prism 377, Applied Biosystems, Califórnia, EUA).

Transfecção das IP com o cDNA da IDO

A transfecção do cDNA foi realizada utilizando-se técnica não-viral através da lipofectamina. Para determinar a melhor concentração do vetor-IDO para transfectar IP, grupos de 10 IP foram incubados em wells de uma placa de 96 contendo 100μL de meio RPMI (Invitrogen, Califórnia, EUA). Doze wells possuíam Lipofectamina 2000 (Invitrogen, Califórnia, EUA) (4μL/mL de meio) sem vetor-IDO, 12 wells possuíam Lipofectamina 2000 mais vetor-IDO na concentração de 0,5ng/μL, 12 wells possuíam Lipofectamina 2000 mais vetor-IDO na concentração de 1ng/μL e 12 wells possuíam Lipofectamina 2000 mais vetor-IDO na concentração de 10ng/μL. As IP permaneceram incubadas por 1 hora, 15 horas e 24 horas. Ao término destes períodos, três wells de cada grupo foram utilizados para extração de RNA e RT-PCR.

RT-PCR para controle da eficiência da transfecção

A expressão da IDO foi analisada por RT-PCR para avaliar a transfecção das IP. RNA total foi extraído das IP através de reagente de Trizol (Invitrogen, Califórnia, EUA) e a reação de RT-PCR foi realizada conforme descrito anteriormente. Além disso, PCR foi realizada para o gene housekeeping beta2-microglobulina, utilizando-se primers específicos (forward 5'-CTCCCCAAATTCAAGTGTACTTCTG-3' e reverse 5'GAGTGACGTGTTTAACTCTGCAAGC-3'). A reação de PCR foi realizada a 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 62°C por 30 segundos e 72°C por um minuto. O produto do PCR corresponde ao cDNA da IDO, com 1224 pb.

Imuno-histoquímica para controle da eficiência da transfecção

A expressão da IDO pelas IP transfectadas em nível protéico também foi analisada. Foi realizada imuno-histoquímica para IDO em placenta de rata com 10 dias de gestação (controle) e em IP transfectadas ou não com vetor-IDO, na concentração de 10ng/μL por 24 horas. O tecido placentário e as IP foram submetidos a bloqueios com soluções de avidina, biotina e com soro de cavalo para evitar ligações inespecíficas. Para identificação da IDO foi utilizado o anticorpo de carneiro anti-IDO de rato (1:100) (Zymed, São Francisco, EUA). Como anticorpo secundário, foi utilizado o

anti-carneiro biotinilado (Vector, Burlingame, EUA), seguido do complexo estreptavidina-fosfatase alcalina (Dako, Carpinteria, EUA). Para a revelação, foram utilizados o substrato para a enzima fosfatase alcalina e o corante fast-red (Sigma Chemical CO, St. Louis, MO, EUA).

Quantificação de triptofano por HPLC

Para avaliar a funcionalidade da IDO produzida pelas IP transfectadas, o aminoácido triptofano foi quantificado pelo método de HPLC (High-performance liquid chromatography) no sobrenadante, após cultura das IP. As IP (2.500 IP) foram mantidas em incubadora de CO2 por 24 horas com RMPI (50 mL) (2% soro fetal bovino) contendo Lipofectamina ou Lipofectamina + vetor-IDO (10ng/mL). Após 24 horas, o meio de cultura foi trocado e as IP permaneceram em incubadora de CO2 por 96 horas em RPMI contendo 10% de soro fetal bovino e antibióticos (penicilina 100 μg/mL e estreptomicina 100 μg/mL). Para quantificação de triptofano, uma amostra de 1 mL do meio de cultura foi coletada após 48 horas e outra amostra foi coletada após 96 horas. O RPMI sem IP foi usado como controle. As amostras foram preparadas e injetadas automaticamente no sistema Agilent 1100 do HPLC (Agilent Technologies, Califórnia, EUA). A amostra foi eluída isocraticamente em tampão de acetato de sódio (10mmol/L)/ acetonitrila, 96/4, com fluxo constante por 30 minutos, através de uma pré-coluna de 12,5 X 4,6mm (5µm) (Agilent Eclipse, 820950926, Agilent Technologies, Califórnia, EUA) e através de uma coluna analítica de 4,6 X 250mm (5µm) (Agilent Hypesil ODS, 7992618-585, Agilent Technologies, Califórnia, EUA). Os picos foram detectados em 280nm de absorbância ultravioleta, e foram integrados por meio do software Chemstation Agilent (G2170AA, Agilent Technologies, Califórnia, EUA) e foi construída uma curva padrão com soluções de triptofano (Sigma, Sto. Louis, EUA) nas concentrações de 1, 5, 10 e 20 mg/L.

Análise da mortalidade das IP pós-transfecção

Para avaliar o efeito da IDO sobre a mortalidade das IP foi utilizada coloração por azul de Tripan, que cora células mortas em azul. As IP foram isoladas por gradiente contínuo de iodixanol e incubadas em placas de cultura de 24 wells (50 IP/mL/ well) sob quatro diferentes condições: apenas com meio RPMI; com meio RPMI contendo $4\mu L/mL$ de Lipofectamina 2000; com meio RPMI contendo lipofectamina 2000 + vetor-IDO; e com meio RPMI contendo lipofectamina 2000 + vetor-CAT (controle). As IP permaneceram incubadas por quatro diferentes períodos em incubadora de CO2: 1, 3, 5 e 10 dias, sendo feitas triplicatas para cada condição. Após o período de incubação, as IP foram coradas com azul de Tripan e 10 IP de cada well foram analisadas. A porcentagem de células mortas por IP foi calculada com o programa Adobe Photoshop CS, onde foi possível selecionar as células azuis e calcular a quantidade de pixels das células coradas e não-coradas.

Transplante experimental de IP

O transplante experimental foi realizado em ratos Lewis machos tornados diabéticos através de uma única injeção de estreptozotocina pela veia caudal na concentração de 55 mg/Kg. A glicemia dos animais foi verificada através de fotometria (Accu-Chek Advanage, Roche Laboratories, Alemanha), dois dias

após a injeção de estreptozotocina e os animais que apresentavam glicemia >300 mg/dL foram considerados diabéticos. Cinco dias após a injeção de estreptozotocina, os animais com comprovada hiperglicemia foram submetidos a transplante. Para tanto, os animais foram anestesiados com ketamina/xilazina e receberam 2.500 IP sob a cápsula renal. Resumidamente, as IP isoladas e em cultura foram coletadas em capilar de vidro com auxílio de uma micro-seringa Hamilton (Nevada, EUA). O capilar foi centrifugado a 150g por um minuto e o pellet de IP foi formado na ponta do capilar de vidro. Os ratos receptores foram anestesiados através de injeção intraperitoneal de cetamina (35,6 mg/Kg) (Ketamin-S, Cristália, Brasil) e xilazina (5,7 mg/Kg) (Ronpun, Bayer, Alemanha) e submetidos a lombotomia esquerda. O rim esquerdo foi acessado e um corte de 5 mm foi feito na cápsula renal. O capilar de vidro contendo o pellet de IP foi então colocado sob a cápsula renal e as IP foram injetadas com auxílio de um micro-injetor, construído especificamente para essa finalidade.

O micro-injetor consistiu de uma seringa de vidro de 1mL, acoplada a um micrômetro com escala de 0,001mm (Digimess, São Paulo, Brasil). Após infusão das IP, a cápsula renal foi cauterizada e a incisão da lombotomia do animal foi suturada com fio de seda 5,0 (Ethicon, São Paulo, Brasil). A glicemia e o peso foram verificados 24 horas pós-transplante e a reversão do diabetes foi considerada quando os animais apresentaram normoglicemia.

Grupos experimentais

Transplantes isogênicos e alogênicos foram realizados no presente estudo. No transplante isogênico foram utilizados ratos Lewis como doadores e receptores. No transplante alogênico foram utilizados ratos Sprague-Dawley como doadores e ratos Lewis como receptores.

Os animais receberam 2500 IP sob a cápsula renal e foram divididos em três diferentes grupos: ISO Tx (isogênico) (n=6), ratos Lewis transplantados com IP de ratos Lewis; ALO Tx (alogênico) (n=15), ratos Lewis transplantados com IP de ratos Srague-Dawley; e ALO+IDO Tx (n=11), ratos Lewis transplantados com IP de ratos Sprague-Dawley transfectadas com vetor-IDO. Nove ratos Lewis diabéticos não-transplantados foram utilizados como controle.

Os animais foram acompanhados por 45 dias, verificando-se o peso, a glicemia e os níveis de insulina sérica. Três animais de cada um dos grupos ALO Tx e ALO+IDO Tx foram sacrificados 10 dias pós-Tx, para análise da expressão de insulina e IDO através de imuno-histoquímica.

Rádioimunoensaio para dosagem de insulina

Para realização do RIA foram utilizados kits para dosagem de insulina de rato (Linco Research, Missouri, EUA) e leitor para radiação gama (Gamma 5500B, Beckman, EUA). A curva padrão foi feita seguindo-se as orientações sugeridas pelo Kit. Foram utilizadas amostras de sangue (0,5 mL) colhidas antes da indução do diabetes, antes do transplante, um dia pós-transplante e 45 dias pós-transplante.

Análise de imuno-histoquímica para Insulina e IDO

Imuno-histoquímica foi utilizada para comprovar a presença de insulina e IDO no enxerto dos animais dos grupos ALO Tx e

ALO+IDO Tx sacrificados com 10 dias. O tecido renal contendo as IP foi fixado em lâminas de vidro e foram realizados bloqueios com soluções de avidina e biotina e com soro de cavalo. Para identificação de insulina foi utilizado o anticorpo de camundongo anti-insulina de rato (1:100) (Santa Cruz, Califórnia, EUA) e para a identificação de IDO foi utilizado anticorpo de carneiro anti-IDO de rato (1:100) (Zymed, São Francisco, EUA). Como anticorpos secundários, foram utilizados o anticamundongo biotinilado absorvido em rato (Vector, Burlingame, EUA), seguidos do complexo estreptavidina-fosfatase alcalina (Dako, Carpinteria, EUA). Para a revelação, foram utilizados o substrato para a enzima fosfatase alcalina e o corante fast-red (Sigma Chemical CO, St. Louis, MO, EUA).

A porcentagem de tecido positivo tanto para insulina como para IDO foi calculada através do programa Image Pro-Plus 6.0 (Media Cybernetics, MD, EUA).

Análise da sobrevida das IP

A sobrevida das IP pós-transplante foi determinada pelo tempo em que os animais permaneceram com glicemia <300 mg/dL. Mais especificamente, a sobrevida foi determinada pelo tempo entre o transplante e o dia em que os animais retornaram com glicemia >300 mg/dL, a qual deveria permanecer alta por no mínimo 3 dias consecutivos.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como média ± erro padrão. Para comparação entre os diferentes grupos foram utilizados testes ANOVA One-way com pós-teste de Newman-Keuls ou t-Student não pareado. Para análise da sobrevida foi utilizado o método Kaplan-Meier seguido do teste Logrank para comparação entre as curvas. A significância estatística foi considerada a partir de p<0,05.

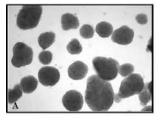
RESULTADOS

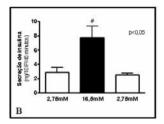
Isolamento de IP

O gradiente contínuo de iodixanol foi eficiente para recuperar IP com alto grau de pureza (Figura 1A). A análise funcional, que consistiu em quantificar por radioimunoensaio a insulina no sobrenadante de IP após incubação com baixa (2,75 mM) e alta (16,5 mM) concentrações de glicose, demonstrou que IP purificadas por gradiente contínuo de iodixanol secretam insulina adequadamente, frente às diferentes concentrações de glicose (Figura 1B). Durante a primeira incubação com baixa concentração de glicose (2,75 mM) houve secreção basal de insulina (2,9±0,6 ng/10 IP/45 minutos). Como estímulo utilizando-se alta concentração de glicose (16,5 mM), houve aumento significativo na secreção de insulina pelas IP (7,7±1,6 ng/10 IP/45 minutos; p<0,05).

Quando o estímulo foi retirado e as IP foram incubadas pela segunda vez com baixa concentração de glicose (2,75 mM), a secreção de insulina voltou ao nível basal (2,6±0,2 ng/10 IP/45 minutos), demonstrando função adequada da produção de insulina pelas IP isoladas.

Figura 1. (A) IP coradas com ditizona. Isolamento realizado através de gradiente contínuo de iodixanol, fornecendo IP íntegras e livres de tecido acinar. (B) Secreção de insulina frente às diferentes concentrações de glicose. Dosagem de insulina por radioimunoensaio no sobrenadante de IP isoladas através gradiente contínuo de iodixanol

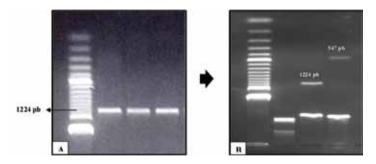




Construção do vetor de expressão para IDO

RT-PCR para IDO de placenta de ratas Lewis demonstrou que em todos os períodos de gestação (5, 10 e 15 dias) houve expressão de IDO (Figura 2A). Esse cDNA adquirido pela técnica de RT-PCR foi ligado em vetor de clonagem com sucesso, pois a digestão do vetor de clonagem com a enzima de restrição Eco RI após a reação de ligação forneceu um fragmento de 1224 pb referente ao cDNA da IDO. Além disso, o sucesso da ligação do cDNA da IDO no vetor de expressão pcDNA 3.1. foi confirmado pela digestão do vetor com as enzimas de restrição Pme I, Nhe I e Bam HI. A digestão com Pme I e Nhe I forneceu concomitantemente um fragmento de 1224 pb, confirmando a presença de cDNA da IDO no vetor (Figura 2B). Reforçando o resultado, a digestão do vetor com Bam HI forneceu fragmento de 547 pb, referente a uma sequência do cDNA da IDO (Figura 2B). A sequência do cDNA da IDO foi confirmada através de sequenciamento (dados não apresentados).

Figura 2. (A) Foto de gel de agarose 1%. Linha 1: ladder 100/100 pb; linhas 2, 3 e 4, produto de PCR para IDO em 5, 10 e 15 dias de gestação, respectivamente. (B) Imagem do gel de agarose 1%: linha 1, ladder 100/100 pb; linha 2, vetor não-digerido; linha 3, vetor digerido com Pme I e Nhe I; e linha 4, vetor digerido com Bam HI



Transfecção das IP

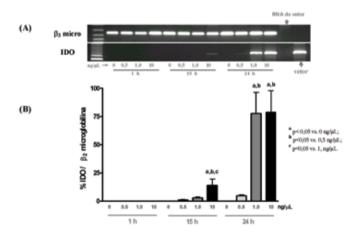
Análise da eficiência da transfecção através da detecção de RNAm para IDO

IP incubadas durante uma hora com lipofectamina + vetor IDO nas concentrações 0,5, 1,0 e 10 ng/µl não apresentaram expressão para IDO (Figura 3). No entanto, após 15 horas de incubação nas mesmas condições, as IP passaram a expressar IDO de maneira proporcional à quantidade de vetor IDO (Figura 3). A expressão máxima deu-se após 24 horas de incubação nas concentrações

de 1 e 10 ng/µl (Figura 3).

Com esses resultados, a condição utilizada para induzir a expressão da IDO nas IP antes do transplante foi a concentração de 10 ng/µL durante 24 horas. A eficiência dessa condição para induzir a expressão de IDO foi confirmada também por imuno-histoquímica. Como esperado, foi possível identificar a presença de IDO em placenta e também em IP transfectadas com vetor-IDO, confirmando a eficiência do vetor-IDO em induzir a produção da enzima IDO.

Figura 3. (A) Foto de gel de agarose 1% demonstrando os produtos de RT-PCR para 2-microglobulina e IDO. RT-PCR de IP transfectadas com vetor IDO em diferentes concentrações e em diferentes períodos de incubação. (B) Gráfico demonstrando a relação entre a expressão de IDO/ 2-microglobulina em IP transfectadas com vetor IDO em diferentes concentrações e em diferentes períodos de incubação



Análise da eficiência da transfecção através da avaliação funcional da IDO

Para analisar se a produção de IDO a partir de IP transfectadas com o cDNA da IDO encontrava-se funcionalmente ativa, foi analisada a degradação de triptofano em sobrenadante de cultura.

IP transfectadas com vetor IDO degradaram significativamente mais triptofano após 48 horas comparadas com IP sem transfecção (2,73+0,03 ng/μL no grupo LIPO+IDO vs. 2,95+0,04 ng/μL no grupo LIPO; p<0,05). Após 96 horas, o efeito foi acentuado, ou seja, houve maior degradação de triptofano pelas IP, e as transfectadas com vetor IDO degradaram significativamente mais triptofano comparadas com as IP não-transfectadas (1,04+0,30 ng/μL no grupo LIPO+IDO vs. 2,22+0,32 ng/μL no grupo LIPO; p<0,05).

Análise da mortalidade das IP pós-transfecção

A mortalidade das IP foi analisada através de coloração com azul de Tripan, onde as células mortas apresentavam coloração azulada. IP não-transfectadas (Controle), ou seja, incubadas apenas com meio RPMI, apresentaram baixa porcentagem de células mortas após um dia de cultura e essa mortalidade aumentou após 3, 5 e 10 dias de cultura, porém, sem diferença

significativa. A presença de lipofectamina, a transfecção com o vetor-IDO e a transfecção com vetor-CAT (gene controle) não influenciaram a mortalidade das IP.

Efeito da expressão da IDO em transplante experimental de IP

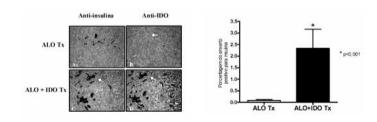
Evolução ponderal

Com relação aos grupos experimentais, o primeiro parâmetro analisado foi a evolução ponderal dos animais ao longo do período de acompanhamento. Animais diabéticos nãotransplantados apresentaram significativa redução da massa corporal ao longo do período de acompanhamento (297±14 g no pré-DM vs. 244±28 g 45 dias pós-DM; p<0,05). Os animais diabéticos transplantados com IP isogênicas (ISO Tx) apresentaram redução da massa corporal até o dia do transplante $(302\pm4 \text{ g no pré-DM vs. } 283\pm7 \text{ g no pré-TX; p} < 0.05)$, e, após o transplante, tiveram ganho significativo de massa ao longo de 45 dias $(340\pm7 \text{ g vs. } 283\pm7 \text{ g no pré-Tx; p}<0.05)$. Os animais transplantados com IP alogênica (ALO Tx) perderam peso ao longo de 45 dias de forma semelhante aos animais diabéticos sem transplante de IP (304±5 g no pré-DM vs. 256±6 g 45 dias pós-Tx; p<0,05). Já os animais transplantados com IP alogênicas expressando IDO (ALO+IDO Tx) ganharam massa significativa ao longo dos 45 dias pós-transplante (265±3 g no pré-Tx vs. 310±6 g 45 dias pós-Tx).

Análise de imuno-histoquímica para Insulina e IDO

O enxerto constituído por IP não transfectadas com vetor-IDO apresentou pouca marcação para insulina 10 dias pós-transplante (0,08±0,05%) (Figura 4A), enquanto que o enxerto de IP transfectadas com vetor-IDO apresentou aumento significativo na expressão de insulina (2,3±0,8% vs. 0,08±0,05% no grupo ALO Tx; p<0,001) (Figura 4C). Como esperado, apenas IP transfectadas com o vetor-IDO apresentaram positividade para a IDO (Figura 4D).

Figura 4. Imuno-histoquímica para insulina e para IDO em IP (setas) 10 dias pós-transplante. Todos os enxertos apresentaram positividade para insulina (A e C). Apenas IP transfectadas com o vetor IDO (ALO+IDO Tx) apresentaram positividade para IDO (D). Porcentagem de enxerto apresentando marcação para insulina através de análise por imuno-histoquímica (abaixo)

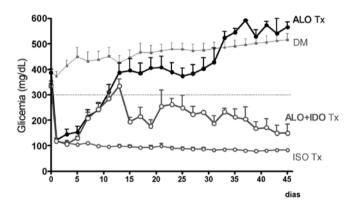


Evolução da glicemia pós-transplante de IP

Com relação à glicemia, os animais transplantados com IP isogênicas reverteram o diabetes 24 horas pós-transplante e permaneceram normoglicêmicos ao longo de 45 dias (Figura 5).

Já os animais transplantados com IP alogênicas (Sprague Dawley → Lewis) reverteram o diabetes 24 horas pós-transplante, porém a glicemia voltou a subir gradativamente, alcançando valores >300 mg/dL após aproximadamente 11 dias (Figura 5). Esses animais do grupo ALO Tx evoluíram com hiperglicemia importante (mantendo glicemia >300 mg/dL) ao longo do período de acompanhamento, sendo inclusive necessário sacrificá-los devido ao comprometimento clínico dos animais. Já os animais transplantados com IP alogênicas transfectadas com vetor-IDO, além de reverterem o diabetes, 24 horas pós-transplante mostraram um interessante comportamento da glicemia, no qual mais tardiamente foi detectado um pico isolado de hiperglicemia, que, de forma surpreendente, normalizou espontaneamente nos dias subsequentes. A glicemia foi mantida <300 mg/dL durante o período de acompanhamento em cinco animais, um deles com níveis um pouco acima da faixa de 300mg/dL (Gráfico 2). Cabe ressaltar que dois animais do grupo ALO+IDO Tx evoluíram de forma idêntica ao transplante alogênico e influenciaram nos resultados apresentados acima. Aqueles animais foram transplantados no último experimento do estudo, e é possível ter havido alguma variação técnica que tenha impedido a transfecção das IP com o cDNA da IDO.

Figura 5. Média de glicemia de cada grupo experimental ao longo dos 45 dias de acompanhamento



Análise da insulinemia pós -transplante de IP

A insulinemia também foi analisada nos animais deste estudo. A partir do valor normal da insulinemia para ratos (entre 0,5-2,0 ng/mL), pudemos observar que os animais utilizados para formar os diferentes grupos experimentais apresentaram insulinemia normal antes de iniciar o protocolo (Tabela 1). A análise estatística comparando a glicemia dos animais normais (Pré-DM) entre os diferentes grupos não foi estatisticamente diferente. Após injeção de estreptozotocina, todos os animais tornaram-se diabéticos, apresentando aproximadamente 90% de redução da insulinemia (Tabela 1). Como esperado, os animais transplantados com IP apresentaram um dia pós-transplante normalização da insulinemia (Tabela 1). Após 45 dias, os animais do grupo DM (diabéticos não-transplantados) continuaram a apresentar insulinemia significativamente reduzida (Tabela 1) (p<0,01).

Os animais transplantados com IP isogênicas apresentaram

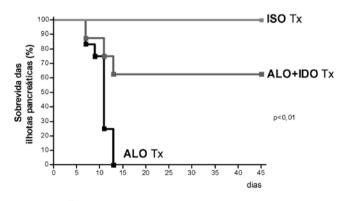
insulinemia normal 45 dias pós-transplante (Tabela 1). Diferentemente dos animais do grupo ISO Tx, os animais transplantados com IP alogênicas apresentaram insulinemia reduzida, semelhante aos animais do grupo DM (Tabela 1). Já os animais transplantados com IP alogênicas transfectadas com vetor-IDO apresentaram baixos níveis de insulina sérica 45 dias pós-transplante, porém, os níveis foram superiores aos encontrados nos animais do grupo ALO Tx no mesmo período (p<0,01).

Grupos	Normal (antes da indução do DM) (ng/mL)	Pré-Tx (DM estabelecido) (ng/mL)	Pós-Tx 1 dia (ng/mL)	Pós-Tx 45 dias (ng/mL)	
DM (sem Tx)	0,91±0,16	0,11±0,02 *,a	0,10±0,01 *,a	0,05±0,03 *,a	
ISO Tx	0,54±0,29	0,05±0,04 a	0,54±0,09 b	0,55±0,13 b	
ALO	0,97±0,26	0,10±0,03 a	1,10±0,28 b	0,14±0,02 a,c	
ALO+IDO	0,66±0,06	0,11±0,04 a	0,64±0.05 b	0,33±0,04 a,b,c	

Sobrevida pós-transplante das IP

Finalmente, a sobrevida das IP foi determinada pelo período entre o transplante e o dia em que os animais atingiram glicemia >300 mg/dL, permanecendo com hiperglicemia por mais três dias consecutivos. Os animais submetidos a isotransplante não apresentaram rejeição às IP (Figura 6). Os animais transplantados com IP alogênica rejeitaram o enxerto em poucos dias (11+1 dias), com falência total do enxerto. Cinco dos oito animais transplantados com IP alogênica transfectada com vetor IDO mantiveram glicemia <300 mg/dL durante os 45 dias. Os outros três animais apresentaram sobrevida da IP de 7, 11 e 13 dias respectivamente.

Figura 6. Sobrevida das IP em isotransplante (ISO Tx), alotransplante (ALO Tx) e alotransplante com IP transfectadas com vetor-IDO (ALO+IDO Tx)



DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal analisar o efeito da indução da expressão da molécula IDO em IP alogênicas transplantadas experimentalmente. Mais especificamente, utilizar a terapia gênica para induzir a expressão da IDO com o intuito de proteger as IP transplantadas, permitindo maior sobrevida das mesmas.

O método utilizado para purificação das IP foi o gradiente contínuo de iodixanol, que tem mostrado maior eficácia do que o gradiente contínuo de Ficoll na purificação de IP de ratos.15 Os resultados de viabilidade funcional das IP, ou seja, a capacidade de secreção de insulina frente à alta concentração de glicose demonstraram que as IP purificadas através de gradiente contínuo de iodixanol apresentaram viabilidade preservada, possibilitando seu uso em transplante. Uma etapa fundamental do estudo foi a construção do vetor-IDO para indução da expressão da enzima IDO. O primeiro passo foi a obtenção do cDNA específico para IDO, o qual foi isolado de placenta, um dos tecidos que sabidamente expressam a IDO.16 A técnica de RT-PCR demonstrou que há expressão de IDO em tecido placentário de ratas com 5, 10 e 15 dias de gestação, assim como descrito para camundongos.3 Essa expressão se deve provavelmente à grande importância da IDO em proteger o embrião durante a gravidez.6 O cDNA foi inserido com sucesso no vetor de expressão pcDNA 3.1, o qual foi escolhido especialmente por conter o promotor do citomegalovírus, o que garante a expressão contínua do inserto.

Até recentemente, o principal método para transfecção de genes baseava-se no uso de vetores virais. No entanto, além das óbvias limitações de aplicação clínica e da citotoxicidade induzida por essa infecção, uma limitação importante é que esses vetores dependem de proteínas virais para a invasão celular, o que induz a uma forte resposta imunológica.16-18 Tendo em vista que o objetivo do estudo foi analisar uma alternativa para diminuir a rejeição às células transplantadas, a presença de proteínas virais nessas células poderia promover um agravamento da agressão imunológica, comprometendo os resultados do estudo. O presente estudo utilizou com sucesso a lipofectamina para introduzir o vetor-IDO nas células das IP e determinou a concentração ideal do vetor-IDO para induzir a expressão da IDO nas IP, alcançando expressão máxima. Um ponto de crucial importância é a avaliação da eficiência da transfecção do gene em questão nas IP. Além da confirmação da indução da expressão da IDO ao nível do RNA mensageiro, foram realizados experimentos de imuno-histoquímica para identificar a tradução da IDO em IP transfectadas. Os resultados confirmaram a presença da enzima em IP após a transfecção. Além disso, foi avaliada a funcionalidade da IDO produzida pelas IP transfectadas. A quantificação de triptofano por HPLC em meio de cultura revelou que houve maior depleção de triptofano no meio de cultura de IP transfectadas com o vetor-IDO. Isso comprova que a transfecção foi eficiente para induzir a expressão da IDO e a enzima possui atividade nas IP. Além disso, os resultados de imuno-histoquímica para IDO demonstraram que apenas os animais transplantados com IP transfectadas apresentaram expressão de IDO no enxerto 10 dias pós-transplante. Os resultados obtidos no presente estudo referentes à indução da expressão da IDO em IP são semelhantes aos resultados do estudo do efeito da IDO em IP em modelo de doença auto-imune.14 Estes pesquisadores utilizaram vetor de adenovírus para indução de IDO em IP de camundongos e a enzima funcionou, degradando triptofano em cultura.14 Um questionamento importante surgiu quanto a um possível efeito tóxico da IDO em IP, uma vez que a expressão da enzima não foi constatada por RT-PCR em IP normais (não-transfectadas). Os resultados demonstraram que a indução da expressão de IDO não tem efeito tóxico nas IP.

Além disso, IP transfectadas com vetor-IDO são capazes de reverter o diabetes após o transplante, semelhantemente às IP não transfectadas, ou seja, isso indica que a IDO não interfere na

função das células-beta.Resultados interessantes foram obtidos quanto ao efeito "in vivo" da IDO no presente estudo utilizando o modelo experimental alogênico de transplante de IP.

Com relação à evolução ponderal, enquanto os animais diabéticos sem tratamento ou submetidos ao transplante com IP alogênicas não-transfectadas apresentaram perda significativa de massa corporal, os animais do grupo ALO+IDO Tx mantiveram massa corporal semelhante aos animais do grupo ISO Tx. Isso pode ser explicado pela melhora do distúrbio metabólico pós-transplante nos grupos ISO Tx e ALO+IDO Tx ao longo do período de acompanhamento.

Analisando os níveis de glicemia pós-transplante, os animais que receberam IP isogênicas reverteram o diabetes após o transplante e permaneceram com glicemia normal, por volta de 100mg/dL, durante todo período de acompanhamento. A manutenção da glicemia em valores normais de forma permanente se deve ao sucesso do transplante e ao fato das IP não terem sido rejeitadas. Em contraste, os 12 animais transplantados com IP alogênicas não-transfectadas com o cDNA da IDO apresentaram reversão do diabetes imediatamente após o transplante, porém, houve um aumento gradativo da glicemia, a qual atingiu níveis >300mg/dL em torno do 11º dia pós-transplante, possivelmente decorrente do processo de rejeição aguda ao aloenxerto. 20 Essa hiperglicemia manteve-se permanentemente >300mg/dL ao longo do período de acompanhamento, refletindo falência do enxerto de IP. Por outro lado, quando os animais do grupo ALO+IDO Tx receberam IP alogênicas transfectadas com o cDNA IDO, também reverteram o diabetes prontamente após o transplante e não evoluíram com perda do enxerto, como ocorreu no grupo ALO Tx. Logo após a reversão do diabetes pós-transplante, houve um progressivo aumento da glicemia, que se manteve, no entanto, em níveis <300mg/dL. A monitorização da glicemia naquele grupo mostrou um interessante comportamento, no qual mais tarde foi detectado um pico isolado de hiperglicemia que, de forma surpreendente, foi normalizado espontaneamente nos dias subsegüentes, mantendo a glicemia <300mg/dL durante o período de acompanhamento.

A explicação para esse comportamento da glicemia póstransplante nos animais ALO+IDO Tx não está clara. No entanto, o fato dos animais diabéticos transplantados com IP alogênicas expressando IDO terem mantido níveis de glicemia em valores considerados dentro da faixa de normalidade sugere fortemente que a expressão de IDO teve participação efetiva na sobrevida das IP. Estudos adicionais estão sendo realizados, inclusive com análise histológica, na tentativa de proporcionar maiores esclarecimentos dos mecanismos envolvidos na proteção induzida pela IDO.

Com relação à insulinemia, os animais diabéticos sem tratamento mantiveram níveis extremamente baixos de insulina sérica ao término do período de acompanhamento, o que corrobora os achados de hiperglicemia neste grupo. A insulinemia dos animais transplantados com IP isogênicas manteve-se em níveis normais ao término do período de acompanhamento, acompanhando a glicemia em níveis normais. Esse efeito provavelmente é um reflexo do controle fisiológico mantido pelas IP transplantadas. Em contraste, os animais transplantados com IP alogênicas não-transfectadas apresentaram níveis extremamente baixos de insulina sérica ao término do período de acompanhamento, confirmando a falência funcional das IP. Os animais do grupo ALO+IDO Tx apresentaram níveis significativamente mais elevados do que os animais do grupo ALO Tx, refletindo a

secreção de insulina no grupo transplantado com IP alogênicas transfectadas com IDO. A análise de imuno-histoquímica demonstrou que o enxerto de IP transfectadas apresentou uma expressão de insulina significativamente maior comparado ao enxerto com IP não-transfectadas, demonstrando que a insulina sérica mantida foi dependente do enxerto funcionante. Esses resultados justificam os achados de glicemia que se mostraram <300mg/dL durante o período de acompanhamento.

O objetivo mais importante do estudo foi saber se a expressão da IDO foi eficaz em promover aumento na sobrevida das IP transplantadas em situação alogênica. Considerando todos os animais do grupo ALO+IDO Tx, os resultados demonstraram que IP transfectadas com vetor-IDO apresentam sobrevida significativamente maior do que IP não-transfectadas.

Os resultados do presente estudo demonstram que a indução da expressão da IDO em IP protege as IP em modelo experimental de transplante alogênico. Os mecanismos pelos quais a IDO protege as IP não foram elucidados neste estudo, porém, trabalhos publicados anteriormente sugerem que a atividade da IDO local leva à deficiência de triptofano no micro-ambiente, inibindo a proliferação de linfócitos T.4 Além disso, os catabólitos (produtos da quinurenina) formados pela degradação do triptofano podem exercer imunossupressão local no micro-ambiente por induzir

neutralização mitótica e apoptose em linfócitos T.8, 9,19

O potente efeito imunomodulador da IDO tem sido recentemente investigado em transplante de órgãos. A indução da expressão da IDO através de transfecção aumenta a sobrevida do enxerto em transplante alogênico experimental de pulmão, córnea e pele.10-13 Aqueles trabalhos não apenas estão em concordância com os resultados do presente estudo, como também abrem caminho para uma nova via de compreensão dos mecanismos de rejeição e tolerância imunológica, podendo eventualmente ser utilizada como futura ferramenta terapêutica.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que é possível isolar o cDNA da IDO de placenta e induzir a expressão da IDO em IP através de vetores não-virais. Os resultados demonstram que a indução da expressão da IDO em IP prolonga a sobrevida das IP em transplante alogênico, mantendo melhor controle metabólico. Estes resultados não apenas estão em concordância com outros estudos com IDO em transplante experimental, como também abrem caminho para uma nova via de compreensão dos mecanismos de rejeição e tolerância imunológica, podendo eventualmente ser utilizada como futura ferramenta terapêutica.

ABSTRACT

Purpose: The blockade of allograft rejection is essential to a successful pancreatic islet (PI) transplantation. An attractive alternative arises from the immunological paradox during pregnancy, when the mother does not reject the allogeneic fetus. This protection may be due to the IDO production in the placenta. Purpose: To isolate the IDO cDNA, to construct a vector expression for IDO and to analyze the effect of the IDO expression into PI in an experimental model of PI transplantation. Methods: The IDO cDNA was isolated from rat placenta and inserted in the pcDNA 3.1 vector. PI were transfected using Lipofectamine and different concentrations of the IDO-vector were analyzed. The IDO expression was confirmed by RT-PCR, immunohistochemistry and functional analysis. Lewis rats with streptozotocin-induced diabetes (glycemia >300mg/dL) received islets under the kidney capsule and they were distributed among groups: SYN Tx (syngeneic), Lewis recipients transplanted with islets from Lewis rats; ALLO Tx (allogeneic), Lewis recipients of islets from Sprague-Dawley rats; and ALLO+IDO Tx, Lewis recipients of IDO-transfected islets from Sprague-Dawley rats. Results: The SYN Tx rats presented permanent normoglycemia, while the ALLO Tx rats returned to hyperglycemia (>300mg/dl) few days after transplantation (11+1 days). In contrast, ALLO+IDO Tx rats presented glycemia <300mg/dL during a longer-term follow-up. At day 45, the SYN Tx group presented normal levels of serum insulin (0.55+0.13 ng/mL), while the ALLO Tx group presented a significantly reduction (0.14+0.02 ng/mL; p<0.05). The ALLO+IDO Tx group presented significantly higher levels than the ALLO Tx group (0.33+0.04 ng/mL;p<0.05). Conclusion: The induction of IDO expression protects the islets, increasing islets survival and improving the metabolic control.

Keywords: Pancreatic islets; Graft Rejection; Gene Therapy; Diabetes Mellitus

REFERÊNCIAS

- Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. Diabetes Care. 2005;28(6):1358-65.
- Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, et al. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. Diabetes Care. 2003;26(4):1129-36.
- Venturini M, Fiorina P, Maffi P, Losio C, Vergani A, Secchi A, et al. Early increase of retinal arterial and venous blood flow velocities at color Doppler imaging in brittle type 1 diabetes after islet transplant alone. Transplantation. 2006;81(9):1274-7.
- 4 Shapiro AM, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al.

- Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoidfree immunosuppressive regimen. N Engl J Med. 2000;343:230-8.
- 5 Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med. 2006;355:1318-30.
- 6 Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, et al. Prevention of Allogeneic Fetal Rejection by Tryptophan Catabolism. Science. 1998;21:1191-3.
- Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, Bondarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. J Exp Med. 1999;189:1363-72.

- 8 Terness P, Bauer TM, Rose L, Dufter C, Watzlik A, Simon H, et al. Inhibition of allogeneic T cell proliferationby indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells:mediation of suppression by tryptophan metabolites. J Exp Med. 2002;196:447-57.
- 9 Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A, et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. Cell Death Differ. 2002;9:1069-77.
- 10 Li Y, Tredget EE, Ghaffari A, Lin X, Kilani RT, Ghahary A. Local expression of indoleamine 2,3-dioxygenase protects engraftment of xenogeneic skin substitute. J Invest Dermatol. 2006;126:128-36.
- Swanson KA, Zheng Y, Heidler KM, Mizobuchi T, Wilkes DS. CDllc+ cells modulate pulmonary immune responses by production of indoleamine 2,3-dioxygenase. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004;30:311-8.
- 12 Liu H, Liu L, Fletcher BS, Visner GA. Novel action of indoleamine 2,3-dioxygenase attenuating acute lung allograft injury. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:566-72.
- 13 Beutelspacher SC, Pillai R, Watson MP, Tan PH, Tsang J, McClure MO, et al. Function of indoleamine 2,3-dioxygenase in corneal allograft rejection and prolongation of allograft survival by over-expression. Eur J Immunol. 2006;36:690-700.
- 14 Alexander AM, Crawford M, Bertera S, Rudert W, Takikawa O, Robbins PD, et al.

- Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in transplanted NOD islets prolongs graft survival after adoptive transfer of diabetogenic splenocytes. Diabetes. 2002;51:356-65.
- 15 Delle H, Saito MH, Yoshimoto PM, Noronha IL. The use of iodixanol for the purification of rat pancreatic islets. Transplant Proc. 2007;39:467-9.
- 16 Kamimura S, Eguchi K, Yonezawa M, Sekiba K. Localization and developmental change of indoleamine 2,3-dioxygenase activity in the human placenta. Acta Med Okayama. 1991;45:135-9.
- 17 Csete ME, Benhamou PY, Drazan KE, Wu L, McIntee DF, Afra R, et al. Efficient gene transfer to pancreatic islets mediated by adenoviral vectors. Transplantation. 1995;59:263-8.
- 18 Yang Y, Su Q, Wilson JM. Role of viral antigens in destructive cellular immune responses to adenovirus vector-transduced cells in mouse lungs. J Virol. 1996;70:7209-12.
- 19 Bauer TM, Jiga LP, Chuang JJ, Randazzo M, Opelz G, Terness P. Studying the immunosuppressive role of indoleamine 2,3-dioxygenase: tryptophan metabolites suppress rat allogeneic T-cell responses in vitro and in vivo. Transpl Int. 2005;18:95-100.

A CENTRALIDADE DA FAMÍLIA NO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS

The central role of the family in the organ and tissue donation process

Cláudia Medrado Martins, Mayla Cosmo

RESUMO

Cresce a necessidade de órgãos para transplante, e o número de doações não atende à demanda, levando à morte muitos dos que aguardam na fila de espera. Objetivo: O objetivo deste estudo é aprofundar o conhecimento do processo de doação de órgãos e tecidos e discutir o papel da família, responsável por consentir ou não a doação. Métodos: Realizou-se revisão da literatura nas bases de dados MedLine e Scielo. Também foram analisados livros e artigos que se encontravam nas referências bibliográficas das fontes indexadas. Recorreu-se às palavras-chaves death brain, family and organ donation. Discussão: A abordagem de familiares para solicitação da doação é o ponto central em todo caminho que se percorre desde a constatação da morte encefálica do paciente até o consentimento ou não para doação. Percebe-se que a disseminação da informação é preponderante, mas não é apenas a falta de informação que interfere nos baixos índices de doação de órgãos e tecidos. Há diversos fatores psíquicos e sociais que merecem atenção, para que o desenvolvimento de estratégias de incentivo à doação de órgãos torne-se mais eficaz na nossa sociedade. O cuidado com a família é importante, suas ansiedades e fantasias podem reverter-se em desconfiança em relação à equipe de saúde. A manifestação em vida a favor ou contra a doação é relevante, por facilitar a tomada de decisão da família. Conclusão: A dificuldade de lidar com o tema morte perpassa todo esse processo, uma vez que a família se vê diante de uma situação inesperada e tem que lidar com o imponderável da finitude humana. Daí a importância do preparo técnico, ético e emocional da equipe de saúde que cuida do potencial doador, bem como da equipe responsável pela captação e abordagem à família. É essencial compreender e respeitar as condições emocionais em que a família se encontrar antes de apresentar a possibilidade da doação de órgãos.

Descritores: Morte Encefálica; Família; Doação de Órgão.

Instituições:

Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (Curso de Especialização em Psicologia da Saúde)

Correspondência:

Cláudia Medrado Martins

Endereço: Rua Conde de Bonfim, 120/sl. 716, Tijuca, Rio de Janeiro – RJ –CEP 20520-053 Tel: 21-2294-5982

E-mail: clamedmar@gmail.com

Recebido em: 11.11.2009 **Aceito em:** 06.01.2010

INTRODUÇÃO

A família está na centralidade do processo de doação pós mortem; assim, faz-se necessário refletir sobre alguns pontos dolorosos nesse processo de antecipação de perdas futuras, de ameaça com o surgimento da doença aguda e a notícia da morte da pessoa querida, seguido do pedido de doação de órgãos e tecidos para fins de transplante.

A doação de órgãos é um tema de grande relevância, uma vez que cresce a necessidade de órgãos para transplante e o número de doações não atende a demanda, levando à morte muitos dos que aguardam na fila de espera. Por força da lei, qualquer doação de órgãos dependerá do consentimento familiar, trazendo para o centro desse processo a família, que é solicitada a se posicionar no exato momento em que se encontra em choque e em sofrimento diante da perda. Toda essa circunstância pode levar a uma dificuldade para refletir com clareza sobre o diagnóstico de morte encefálica, apontando para aspectos emocionais que envolvem a situação da perda.

MÉTODO

Na presente revisão da literatura, recorreu-se às bases de dados MedLine e Scielo e à análise de livros e dissertações encontrados nas referências bibliográficas de fontes indexadas. Combinaram-se os descritores morte encefálica, família e doação de órgãos e tecidos. O período consultado compreendeu 1997 – 2009, e foi localizado inicialmente um total de 372 referências. Na base de dados Scielo, foram encontradas 34 referências, sendo a primeira referência datada de 1998. Desses artigos, foram excluídos aqueles escritos em outras línguas que não a portuguesa e artigos não disponíveis em texto completo para download na Internet. O objetivo deste estudo é aprofundar o conhecimento do processo de doação de órgãos e discutir o papel da família neste contexto.

O artigo foi subdividido em 3 temas, que serão abordados a seguir: 'morte encefálica e família'; 'o processo de doação de órgãos e tecidos' e 'a entrevista familiar'.

Morte encefálica e família

A morte repentina, como conseqüência de agravos cerebrais severos e agudos, é precursora da doação de múltiplos órgãos, sendo a morte encefálica - que compreende a morte do cérebro, incluindo tronco cerebral - condição primordial para que aconteça a doação. É fundamental que os órgãos sejam aproveitados para doação enquanto ainda há circulação sangüínea irrigando-os, isto é, antes que o coração deixe de bater e os aparelhos não possam mais manter a respiração do paciente.¹⁻⁴

Entretanto, o tema não pode ser apreciado apenas pelo prisma da lei, já que na cultura brasileira, a morte é vista com resistência e, no que tange à morte encefálica, ela é agressiva, imprevista, traz angústia e desolação. As famílias, ao receberem tal diagnóstico, vivenciam uma experiência de choque, desespero e negação, e se mostram muitas vezes incapazes de compreender e aceitar essa realidade, podendo, inclusive, questionar a veracidade dos exames.5

A dificuldade de compreensão do conceito de morte encefálica dificulta a tomada de decisão quanto à doação de órgãos, pois autorizar a doação é uma situação difícil e complexa. Presenciar aquele que lhe é tão caro com todo suporte terapêutico que mantém o organismo funcionando e autorizar a doação nessa condição desperta a sensação de estar autorizando a morte do ente querido. 6

A morte encefálica, em sua maioria, é decorrente de acidente vascular encefálico ou de causas externas, tais como violência urbana, acidentes automobilísticos, atropelamentos e quedas. Esse cenário revela potenciais doadores internados nos Centros de Terapia Intensiva. Em uma pesquisa realizada com 10 famílias sobre as repercussões emocionais da morte encefálica, COSMO e KITAJIMA (2008) apresentam como causas dessa evolução, as seguintes doenças: 50% AVC, 25% traumatismo crânio encefálico, 12,5% pós-operatório ressecção aneurisma* e 12,5% síndrome da imunodeficiência adquirida.⁵

Nesses casos, as internações dão-se de forma inesperada, envolvendo diversos aspectos. A pessoa apresentava-se bem saudável antes do acidente ou do mal súbito e a ocorrência do evento de forma tão repentina é motivo de choque para a família. Quando esta recebe o diagnóstico de morte encefálica de um parente que se encontrava saudável, precisa lidar não apenas com a perda repentina, mas também com o processo que se abre quando lhe é pedida a doação de órgãos e tecidos para transplante.⁷

Nesse processo de vida/morte iminente, a família pode fazer uso do mecanismo de defesa de negação, reação típica expressa quando

se toma conhecimento de que uma doença é fatal ou ameaça a vida de uma pessoa importante. A dificuldade da família em aceitar a condição de morte alimenta a esperança na recuperação. Assim, o familiar que crê na reversão do quadro clínico do paciente nega-se a conversar sobre a doação de órgãos, pois falar sobre o assunto é adicionar mais dor e sofrimento a quem está sofrendo com a situação de perda.⁸

É nesse momento que a equipe de captação de órgãos, após avaliar o potencial doador, aborda a família. O cenário dessa abordagem é o CTI ou uma unidade que disponha de equipamento de ventilação mecânica. Segundo MATTA (2006), surge "(...) o primeiro – e talvez mais fundamental – obstáculo que a equipe encontra: o entendimento, por parte da família, da morte encefálica". E prossegue:

"A concepção de morte presente em nossa cultura é a parada cardiorespiratória. É muito dificil a compreensão de que a morte do encéfalo determina a falência de todos os sistemas vitais e que naquele corpo não existe mais vida. Este fato, aliado à mobilização de mecanismos de defesa, como a negação e a racionalização, torna o momento da abordagem da familia o mais difícil e delicado de todo o processo de captação e transplante" (p. 374).9

A morte encefálica encontra resistência não apenas na população em geral, mas também entre profissionais de saúde que assistem o potencial doador, representando um obstáculo na aceitação da doação de órgãos por parte das famílias.^{7,10} Esse aspecto deve ser considerado no momento de abrir o processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes.

Neste contexto, a equipe de saúde e a família têm responsabilidades importantes no processo de doação de órgãos. Não se trata de uma determinação somente técnica: é um ato normativo, momento desencadeador de conflitos e decisões que põem em jogo a dinâmica familiar. Ao mesmo tempo em que a família perde uma pessoa querida, precisa decidir ou não pela doação de órgãos.⁹

O processo de doação de órgãos e tecidos

O cuidado com a família é importante, pois suas ansiedades e fantasias podem reverter-se em desconfiança em relação à equipe de saúde. Uma doença traz consigo potencial ameaça à continuidade da existência, e assim, carrega a presença da morte. Esse momento de tomada de decisão (consentir ou não a doação de órgão e tecidos daquele que acaba de falecer) traz a revelação da precariedade, transitoriedade e dos limites da existência.¹¹

A família emerge como elemento central no processo de doação de órgãos e tecidos. De um ângulo, é percebida como principal obstáculo à efetivação dos transplantes, e, de outro, é sentida como vítima em todo o processo, adicionando-se à dor da perda brusca e traumática, o grande desgaste que representa a decisão de doar.¹²

A abordagem para solicitar a doação deve ser realizada quando os familiares oferecem condições emocionais e estão devidamente esclarecidos para decidir de forma consciente e com autonomia. Deve-se esclarecer as etapas da doação, os órgãos que são possíveis de serem doados e que a decisão pode ser revogada a qualquer tempo, mesmo depois de ter sido assinado o termo de consentimento. Explicar também alguns pontos como a mutilação e desfiguração do corpo, ausência de custo para a familia e os procedimentos referentes ao Instituto de Medicina Legal (IML), quando necessário, e atrasos no funeral.¹³

A entrevista familiar

A entrevista familiar é uma das etapas de maior complexidade em todo o processo, envolvendo aspectos éticos, legais e emocionais. A entrevista requer preparo por parte do profissional para elucidar dúvidas, compartilhar sentimentos e viabilizar o processo de doação.¹⁴

O pedido de doação vem junto com a comunicação da morte encefálica do familiar. Os parentes querem ter certeza do diagnóstico de morte, querem expressar suas dúvidas a respeito do que é a morte encefálica, de confiar ou não no diagnóstico, como funcionam os aparelhos, o que acontece após a doação ou quando não há doação. ¹² Surgem suposições referentes ao ato de desligar os aparelhos e a quem cabe tal responsabilidade.

A família precisa de tempo para manejar a dor pela perda sofrida, e a equipe de saúde, sem interferir nesses sentimentos, precisa ser sensível às solicitações e estar atenta ao processo de perda pelo qual a família está passando.¹⁵

Para prosseguir no processo, deve-se solicitar à família consentimento para remoção dos órgãos e tecidos, pois cabe a ela exclusivamente esse papel importante perante a legislação brasileira.

Surgem na cena diferentes sentimentos como desespero, tristeza profunda, revolta, choro compulsivo, crença que haverá reversão da situação e até mesmo aceitação da perda. Além disso, cada individuo/família se ampara em princípios, valores, crenças diversas que lhe são próprias e que influenciarão na decisão. 16

Vários fatores podem motivar ou não as famílias a doar os órgãos de seus entes queridos, tais como:¹³

- Barreiras religiosas e culturais, pois são responsáveis por uma parcela das recusas em doar, a despeito de não haver objeções aos transplantes por parte da maioria das religiões;
- Desconhecimento dos desejos do familiar em morte encefálica sobre doação de órgãos;
- Questões emocionais que envolvem o momento da perda podem dificultar a reflexão clara, podendo levar a família a sentir-se sobrecarregada;
- Grau de satisfação com o atendimento hospitalar e com a relação estabelecida previamente com a equipe de saúde;
- Impressão do primeiro contato com os membros da Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos (CIHDOTT), o momento em que a abordagem ocorre e os tópicos levantados durante a proposta de doação.

Este estudo aponta para o desempenho da instituição de saúde como fator que pode influenciar positiva ou negativamente o processo de doação de órgãos e tecidos. A instituição é depositária do bem valioso, e é a responsável pelo cuidado e por sua destinação. Assim, preconiza a importância do contato com os familiares durante o processo e após a retirada dos órgãos. 16

Fatores culturais e religiosos são também relevantes nos momentos finais da vida humana. Um estudo ¹² sobre a percepção de famílias ao consentirem doar os órgãos do familiar que acaba de falecer aponta que:

 A doação pode ser uma escolha consciente, expressando a vontade da família. Geralmente, está associada a experiências positivas de doação por corresponder a um desejo genuíno da família em doar.

- A doação pode ser apenas como concordância, sem reflexão. Esta atitude associa-se a experiências familiares traumáticas de doação, avaliada pelos familiares como uma experiência negativa.
- Para as famílias da pesquisa, a doação de órgãos altera profundamente os hábitos e os rituais religiosos que celebram a despedida do ente querido.
- Para alguns familiares, depois de decorrido considerável período de tempo, ainda apresentavam conflitos na dinâmica familiar e relato de dificuldades de dormir por estarem preocupados com a possibilidade de terem causado algum dano ao doador, por não terem certeza da morte do doador; e vivências de conflitos entre alguns membros da família sobre a decisão de doar, gerando revolta e animosidade.

Os achados desse estudo chamam atenção para rituais, crenças e necessidades da família, que envolvem um tempo com aquele que acaba de falecer, um tempo de despedida, um tempo para os rituais religiosos e um espaço que propiciará aos familiares a via de aceitação emocional e social da perda da pessoa querida. Os avanços tecnológicos se apresentam interferindo nos hábitos culturais e religiosos presentes e importantes nas famílias.¹³

A doação de órgãos do familiar, mesmo quando o paciente tenha manifestado em vida seu desejo, deixa marcas. Tomar a decisão de autorizar a retirada de órgãos de outra pessoa que não pode mais decidir, remete a assumir a responsabilidade de um ato lesivo ao bem daquela pessoa (o próprio corpo), sem ter certeza de qual seria sua vontade naquela situação. 16

DISCUSSÃO

A família exerce papel preponderante no processo de doação de órgãos e tecidos. A continência, apoio emocional, acolhimento e respaldo oferecidos pela equipe de saúde podem ser determinantes nesse processo, uma vez que durante a internação, a família é atingida por uma "desorganização de seu cotidiano", tendo em vista que a dinâmica familiar se caracteriza pela participação de todos os seus membros, cada um ocupando um lugar social e um lugar emocional. A ruptura em decorrência da hospitalização, por si só, afeta a engrenagem dessa dinâmica, conflitos podem ser ativados ou reavivados da mesma forma como certos vínculos são intensificados.^{11,16}

Os familiares dos potenciais doadores relacionam um conjunto amplo de fatores que permeiam as situações entre apoiar ou não o processo de doação, tais como: crença religiosa; espera de um milagre; entendimento ou não do diagnóstico de morte encefálica e crença na reversibilidade do quadro clínico; a inadequação da informação e ausência de confirmação da morte encefálica; desconfiança na assistência; inadequação no processo de doação; desejo do falecido, expresso em vida, de ser ou não doador e medo da perda da pessoa querida. O não doar, por vezes, pode estar ligado ao desejo de preservar o falecido de mais traumas, no sentido de que a retirada de órgãos é vivenciada, algumas vezes, como prolongamento do sofrimento.^{13,16}

Inúmeras são as emoções que podem ser elencadas nesse processo, mas o importante é respeitar as diferentes formas que as famílias possuem de superar situações e não há um modelo preestabelecido que represente a melhor forma de proceder. Por um ângulo, diversas vezes a idéia de unidade de família e identidade familiar se apresenta

fortemente marcada por um sistema de trocas baseado no valor da família. Já por outro ângulo, nas unidades familiares urbanas contemporâneas, essa identidade já não é tão clara e expõe-se dispersa e conflituosa, principalmente quando ocorre a emergência de uma demanda complexa e completamente desconhecida para a maioria das famílias quanto a doação de órgãos.¹⁷

O ser humano sabe que é finito e tenta desesperadamente negar essa idéia, embora não faça mais que confirmá-la nas intermináveis tentativas de planejamento de sua vida. Não pensar, não conversar sobre a morte pode ser um mecanismo para diminuir o sofrimento. Mas, apesar das tentativas da sociedade em negar o morrer, todos vão vivenciá-la, direta ou indiretamente. A mobilização de mecanismos de defesa como negação e racionalização torna o momento da abordagem da família um dos mais difíceis de todo o processo de captação e transplante. Qualquer tipo de pressão ou precipitação sobre a tomada de decisão do familiar pode levar a desperdiçar todo um trabalho de esclarecimento e acolhimento oferecido pela CIHDOTT; contudo, a demora na decisão por parte da família pode comprometer a viabilidade dos órgãos para transplante. 9

CONCLUSÃO

A família é um grupo social que deve ser respeitada em seu sofrimento. A equipe de saúde, ao convidar os membros da família a refletir sobre a doação de órgãos, deve acolhê-la com informações, transparência, dignidade e respeitar a decisão que cada família tomar.

Diante da situação de morte encefálica, os familiares se deparam com o questionamento sobre a possibilidade de autorizar ou não a doação de órgãos. É nesse momento que se projeta uma realidade na qual atuam os mecanismos de defesa, crenças religiosas e a bagagem da história cada um.

É importante destacar que os familiares devem sempre receber apoio e ser acompanhados durante todo o processo até a entrega do corpo à família, independente da concordância ou da não na doação de órgãos.

Sendo assim, o serviço de psicologia pode ajudar nesse processo de abordagem da família pela equipe de saúde, facilitando o manejo de possíveis dificuldades e mecanismos suscitados pela perda inesperada.

ABSTRACT

Since there is an increasing need for organ transplantation and the amount of donors does not meet the demand, this leads to death many of those who are waiting for an organ. **Purpose:** "To deepen the knowledge on the organ and tissue donation process, and to discuss the family's role and responsibility whether to consent or not. **Methods:** To make a review of the literature on the MedLine and Scielo databases. Books and articles listed as bibliographical references and resources in the indexed literature were analyzed. The words death brain, family and organ and tissue donation were matched. **Discussion:** To approach family members to request organ donation is the starting point to the donation process, that when the patient is deemed to be in brain death is often concluded with the family's decision whether to consent or not. The spreading of information is a predominant factor that leads to low levels of organ donation. However, there are psychological and social factors that deserve special attention, as they are critical to the development of strategies to encourage the effective organ donation in our society. To express the wish to donate or not while one is still alive eases the family's burden to make such a decision. **Conclusion:** Dealing with the issue of death through the entire process is a very hard situation, since the family is facing an unexpected death and it has to deal with the imponderable human finitude. This is the major reason for the importance of the technical, ethical and emotional ability of the health team taking care of potential donors together with those professionals responsible for seeking out and approaching the family is. It is essential to understand and respect several issues the family has to face, in order to successfully present the possibility to the organ donation.

Keywords: Brain Death, Family; Organ Donation

REFERÊNCIAS

- Ministério da saúde Sistema Nacional de Transplantes. Governo Federal. [homepage na Internet]. Brasília; 2008 [acesso em: 2008 set. 06]. Disponível em: http://portal. saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id area=1004.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) [homepage na Internet].
 São Paulo; 2008. [acesso em 2008 set. 05]. Disponível em: http://www.abto.org.br/profissionais/profissionais.asp/.
- 3. Lamb D. Transplante de órgãos e ética. São Paulo: Sobravime/Editora Hucitec; 2000.
- Lei 9.434. 04 fev. de 1997 Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano, para fins de transplante, tratamento e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, Seção 1, p.2192. (05 fev,1997).
- Cosmo M, Kitajima KB. À espera de um milagre: a família diante da morte encefálica.
 In: XIII Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva-Adulto-Pediátrico-Neonatal,
 2008, Salvador. RBTI Suplemento 2008. São Paulo: AMIB, 2008. p. 78.

- Moraes MW de, Gallani MCBJ, Meneghin P. Crenças que influenciam adolescentes na doação de órgãos. Rev. esc. enferm. USP [periódico na Internet]. 2006 Dez [acesso 2009 Abr 27]; 40(4): 484-492. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo. php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342006000400006&lng=pt. doi: 10.1590/ S0080-62342006000400006.
- Moraes EL de, Massarollo MCKB. A recusa familiar para a doação de órgãos e tecidos para transplante. Rev Latino-Am Enfermagem. [periódico na Internet].
 2008 Jun [acesso em 2009 Mar 20]; 16(3):458-64. Disponível em: http://www. scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692008000300020&lng=pt. doi: 10.1590/S0104-11692008000300020.
- Ismael SMC. A família do paciente em UTI. In: Mello Filho J, Burd M. Doença e família. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2004. p. 251-57.
- Matta GC. Família, práticas institucionais e transplantes de órgãos. In: Mello Filho J, Burd M. Doença e família. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2004. p. 365-76.

- Bitencourt AGV, Neves FBCS, Durães L, Nascimento DT, Neves NMBC, Torreão LA et al. Avaliação do conhecimento de estudantes de medicina sobre morte encefálica. Rev. bras. ter. intensiva [periódico na Internet]. 2007 Jun [acesso 2009 Abr 28]; 19(2): 144-150. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000200002&lng=pt. doi: 10.1590/S0103-507X2007000200002.
- Bousso RS. O processo de decisão familiar na doação de órgãos do filho: uma teoria substantiva. Texto contexto - enferm. [periódico na Internet]. 2008 Mar [acesso 2009 Abr 26]; 17(1): 45-54. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo. php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000100005&Ing=en. doi: 10.1590/ S0104-07072008000100005.
- Sadala MLA. A experiência de doar na visão de familiares de doadores. J Bras Nefrolog. [periódico na Internet]. 2001 Mar [acesso em 2008 Nov 25]; 23(3):143-51. Disponível em: http://www.jbn.org.br/23-3/v23e3p143.pdf.
- Rech TH, Rodrigues FEM. Entrevista familiar e consentimento. Rev bras ter. intensiva. [periódico na Internet]. 2007 Mar [acesso em 2008 Mar 18]; 19(1): 85-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000100011&lng=pt. doi: 10.1590/S0103-507X2007000100011.

- Guarino AJ. Stress e captação de órgãos: uma realidade vivenciada pelos enfermeiros [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2005.
- Santos MJ dos, Massarollo MCKB. Processo de doação de órgãos: percepção de familiares de doadores cadáveres. Rev Latino-Am Enfermagem. [periódico na Internet]. 2005 Jun [acesso em 2008 Out 20]; 13(3): 382-7. Disponível em: http://www. scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692005000300013&Ing=pt. doi: 10.1590/S0104-11692005000300013.
- Roza BA, Ferraz Neto B-H,Thomé T, Schirmer J. Doação de órgãos e tecidos no Brasil: podemos evoluir? O Mundo da Saúde São Paulo [periódico na Internet]. 2009 Jan [acesso em Jun 2009; 33(1):43-48. Disponível em: http://www.saocamilo-sp.br/ pdf/mundo saude/66/43a48.pdf
- Kaufmann ML. Um conflito onde doar não significa ganhar. Rev. bras. ter. intensiva [periódico na Internet]. 2001 Abr [acesso 2008 Mar 18]; 13(2): 71-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000300005&lng=pt. doi: 10.1590/S0103-507X2006000300005.
- Costa JF. O risco de cada um e outros ensaios de psicanálise e cultura. Rio de Janeiro:
 Garamond 2007

A PERCEPÇÃO DO PROFISSIONAL DE ENFERMAGEM AO CUIDAR DE CRIANÇAS SUBMETIDAS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS - ESTUDO FENOMENOLÓGICO.

Nursing professionals' perception upon the caretaking of children submitted to bone marrow transplantation – A Phenomenological Study.

Ingrid Meireles Gomes¹, Alzira Maria Stelmatchuk², Leomar Albini², Eloise Cristina Magajevski Sanches³, Liza Regina da Veiga Bueno³.

RESUMO

Procedimentos de alta complexidade como o transplante de medula óssea, geram sentimentos de incerteza, medo, aflição principalmente quando relacionados à pediatria, que é um tema que preocupa e ao mesmo tempo encanta. **Objetivo:** compreender como profissionais de enfermagem se percebem ao prestar assistência a crianças submetidas a transplante de medula óssea. **Método:** análise de discurso com abordagem fenomenológica. **Resultados:** apontaram para dois temas principais relacionados ao cuidado de enfermagem à criança submetida a transplante de células-tronco hematopoéticas: a exigência de constante enfrentamento de desafios e dificuldades, refletido na necessidade de educação permanente, e o envolvimento emocional, espiritualidade, a condição de maternidade e a família como influências presentes. **Conclusão:** falta de preparo do profissional em lidar com peculiaridades da pediatria embutidas no processo de transplante e o esmero dos profissionais nesse tipo de serviço.

Descritores: Criança Hospitalizada; Transplante de Medula Óssea; Enfermagem; Carga de Trabalho.

Instituições:

- ¹ Núcleo de Estudos, Pesquisa e Extensão em Cuidado Humano de Enfermagem. Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
- ² Coordenação de Enfermagem do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
- ³ Departamento de Enfermagem da Prefeitura Municipal de Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência:

Ingrid Meireles Gomes

Rua Padre Camargo, 280 - 8º andar. Alto da Glória. Curitiba - Paraná. CEP: 80060-240. Telefone: (41) 3360-7261

E-mail: inguide@gmail.com

Recebido em: 28.12.2009 Aceito em: 15.01.2010

INTRODUÇÃO

A criança ao nascer se depara com um determinado ambiente sociocultural com características específicas, que será a partir de então seu mundo. Espera-se um desenvolvimento saudável, marcado pelas peculiaridades de cada fase natural de desenvolvimento da vida. Entretanto, em determinadas ocasiões, não se tem um percurso tão natural do desenvolvimento, como ocorre em situações de adoecimento e hospitalização da criança. A modificação do estado usual de saúde e da rotina ambiental em crianças é mais acentuada, porque elas possuem um número limitado de mecanismos de enfrentamento para resolver seus estressores.

O evento de internamento para tratamento de doenças graves é marcado pelo aumento do estresse, principalmente ante a possibilidade da perda ou de sequelas irreversíveis, como no caso da necessidade do transplante de células-tronco hematopoéticas. Para a criança, esse evento representa o rompimento de suas atividades cotidianas, com limitações quanto à socialização, hábitos preexistentes, habilidades e ao brincar.¹

Assim como para as famílias e para a própria criança a hospitalização é uma situação de estresse e angústia, também o é para a equipe de enfermagem, especialmente se essa equipe não tem preparo adequado, não recebeu treinamento específico para o atendimento de crianças e familiares e não entende a diferença existente no cuidado às crianças e aos adultos.

Há marcas históricas da construção do significado de cuidar de crianças, tanto na Medicina, como a edificação do primeiro hospital infantil em 1802 e as realizações do médico Abraham Jacobi, considerado o pai da Pediatria,² quanto na enfermagem, já com Florence Nightingale, que lançou os fundamentos da enfermagem pediátrica.³ Assim, passou-se a perceber a responsabilidade dos profissionais de enfermagem, que ao assumir os cuidados a uma criança, responsabilizam-se também pelos pais ou acompanhante dela e as implicações que isso pode trazer; precisam ensinar, orientar, supervisionar, auxiliar, apoiar, e certificar-se de que tudo transcorra da melhor forma possível.

Em se tratando de procedimentos de alta complexidade, como é o caso do transplante de células tronco hematopoéticas, todas essas questões relacionadas a pacientes, famílias e equipe estão bastante presentes. No caso de crianças submetidas a tal situação, a importância desse fato é ainda muito maior. A equipe de enfermagem é parte significativa do processo, e, talvez, a maior responsável pelo sucesso do transplante. O transplante de células-tronco hematopoéticas representa uma área em que o conhecimento clínico encontra-se em expansão nos últimos 20 anos, devido à sua eficácia em salvar vidas, 4 o que gera grande preocupação com o atendimento de todas as necessidades para a pronta recuperação do paciente.

Assim sendo, na hospitalização de uma criança faz-se necessário que os profissionais de enfermagem preocupem-se com a observação detalhada dessa criança atentando para suas manifestações emocionais e procurem estabelecer uma relação de confiança com ela, por meio de um planejamento adequado para cada caso, visando a adaptação e ajuste da criança ao novo ambiente. Isso porque, ao estabelecer uma relação de confiança com o paciente e com a família, os profissionais de enfermagem viabilizam avanços no tratamento, na resposta terapêutica e até mesmo no tempo de internação.

Nem sempre os profissionais de enfermagem estão preparados para lidar com situações de risco; muito de sua própria personalidade, suas crenças, sua maneira de ser, pensar e agir aflora diante de questões nem sempre muito claras, como por exemplo, crianças recém-nascidas e a fragilidade atribuída a elas, quando estão no limite entre a vida e a morte, sem nem mesmo terem começado a viver de fato. Tudo isso é causa constante de grande frustração e desconsolo para a equipe.

Diante de questões tão delicadas à natureza humana, não se deve esquecer que aqueles que cuidam, devem também estar sujeitos ao cuidado, visto que se relacionam com vinculação de seu lado pessoal, seja um cuidador profissional ou não, gerando desgaste do seu *self.*⁵

Nos cuidados especificamente relacionados com crianças submetidas a transplante de células tronco hematopoéticas, os profissionais de enfermagem estão muito mais vulneráveis a situações de estresse, porque o tempo de internação é bastante longo, devido ao tratamento com altas doses de quimioterapia, uso de antibióticos e risco de complicações, porque os pais e/ou acompanhantes demandam tempo maior para se adequarem à nova situação e conseguirem colaborar; além de nem sempre existir um prognóstico favorável, pois as complicações decorrentes do procedimento podem ser bastante graves e levar a criança a óbito.

Essa relação profissional X paciente/família, mais significativamente quando se trata de crianças, destaca-se em serviços de alta complexidade, como o de transplante de medula óssea ou de células tronco hematopoéticas. Dessa forma, este estudo teve como objetivo compreender como os profissionais de enfermagem percebem o prestar assistência a crianças submetidas a transplante de células tronco hematopoéticas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo original, realizado em um hospital público de ensino, de grande porte, centro de referência para diversas especialidades, destacando-se o serviço de transplante de células tronco hematopoéticas, designado no hospital em estudo como Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO), composto por 16 leitos de internação, destinado a crianças e adultos indistintamente. Pioneiro na América Latina, já realizou mais de 1500 transplantes desde 1979; atualmente, encontra-se entre os principais centros mundiais capazes de realizar esse tipo de procedimento.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição CEP/HC, sob o protocolo no 1045.083/2005-06, CAAE 0076.0.208.000-05, considerando-se o previsto na resolução no 196/96 do Conselho Nacional de Saúde⁶ sobre pesquisa envolvendo seres humanos.⁶ As entrevistas aconteceram após leitura, aprovação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo respeitado o anonimato e o direito de desistência sem ônus pessoal.

Foram incluídos no referido estudo, por opção dos pesquisadores, os profissionais da equipe de enfermagem que atuam no STMO e prestam assistência direta e integral ao paciente, vivenciando o cuidado diário; sejam eles técnicos de enfermagem ou enfermeiros nos turnos da manhã, tarde e noite, independente de sexo ou raça. Os dados foram coletados até sua saturação, o que compreendeu um total de oito profissionais.

As entrevistas foram gravadas e posteriormente transcritas; a seguir, ocorreu sua devolução, para que os profissionais analisassem suas falas e fizessem as devidas modificações, caso achassem necessário; sendo que, apenas um dos entrevistados alterou o conteúdo de sua entrevista.

A análise dos discursos foi realizada segundo a trajetória fenomenológica proposta por Martins e Bicudo, que consiste de três momentos: descrição, redução e compreensão fenomenológica.

A descrição compreende o registro da comunicação do sujeito, na forma mais pura de captar sua essência. É preciso identificar o fenômeno que está sendo descrito, sem que se imponha algo sobre ele e sem concluir nada sobre ele apressadamente. É preciso ver o dado de maneira aberta e desvelar os significados da experiência vivida. A redução deve ser livre de pré-conceitos e pré-supostos pessoais ou de qualquer teoria que pretenda explicar o fenômeno. A compreensão busca desvelar o significado do que é essencial tanto na descrição quanto na redução para que, por meio das unidades de significado, chegue-se à consciência do fenômeno, por meio da experiência vivida.

RESULTADOS

A partir dos dados obtidos e seguindo o caminho metodológico supracitado, emergiram dois temas relacionados ao cuidado de enfermagem à criança submetida à transplante de células tronco hematopoéticas: "a exigência de constante enfrentamento de desafios e dificuldades, refletido na necessidade de educação permanente"; e "o envolvimento emocional, a espiritualidade, a condição de maternidade e a família como influências presentes".

A exigência de constante enfrentamento de desafios e dificuldades, refletido na necessidade de educação permanente.

Dentre os aspectos identificados nesse primeiro tema, o que mais se destaca no discurso dos profissionais e o sentimento de despreparo para atuar na situação específica de uma criança transplantada.

- "(...) atividade bastante difícil; foi uma coisa imposta pra gente, não tivemos muita escolha..., pra mim é um desafio, em primeiro lugar..."(II)
- "(...) eu não me sinto capacitada pra isso porque eu não fui treinada pra cuidar de criança." (I)

Há dificuldade pela falta de preparo técnico, falta de conhecimento científico, receio de envolver-se e sofrer demasiadamente com o que não pode ser evitado. Há também dificuldades frente à comunicação com crianças que, em geral, não entendem o motivo de sua internação prolongada, as limitações impostas pelo tratamento, necessidade de medicações tão variadas e procedimentos por vezes bastante dolorosos.

Além disso, a presença dos pais e/ou acompanhantes ininterruptamente parece, muitas vezes, causar certo desconforto aos profissionais, que também manifestam dificuldade em interagir e incentivar a participação da família no cuidado diário prestado à criança.

A consciência e o desejo de aperfeiçoamento estão muito presentes nos profissionais que fazem parte da equipe de enfermagem do Serviço:

- "(...) o transplante pra eles representa geralmente uma vida nova... o envolvimento da gente nisso é importante..." (I)
- "(...) eu preciso estudar mais, preciso me aperfeiçoar, preciso estudar mais pra poder cuidar melhor dessas crianças..." (II)

Os próprios profissionais reclamam a necessidade de apoio e orientação, a fim de melhorar suas habilidades técnicas e alcançar equilíbrio emocional, como pode ser constatado nas seguintes declarações:

- "(...) a educação continuada dentro do setor poderia se voltar mais pra esse lado, frisar um pouco mais a questão da pediatria..." (IV)
- "(...) deveríamos ter um preparo psicológico pra estar abordando essa criança, trabalhar com essa criança (...) uma educação continuada também já resolveria, parcialmente, o problema..." (VIII)

A partir de um programa que conheça, avalie periodicamente e respeite os profissionais, será possível identificar habilidades e potencialidades de cada indivíduo e, talvez, com isso, alcançar um nível de excelência na assistência prestada aos pacientes. Algumas afirmações dos entrevistados pontuam sobre essa questão:

- "(...) acho que o profissional aqui deveria ter a opção com quem ele quer trabalhar. Se você quer trabalhar com criança, então vai trabalhar com criança. Você não quer, então não trabalhe, porque você não vai trabalhar bem, e a criança sente isso. O adulto também sente..." (VI)
- "(...) uma educação continuada (...) vai melhorar a questão prática do teu dia-a-dia, da tua prática; desde conversar com os pais, com a criança, com qualquer paciente. Você iria ter mais vivência, pra poder atender esses pacientes. Melhoraria a qualidade do serviço..." (VIII)

O envolvimento emocional, a espiritualidade, a condição de maternidade e família como influências presentes.

O discurso dos entrevistados remete à necessidade de envolvimento, por tratar-se de crianças, o que faz com que os profissionais andem no limiar entre envolvimento profissional e pessoal:

- "(...) você tem que aceitar aquela criança como parte do seu trabalho e que o seu cuidado é importante pra ela..." (II)
- "(...) eu sempre penso: essa criança podia ser minha, essa criança podia ser um primo, um sobrinho. Sempre me coloco no lugar da família da criança..." (IV)

O cuidado está, muitas vezes, vinculado ao lado afetivo. A expressão dos sentimentos, a compreensão e preocupação com o outro, particularmente no caso de crianças, acabam por criar laços. As entrevistas a seguir mostram as manifestações de afetividade e envolvimento emocional que ocorrem no atendimento:

- "(...) uma criança lembrar de você, querer que você cuide dela, tudo isso é muito gratificante..."(V)
- "(...) eu fico feliz quando alguém sai daqui bem e você vê as crianças grandes, crescendo, saber que você fez parte do processo de recuperação, que você colaborou com aquela criança; eu fico satisfeito de saber que participei, contribuí de alguma forma..." (VIII)

Contudo, esse envolvimento não representa ao profissional apenas uma atitude solidária e humanizada; em muitos momentos, gera sofrimento psíquico e um sentimento de renúncia de seus sentimentos pelo da criança:

- "(...) tem alguns pacientes que eu me apego demais, mesmo não querendo, e eu acabo sofrendo muito..." (VI)
- "(...) eu choro, muitas vezes. Eu sofro junto..." (VII)
- "(...) eu acho que o maior objetivo é fazer eles ficarem sem dor, ficarem bem..." (VI)

Outros profissionais, para evitar esse sofrimento, criam barreiras de defesa, tentam não se envolver, ou dizem "deletar", esquecer coisas acontecidas no ambiente de trabalho para não sofrer. Alguns fragmentos dos discursos atestam isso:

- "(...) eu tento não me envolver muito. Eu não me envolvo. Eu faço assim minha parte. Eu trato a criança com carinho e tudo, mas tento não me envolver demais, eu acho que até pra não sofrer..." (IV)
- "(...) eu esqueço porque eu tenho esse..., eu acabo bloqueando as pessoas. Acho que isso é uma forma de proteção minha..." (VII)

Embora alguns profissionais recorram a técnicas de defesa frente ao sofrimento imposto pelo serviço, a busca pela cura, a decepção frente à falta de êxito nessa busca que às vezes acontece, acabam por deprimir, especialmente nas pessoas mais próximas à criança, como pode ser percebido na fala dos entrevistados:

- "(...) quando acontece isso, parece que fica um pedacinho, parece que um pedacinho da gente morre junto..." (VI)
- "(...) ela morreu com dor, morreu segurando minha mão e pedindo pra tirar a dor dela (...) E, então, quando tu não consegue, quando eu não consigo, realmente isso me afeta bastante..." (VI)

O cuidado realizado por esses profissionais, contudo, supera o sofrimento, mesmo que, às vezes para isso, os profissionais relatem apegarem-se a crenças religiosas:

- "(...) uma coisa, primeira coisa, eu acredito em Deus (...), eu faço minhas orações, eu sempre peço por esses pacientes que estão aqui..." (VI)
- "(...) acho que é uma coisa de Deus. Essa fé, acreditar em Deus, ver que Deus tem um papel pra gente aqui dentro... eu acho que isso fortalece muito a gente..." (VII)

A fé, para a equipe que presta assistência a crianças gravemente doentes, pode ser a força que a impulsiona e que garante energia para prosseguir em sua tarefa de conciliar competência técnica à humanização no atendimento. Alguns entrevistados evidenciaram tal constatação:

- "(...) dependendo do caso, às vezes eu acordo de noite pensando. Quando isso acontece, geralmente eu faço uma oração, pra eu conseguir também ficar bem..." (VI)
- "(...) eu gosto de trabalhar no transplante. Eu me sinto bem aqui. Fico triste, às vezes (...) eu acho que Deus colocou uma vocação pra gente. (...) isso me dá muita força, dá coragem de voltar ao trabalho, de começar, de lutar..." (VII)

Ações simples, como conversar, realizar escuta ativa, mostrarse receptivo frente às necessidade de cuidado com a criança podem diminuir a ansiedade e o medo de crianças e acompanhantes.¹⁴ Algumas dessas afirmações aparecem de forma marcante nas entrevistas:

- "(...) mas tem a questão emocional e, principalmente, o envolvimento da família. Às vezes, a família é necessária pra criança, importante, só que dificulta pra gente..." (I)
- "(...) tem pais que ajudam, mas tem pais que atrapalham, no sentido de muita ansiedade, às vezes até interferindo no nosso serviço..." (IV)

Outra questão abordada é a relação com o sofrimento dos familiares, em particular o da mãe. Muitas vezes, a despeito de todo seu empenho, a mãe presencia o sofrimento de seu filho e, evidentemente, sofre junto sem ter muito que fazer. A mãe enfrenta tudo para cumprir o que define como sendo seu dever de mãe. O fato de estar acompanhando o filho doente, hospitalizado, desperta uma vastidão de eventos que promovem medo, angústia e insegurança. Esses sentimentos são reais e constantes e aumentam proporcionalmente na medida em que aumenta o tempo de internação, a observação e constatação do que acontece com outras crianças, especialmente o agravamento das condições de saúde ou óbito.

DISCUSSÕES

A equipe de enfermagem precisa estar preparada para receber crianças que precisam ser submetidas a transplante de medula óssea e suas famílias, com segurança, habilidades técnicas e preocupação com a humanização da assistência hospitalar. O desafio para os profissionais está justamente no novo, no que é diferente, na adaptação que se faz necessária num ambiente que não o próprio.

A comunicação é fator deliberante na união de esforços entre crianças, pais e equipe, pois ela pode amenizar conflitos gerados pela hospitalização, que muitas vezes se manifestam em dificuldade de desenvolver tarefas, atitudes ou atividades naturais e rotineiras para os pais, que são executadas facilmente em casa, e que dentro do hospital, parecem extremamente difíceis ou até mesmo impossíveis.

Muitos outros desafios, além da comunicação, apresentam-se todos os dias aos profissionais da área hospitalar, especialmente àqueles que trabalham com crianças; o enfermeiro, atuando no cuidado, vivencia diferentes relações com o indivíduo, promovendo alívio da dor, conforto até mesmo pela palavra, restabelecimento da saúde e doação de amor.8

Em especial quando o cuidado é direcionado a crianças, é preciso pensar nela, em sua doença, seu tratamento específico, nas possíveis complicações, na assistência humanizada, bem como em envolver a família na assistência, criando condições para que participe, respeitando seus limites emocionais, mas acreditando nas habilidades que tem em prestar cuidados ao filho durante todo o período de hospitalização da criança.⁹

Outro aspecto que precisa ser considerado é a necessidade de educação permanente no Serviço; partindo-se do princípio de que o objetivo dessa educação é promover o aprimoramento dos profissionais de enfermagem através de ações educacionais planejadas, orientações, treinamento e avaliação periódicos, esse serviço deveria funcionar como ponto de partida para um auxílio constante e eficaz aos profissionais.

Para que os profissionais possam prestar cuidado adequado às crianças hospitalizadas sem descuidar do apoio às famílias, é preciso que estejam bem, não só do ponto de vista profissional, mas também emocional. Vários estudos têm sido realizados tentando diminuir o estresse diário enfrentado pela enfermagem, direcionando alternativas de cuidado do outro em harmonia com o cuidado de si mesmo. A integridade física e emocional de quem cuida é uma etapa fundamental para o exercício do cuidar como ação terapêutica da enfermagem.¹⁰

Em algumas unidades do hospital, especialmente as que prestam assistência a crianças além do conhecimento técnico, há necessidade de maior domínio teórico e prático e também envolvimento emocional, a fim de criar um clima de proximidade e tornar o relacionamento mais fácil. Trata-se de criar um vínculo de confiança e acolhimento, que represente uma terapêutica eficiente a ser ofertada pela equipe de saúde, como é o caso do serviço de transplante de medula óssea, seja por suas especificidades seja pelo envolvimento emocional e vínculos propiciados pela vivência nesse ambiente.

No cuidado à criança, a sensibilidade atua como elemento indispensável, principalmente porque as crianças, por suas características peculiares, tornam difícil o não envolvimento na prestação do cuidado. Sendo, pois, evidenciado o envolvimento emocional no cuidar, reflete-se sobre o sofrimento como intensificador desse envolvimento.¹¹

É incontestável que viver constantemente com a dor, tristeza, sofrimento dos pacientes é muito desgastante, e a maneira encontrada pelos profissionais para diminuir essa fragilidade emocional é criar uma defesa, bloqueando ou esquecendo suas vivências de sofrimento no seu ambiente de trabalho. Entretanto, existem situações mais complicadas fortemente presentes, pouco discutidas e difíceis de esquecer, sendo a mais marcante a morte. Esse momento difícil de ser vivido e superado pela equipe que está junto em todo o processo de doença e tentativa de cura sem êxito deprime e faz com que, especialmente pessoas mais próximas sofram demasiadamente.

Entretanto, ainda que pareça desalentador, cuidar de crianças pode ser extremamente gratificante quando se pensa no "algo a mais" que isso representa. Muitas vezes, os profissionais procuram encontrar na fé a força para trabalhar e enfrentar os embates que a profissão lhes proporciona. Vivenciar o sofrimento, a dor e angústia das crianças também lhes causa angústia e, por isso, necessitam apoiar-se em algo ou alguém e buscar energias para suas atividades.

Para muitas pessoas, a religião e as crenças pessoais e espirituais são fonte de conforto, bem-estar, segurança, inclusão, ideal e força. ¹² Além disso, fatores como o cuidado emocional consigo mesmo e reconhecimento de seu próprio universo subjetivo existencial e espiritual dão significado à própria existência do cuidador, sem deixar de se sensibilizar com os valores e sentimentos do outro. ¹³

A presença do familiar é importante para a criança, para sua recuperação, superação e estabilidade emocional, pois é no familiar significativo que ela irá se apoiar; contudo, esses familiares podem desenvolver sentimento de culpa nesse processo. Assim, a enfermagem precisa estar preparada para uma atuação conjunta, respeitando os conhecimentos, sentimentos e comportamentos da família e/ou acompanhante, buscando principalmente a humanização.

CONCLUSÕES

Os longos períodos de internação, a sofisticada tecnologia, as características próprias da clientela infantil com sua maneira de expressar dor e o sofrimento, de enfrentar a necessidade de exames e procedimentos por vezes dolorosos e desagradáveis, as rotinas e

ruídos próprios do hospital, a adaptação ao desconhecido8 podem fragilizar os profissionais que, embora solidários e afetuosos, nem sempre estão preparados, adaptados ou dispostos a enfrentar essas situações que se apresentam à rotina de uma unidade de cuidados de alta complexidade. 16

Este estudo se faz importante por tentar compreender as repercussões do serviço de transplante de medula óssea nos próprios profissionais de enfermagem, o que possibilita subsídio emocional para sua atuação nessa área. Ressalta que compreender a experiência do paciente, considerando seus aspectos positivos e negativos, sabendo que a doença é ao mesmo tempo privação e reformulação especialmente quando essa doença é grave e pode levar à incapacidade ou diminuição no ritmo de vida habitual, com tratamentos prolongados e capazes de deixar seqüelas permanentes, é parte do trabalho da enfermagem. Cabe a esse profissional entender que o cuidado vai além da patologia, incluindo as relações com a criança e a família, 16 muito embora essa relação possa ser uma questão emocional difícil para o profissional.

Essa realidade pode gerar ansiedade nos profissionais de enfermagem, o que, algumas vezes, foi relatada como reflexo da falta de preparo técnico e do pouco embasamento científico também mostra-se na dificuldade de comunicação com as crianças, em se fazer entender e também em entender suas necessidades, bem como em conviver com os pais. Reconhecer a importância e necessidade da presença dos pais não é problema; o fator de dificuldade reside no fato de não ter havido preparo prévio para essa situação.

Finalmente, apesar das dificuldades, angústias, sofrimento, imposição, falta de preparo, conhecimento, treinamento e de um ambiente apropriado à assistência de crianças, os profissionais do Serviço de Transplante de Medula Óssea têm se esforçado no intuito de proporcionar um atendimento de alta qualidade às crianças submetidas a transplante de células tronco hematopoéticas.

Por representar um ambiente com características peculiares, principalmente quando se trata de crianças, acredita-se que seja importante que novas pesquisas sejam realizadas juntamente aos serviços de transplante de medula óssea, a fim de subsidiar o profissional que atua nessa área tanto científica como emocional e psicologicamente.

ABSTRACT

Highly complex procedures as bone marrow transplantation cause uncertainness, fear, and affliction feelings, mainly when related to Pediatrics, which is a worrying and enchanted theme. **Purpose:** to understand how nursing professionals perceive themselves upon the attendance of children submitted to bone marrow transplantation. **Method:** speech analysis by phenomenological approach. **Results:** two main themes related to the nursing care to children submitted to hematopoietic stem cells transplantation: demand to face constant challenges and difficulties reflected on the need for continuing education and the emotional involvement, spirituality, motherhood and family as present influences. **Conclusion:** professional lack of preparation in dealing with Pediatrics peculiarities involved in transplant process and the effort of professionals in such kind of service.

Keywords: Hospitalized Child; Bone Marrow Transplantation; Nursing; Workload.

REFERÊNCIAS

- Wayhs RJ, Souza AIJ. Estar no hospital: a expressão de crianças com diagnóstico de câncer. Cogitare Enferm. 2002;7(2):35-43.
- Araújo A, Faveretto J, Sperfild M. A percepção das crianças e de seus familiares sobre a hospitalização em um conjunto pediátrico. Faculdade Assis Gurgacz [Article online] 2008 [cited 2009 feb 13]; 5-33. Available from: http://www.fag.edu.br/ tcc/2008/Enfermagem/a_percepcao_das_criancas_e_de_seus_familiares_sobre_a_ hospitalizacao_em_um_conjunto_pediatrico.pdf
- 3. Collet N, Oliveira BRG. Enfermagem pediátrica. Goiânia: AB Editora; 2002.
- Ortega ETT, Veran MP, Kojo TK, Lima DH, Neves MI. Compêndio de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas: Rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Editora Maio; 2004.
- Costenaro RGS, Lacerda MR. Quem cuida de quem cuida? Quem cuida do cuidador?
 Santa Maria: Centro Universitário Franciscano; 2002.
- 6. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 Resolve aprovar diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Brasília [online] 1996 [Cited 2008 oct 25]. Available from: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/Reso196.doc
- Martins J, Bicudo MAVP. Estudos sobre existencialismo, fenomenologia e educação. São Paulo: Editora Moraes; 1983.
- Ciuffo L, Rodrigues B, Cunha J. The nurse in sexual abuse child suspicion attention: a phenomenology approach. Online Braz J Nursing [serial online] 2009 [,Cited 2009 jan. 02]; 8(3). Available from: http://www.objnursing.uff.br/ index.php/nursing/article/view/2665

- Reksua VM, Silva AA, D'oro MP. O cuidado humanizado no serviço de transplante de medula óssea. In: Ortega ETT, Veran MP, Kojo TK, Lima DH, Neves MI. Compêndio de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas: Rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba: Editora Maio; 2004. p. 79-87.
- Hoga LAK. Cuidando do cuidador. In: Congresso Brasileiro de Enfermagem, 50, 1998, Salvador; Anais: 278-85.
- Costa JC, Lima RAG. Luto da equipe: revelações dos profissionais de enfermagem sobre o cuidado à criança/ adolescente no processo da morte e morrer. Rev. Latinoam. Enferm. 2005;13(2):151-7.
- Flecka MPA, Borgesb ZN, Bolognesia G, Rocha NS. Desenvolvimento do WHOQOL, módulo espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais. Rev. Saúde Pública. 2003; 37(4):446-55.
- Neves EP. Cuidando e confortando o cuidador profissional: um referencial fundamentado em Jean Watson. In: Congresso Brasileiro de Enfermagem, 53, 2001, Curitiba Anais: 299-307
- Zambrotti GPO, Cruz I. Literature review on risk for impaired parenting OBJN Club Journal. Online Braz J Nursing [serial online] 2004 [,Cited 2008 may 20]; 3(1).
 Available from: www.uff.br/nepae/objn301zambrotti.htm
- Souza AIJ, Ribeiro EM, Eckert ER. Dialogando com a equipe de enfermagem sobre as necessidades educativas dos acompanhantes de crianças internadas: construindo caminhos para o cuidado à família. Texto Contexto Enferm. 2003;12(3):280-8.
- Silva GM, Teles SS, Valle ERM. Estudo sobre as publicações brasileiras relacionadas a aspectos psicossociais do câncer infantil-período de 1998 a 2004. Revista Brasileira de Cancerologia. 2005;51(3):253-61.

TÉCNICAS DO *LEAN THINKING* APLICADAS AOS PROCESSOS LOGÍSTICOS DE UM TRANSPLANTE DE FÍGADO

Lean Thinking Techniques Applied to the Logistics Processes of a Liver Transplantation

Vera Lucia Monteiro^{1,2}, Helder José Lessa Zambelli³, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin³, Orlando Fontes Lima Junior²

RESUMO

Objetivos: Os objetivos desta pesquisa foram mapear um transplante de fígado, fazer análises críticas nos aspectos logísticos envolvidos, sob a ótica da filosofia Lean e sugerir melhorias que levem à minimização de desperdícios e demais ineficiências. Métodos: A pesquisa foi realizada junto à Organização de Procura de Órgãos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Foram acompanhados processos desde a captação do órgão até o transplante no receptor. Após o mapeamento dos casos isolados, foram feitas análises críticas e um redesenho de processo foi proposto, visando reduzir o seu lead time. Resultados: Um mapa hipotético de valor futuro foi elaborado, representando processos com menos desperdícios. Finalmente, foram comparados os lead times inicial e final e algumas considerações foram feitas. Conclusão: Espera-se com este estudo validar a aplicabilidade das técnicas do lean thinking como capazes de produzir melhorias nos processos da logística de transplantes, assim como vem acontecendo em outras atividades da área da saúde.

Descritores: Logística, Métodos, Transplante de Fígado, Avaliação em Saúde.

Instituições:

- ¹ Faculdade de Tecnologia de São José dos Campos (FATEC), São Paulo Brasil.
- ² Laboratório de Aprendizagem em Logística e Transportes (LALT), Faculdade de Engenharia Civil, Arquitetura e Urbanismo, Departamento de Geotecnia e Transportes, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo - Brasil.
- ³ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo - Brasil.

Correspondência:

Vera Lucia Monteiro

Rua Albert Einstein, 951, Sala 08, Caixa Postal 6021 Cidade Universitária Zeferino Vaz - CEP 13083-852 - Barão Geraldo – Campinas/SP

Telefax: (19) 3521–2346
E-mail: monteiro_vera@uol.com.br

Recebido em: 29.12.2009 Aceito em: 15.01.2010

INTRODUÇÃO

Demonstrar a aplicabilidade das técnicas do *lean thinking* no processo de transplante de órgãos, visando eliminar desperdícios e redução de tempos de ciclo foi o alvo deste trabalho.

Neste estudo foram analisados os processos logísticos envolvidos nas fases de um transplante de figado, sob a ótica da filosofia *Lean*. Essas análises buscaram identificar o que é valor em cada etapa e propor melhorias no processo.

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) tem manifestado publicamente seu compromisso de melhoria contínua, não somente no que diz respeito às técnicas médicas, mas também no que se relaciona ao aperfeiçoamento dos processos logísticos.¹

No Brasil, a lista de espera por transplantes tem crescido ano a ano e, segundo o SNT, a segunda maior causa de não efetivação das doações de órgãos são problemas relacionados à logística, conforme demonstra a Tabela 1.

Tabela 1. Causas da não-efetivação dos transplantes depois do diagnóstico de morte encefálica.

	2002		2003		2004	
	N°	%	N°	%	N°	%
Total de Notificações de Morte Encefálica	4.346	100%	4.771	100%	5.050	100%
Doações Não Efetivadas - Negativa Familiar	1.387	32%	1.504	32%	1.282	25%
Doações Não Efetivadas - Aspectos Logísticos	1.159	27%	1.129	24%	1.208	24%
Doações Não Efetivadas - Parada Cardiorrespiratória	653	15%	779	16%	844	17%
Doações Não Efetivadas - Sorologia	188	4%	171	4%	298	6%
Doadores Efetivos de Órgãos	959	22%	1.198	25%	1.417	28%

Fonte: Adaptado de Sistema Nacional de Transplantes (SNT), 2005.

Finalmente, longe de tratar de aspectos técnicos da área médica, o estudo ressaltou a complementaridade das diversas áreas do conhecimento, quando se busca a melhoria dos resultados em um processo.

LEAN THINKING E A LOGÍSTICA

O termo "enxuto" como tradução de *lean* surgiu na história dos negócios para qualificar o sistema Toyota de fabricação. Tal sistema era *lean* por uma série de razões: exigia menos esforço humano para projetar e produzir os veículos, reduzia os investimentos por unidade de produção, trabalhava com menos fornecedores, operava com menos peças em estoque em cada etapa do processo produtivo, diminuía os defeitos. O número de acidentes de trabalho também era menor e demonstrava significativas reduções de tempo entre a concepção do produto e seu lançamento em escala comercial, entre o pedido feito pelo cliente e a entrega e entre a identificação de problemas e a resolução dos mesmos.²

O termo *lean thinking* refere-se ao "antídoto para o desperdício".³ O desperdício refere-se a qualquer atividade humana que não acrescenta valor. O conceito de desperdício deve ser ampliado, passando a incluir não apenas atividades humanas, como também qualquer outro tipo de atividade e recursos usados indevidamente e que contribuem para o aumento de custos, de tempo e da não satisfação do cliente.

Como a repercussão econômica mais visível da adoção do conceito *lean* sempre foi a diminuição de estoques, através de entregas mais freqüentes e redução dos lotes de compra e/ou de fabricação, surgiu no campo da logística o conceito do "ressuprimento enxuto", ou "logística enxuta". O conceito de logística enxuta é mais amplo e envolve iniciativas que visam à criação de valor para os clientes mediante um serviço logístico realizado com menor custo total para os integrantes da cadeia de suprimentos.²

A Logística *Lean* atua sobre os excessos de estoques, movimentações desnecessárias, tempos não-planejados de ociosidade e de troca de

turnos, que também são todos sintomas de desperdício.⁴ Algumas das ferramentas típicas utilizadas na implementação da filosofia *lean* na área as saúde são apresentadas no quadro 1.

Quadro 1. Ferramentas utilizadas no Lean Thinking aplicado à área da saúde

Ferramentas do Lean Healthcare					
5 S	Sistema Arquivo de Papel				
Fluxo Contínuo	Leiaute Físico				
Tempo de Ciclo	Saída Previsível				
Verificação de Erros	Solução de Problema				
Metas e Resultados	Sistemas Puxados				
Cartão de Meta	Seis Sigma				
Interrupções e Chegadas Aleatórias	Padronização de Trabalho				
Just in time	Tempo Takt				
Eventos Kaizen	Mapa de Valor				
Kanban para Suprimentos	Controle Visual				
Nivelamento	Desperdício				
Técnicas de Medição	Balanceamento de Carga de Trabalho				

Mapeamento do Fluxo de Valor

As corporações industriais e as organizações em geral têm despendido consideráveis esforços e recursos no sentido de promover melhoria contínua de seus processos, e assim garantir sua competitividade e uma posição mais sólida no mercado. Uma ferramenta introduzida por Mike Rother e John Shook em 1999, chamada de Mapeamento de Fluxo de Valor (*Value Stream Mapping*) tem papel fundamental no processo de construção do cenário atual e perspectiva de um cenário futuro, com menos desperdícios para as organizações.

Conceitua-se o mapeamento de fluxo de valor ou *value stream mapping* como uma ferramenta de identificação das atividades específicas que ocorrem ao longo do fluxo de valor referente a um processo.

O objetivo principal da ferramenta de Mapeamento do fluxo de valor é avaliar cada etapa dos processos como sendo criadora ou não de valor e demonstrar quais são os pontos que podem ser alterados, para que o processo seja otimizado.⁵

No Lean Healthcare Pocket Guide XL, valor é a percepção do paciente (cliente) sobre o grau de atendimento de suas necessidades, ou seja, as atividades agregadoras de valor que satisfazem os pacientes através do completo atendimento de suas necessidades.⁶

Lean na área da saúde e os transplantes de órgãos

A filosofia *Lean*, outrora aplicada apenas aos setores produtivos, pode ser perfeitamente estendida a todos os setores e todas as organizações, inclusive àquelas estritamente prestadoras de serviços, como a área da saúde, pois a aplicação de seus conceitos resulta em agilidade, sensibilidade aos desejos dos clientes e, portanto, maior potencial competitivo.⁷

Os conceitos ligados à filosofia *Lean* possuem forte potencial para representar um papel importante na melhoria de desempenho das atividades na área de saúde.

A *Lean Logistics* identifica pontos geradores de desperdício e ajuda a cumprir objetivos primordiais da logística, que são atendimento com a maior rapidez possível e com qualidade, sem, no entanto, incorrer em gastos exagerados e/ou desnecessários, otimizando suas tarefas e padronizando procedimentos.⁸

A *Lean Enterprise Academy* é uma entidade sem fins lucrativos que tem por objetivo difundir os conceitos lean para todos os tipos de organização. Essa entidade organiza anualmente o *Lean Healthcare Forum*, evento mundial onde são divulgados trabalhos na área da saúde desenvolvidos com o uso das técnicas *Lean*.

Os resultados divulgados nesse fórum são muitos e se referem a várias atividades de sistemas hospitalares, da triagem de pacientes na emergência do *Flinders Medical Center* (Austrália) até o sistema de coleta de material para exames clínicos e distribuição de resultados no Intermountain *Health Care System* (EUA), todos apresentando ganhos comprovados, não somente em termos de simplificação e agilidade de seus processos e consequente aumento na satisfação dos clientes, mas também com importantes reduções de custo.

Do ponto de vista logístico, o transplante envolve processo de acondicionamento, armazenagem e transporte, levando em consideração o tempo de isquemia (tempo em que o órgão se mantém viável para transplante a partir da interrupção da circulação sanguínea) de cada órgão e as distâncias entre doadores e receptores. Envolve também o provimento de recursos específicos, como agendamento de salas cirúrgicas, materiais, equipamentos e pessoal especializado e também todo fluxo de informações entre os envolvidos.⁹

Na logística dos transplantes de órgãos foram identificados cinco processos-chave para estudo e mapeamento do fluxo de valor. Esses processos-chave têm características de componentes do processo de transplante e, portanto, são independentes e ao mesmo tempo interligados, de forma que o desempenho de cada um influencia o resultado final do todo.¹⁰

Esses processos são: captação do órgão doado, acondicionamento, transporte, preparação e transplante no receptor, além da troca de informação entre equipes.

O propósito do *Lean* é eliminar de um processo todos os desperdícios ou atividades que não agregam valor ao cliente. Os desperdícios na área da saúde estão distribuídos em oito categorias, conforme cita o *Lean Healthcare Pocket Guide XL*: ⁶

- a. Serviços desnecessários ou superprodução
- b. Erros ou Defeitos
- c. Atrasos ou Esperas
- d. Movimentações Desnecessárias
- e. Excesso de processamento
- f. Excesso de Estoque
- g. Transporte em excesso
- h. Criatividade não utilizada

Esses desperdícios foram procurados nos processos mapeados, com o objetivo de serem minimizados através da implementação das melhorias sugeridas.

SITUAÇÃO DOS TRANSPLANTES NO BRASIL

Conforme os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o Brasil é atualmente o terceiro no mundo em número de transplantes, antecedido pelos Estados Unidos e China.¹¹

De acordo com o SNT, o Brasil vem apresentando crescimento no setor de transplantes. Esse crescimento é consequência da conscientização da população brasileira, da atuação competente de equipes e instituições autorizadas pelo Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde e da regulação do SNT, fundamentada na legislação vigente.

Tabela 2. Evolução anual dos transplantes (em número absoluto).

Ano / Órgão	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Coração	121	131	150	175	202	180	148	159	200
Fígado	486	564	676	816	965	952	1036	1014	1175
Pâncreas	46	119	193	217	251	180	181	162	166
Pulmão	25	23	34	42	46	45	49	46	53
Rim	2912	3117	3042	3185	3487	3372	3287	3457	3808
Total	3590	3954	4095	4435	4951	4729	4701	4838	5402
Aumento (%)		10,14	3,57	8,30	11,63	- 4,48	- 0,59	2,91	11,66
Aumento (%) de 2000 a 2008 = 50,47									

O Sistema Nacional de Transplante (SNT) adotado no Brasil tem a concepção de fila única, com o propósito de garantir o acesso universal, justo e gratuito aos órgãos disponíveis. Assim, ao administrar as questões legais, morais e técnicas que envolvem todo o processo de transplante, o SNT visa garantir que os órgãos doados cheguem em tempo hábil a receptores previamente listados em conformidade com as determinações legais.

Ao SNT cabe o papel de gerenciar a lista única nacional de receptores, com todas as indicações necessárias à busca de órgãos; assim como é de sua responsabilidade conceder a autorização aos estabelecimentos de saúde e equipes especializadas para realizar a captação, transporte e transplante do órgão. Todo esse processo inicia-se após identificação da morte encefálica do potencial doador e sua notificação à Central de Transplante. E sua efetividade depende da rapidez e precisão com que o processo é conduzido.

Este estudo teve por premissa básica a afirmação de que para transplantes de órgãos, tempo é a principal e mais importante restrição. Desde o momento em que o processo de doação é iniciado, todas as atividades da captação ao transplante devem ser conduzidas dentro do mais curto período de tempo.¹²

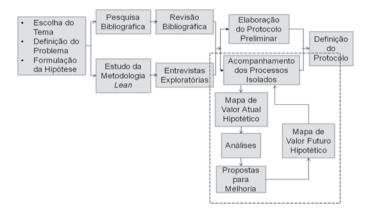
Com esta pesquisa, espera-se comprovar que mesmo em ambientes não controlados, como é o caso do processo de transplantes de órgãos, as técnicas do *lean thinking* são capazes de produzir melhorias como a minimização dos desperdícios, agilização dos processos logísticos e, por consequência, a redução dos tempos de ciclo.

MÉTODOS

As principais atividades basearam-se nas coletas de dados (primários e secundários). Os dados primários foram obtidos por meio de observação direta, pelo acompanhamento do caso escolhido (processos de captação ao transplante do órgão) e de entrevistas com os profissionais de saúde envolvidos. Os dados secundários foram obtidos em publicações especializadas dos setores de lean e da saúde, e em sites que abordam o tema transplantes, especialmente o site da ABTO.

Conforme a figura 1 demonstra, após os processos isolados (captação, acondicionamento, transporte, preparação e transplante) terem sido acompanhados, foi elaborado um mapa de fluxo de valor atual hipotético. Então, análises críticas foram feitas, e em seguida, foi sugerida aplicação de ferramentas típicas do *lean*, visando reduzir alguns dos desperdícios identificados.

Figura 1. Fluxograma do Estudo de Caso.



Após isso, foi proposto um redesenho do processo, representado por um mapa de valor futuro hipotético, o qual deverá ser aplicado a outro caso, para comprovação dos ganhos apontados.

A idéia da filosofia *lean* é repetir essas etapas várias vezes, sempre procurando detectar e eliminar novos desperdícios, num processo de obtenção de melhoria contínua (*Kaizen*).

RESULTADOS

Conforme já foi citado anteriormente, foram acompanhados os processos de captação, acondicionamento, transporte, preparação e transplante de fígado. A seguir, estão as análises críticas feitas a cada processo observado e a descrição dos desperdícios observados.

Processo de Captação

Durante a captação foi detectado que alguns itens não estavam disponíveis no momento da perfusão do órgão e tiveram que ser solicitados pelo médico, atrasando a operação. Também foi observada falta de alguns materiais de apoio ao ambiente cirúrgico. Esse fato ocasionou excessos de movimentação, inclusive atrapalhando deslocamentos dos profissionais médicos dentro do centro cirúrgico. Esses fatos denotam falta ou falha no treinamento do pessoal de apoio médico.

Processo de Acondicionamento

Durante o processo de embalagem foi detectado desconhecimento ou descumprimento de procedimentos. Trabalhos desnecessários foram executados por não haver embalagens adequadas aos diferentes tamanhos de órgãos e por não haver uma forma de fechamento da embalagem que agilize esse processo.

Processo de Transporte

A etapa de transporte é realizada hoje com um veículo comum, de uma empresa contratada para realização desse processo. Por isso, o transporte está sujeito a problemas de trânsito e congestionamentos diversos ao longo dos trajetos.

Como exemplo, o transporte do fígado acompanhado saiu de uma cidade a cerca de 200 km de distância do hospital onde ocorreria o transplante e levou 3 horas e 20 minutos de viagem. O normal seria que a viagem levasse 2 horas, no máximo. O fato de ter ocorrido um congestionamento por excesso de veículos na estrada fez com que o processo tivesse um atraso de 1 hora e 20 minutos.

Processo de Preparação

Houve demora em avisar o médico que o órgão já estava disponível para preparação, apontando problemas de comunicação entre as equipes do hospital que recebem o órgão e a equipe médica. Devido a isso, houve espera para que o procedimento fosse iniciado.

Processo de Transplante

No processo de transplante do órgão observou-se excesso de movimentação dentro do centro cirúrgico, devido à falta de material, que não estava conforme as especificações exigidas pelo médico. Também ocorreram esperas devido à falta de produto necessário à continuidade de atividades em andamento (materiais de consumo diversos).

A falta de uma metodologia mais eficiente para entrega de soro morno ao médico gerou muita perda de material e ainda mais atrasos, pela necessidade de retrabalhos constantes durante esse processo.

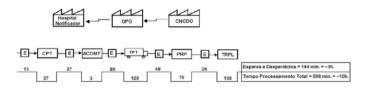
Processo de Troca de Informação entre Equipes

Conforme relatado em entrevistas feitas com a equipe da Organização de Procura de Órgãos (OPO) do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP, muito tempo é desperdiçado com retrabalhos e espera na troca de informação entre o hospital notificador do potencial doador e equipes da OPO. Isso acontece, principalmente, por deficiência no sistema de comunicação atual, feito por intermédio de fax e telefone.

Também não há um relatório padrão contendo todas as informações necessárias ao início do processo de doação, evitando a necessidade de contatos frequentes para a complementação de dados.

Devido aos motivos acima, as perdas durante as trocas de informação são sempre da ordem de horas, conforme informação cedida pela OPO. Diante das descrições dos processos de transplante de órgãos e da metodologia de mapeamento do fluxo de valor, a figura 2 representa a situação atual de todo o processo e os fluxos de informações e de material.

Figura 2. Mapa do Fluxo de Valor Atual.



Tempo de Valor Agregado = 404 min. = ~7h. Tempo de Processamento Total corresponde ao Lead Time. CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos. OPO: Organização de Procura de Órgãos. E: Espera. CPT: Captação. ACDMT: Acondicionamento. TPT: Transporte. PRP: Preparação. TRPL: Transplante.

DISCUSSÃO

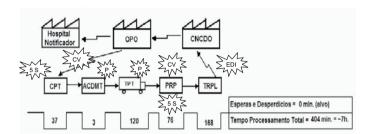
As propostas de melhorias listadas abaixo, seguidas das respectivas ferramentas Lean mais adequadas na provisão de melhorias, foram baseadas na análise do Mapa de Valor Atual (figura 2), desenhado através da observação direta dos processos isolados acima descritos:

- a. Revisar protocolo de preparação do centro cirúrgico 5S;
- b. Preparar um check-list para ser utilizado antes das cirurgias 5S;
- c. Estabelecer rotina de envio de informação ao cirurgião responsável pelo transplante quando o órgão for entregue ao hospital, se a captação for feita por equipe diferente da equipe transplantadora - Controle Visual (CV);
- d. Padronizar embalagens primárias e secundárias, de acordo com o tamanho de cada órgão e as especificações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Padronização (P);
- e. Desenvolver uma forma de fechamento da embalagem primária e secundária, de forma a agilizar esse processo - Padronização (P);
- f. Padronizar embalagem terciária (caixa isotérmica de material rígido e resistente) conforme especificações da ANVISA, com termômetro acoplado e lacre que impeça sua abertura fora do hospital, garantindo a manutenção da temperatura pelo tempo necessário ao processo de transporte - Padronização (P);
- g. Criar um relatório padrão que acompanhe os documentos durante o processo de transporte, para informar a ocorrência de não conformidades que tragam riscos à conservação e integridade dos órgãos humanos ou riscos de contaminação do material e do pessoal envolvido no transporte – Padronização (P);
- h. Estabelecer instrução normativa definindo que o veículo de transporte de órgãos humanos para fins de transplante deverá ser de tipo especial devidamente equipado, de forma a prevenir danos ao órgão, seja por choques mecânicos e/ou por deslizamentos durante o percurso, além de garantir a agilidade do transporte -Padronização (P);
- i. Desenvolver um container térmico para soro fisiológico estéril com capacidade suficiente para atender ao procedimento de aquecimento do órgão e dessa forma melhorar e agilizar a sistemática atual de abastecimento - Fluxo Contínuo (FC);

j. Implantar um sistema de troca eletrônica de dados e documentos (EDI - Eletronic Data Interchange) via web, de forma a garantir agilidade, segurança, acuracidade e economia às trocas de informação entre as equipes envolvidas - Just in Time (JIT) /EDI;

A implementação das sugestões acima visa eliminar do processo os desperdícios detectados. Um redesenho de processo com menos desperdícios é representado através de seu mapa de valor futuro, conforme demonstrado na figura 3.

Figura 3. Mapa do Fluxo de Valor Futuro



Tempo de Valor Agregado = 404 min. = ~7h. Tempo de Processamento Total corresponde ao Lead Time. CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos.OPO: Organização de Procura de Órgãos. E: Espera. CPT: Captação. ACDMT: Acondicionamento. TPT: Transporte. PRP: Preparação. TRPL: Transplante. EDI: Eletronic Data Interchang. CV: Controle Visual. P: Padronização.

CONCLUSÃO

Baseado nos casos isolados acompanhados e nas entrevistas realizadas, conclui-se que mediante a implementação das sugestões descritas é possível a obtenção de um ganho em Tempo de Ciclo Total superior a 30%, ou seja, de três horas. Esse ganho em ciclo deverá ser comprovado através do acompanhamento de outros processos, onde o mapa de valor atual deverá ser o mapa de valor futuro proposto neste estudo. A Metodologia *Lean* orienta a continuar mapeando os processos, detectando e eliminando outros desperdícios, de forma a implementar uma cultura de melhoria contínua entre os grupos e suas respectivas atividades (*Kaizen*).

As sugestões apresentadas neste estudo referem-se exclusivamente às atividades de Logística. Outros estudos poderão comprovar a eficácia do método, em se tratando de técnicas e procedimentos médicos.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this research was to make a map of a liver transplantation process, aiming to make a critical analysis on the involved logistics issues, always under the focus of the Lean philosophy, and to suggest improvements that could lead to minimize the waste and other inefficiencies. **Methods:** The research was developed in partnership with the Hospital das Clínicas Organ Procurement Organization of the State University in Campinas. Procedures have been followed from the organ procurement up to the transplantation in the recipient. After making a map of isolated cases, critical analyses were made, and a process redesign was proposed in order to reduce the lead time. **Results:** This redesign was represented by a hypothetical current state value stream mapping. Finally, we compared the initial lead time to the final lead time, and some conclusions have been taken. **Conclusions:** We hope this study will validate the applicability of lean thinking techniques as able to produce improvements in the logistics processes of transplantation proceedings, as it is happening in other healthcare activities.

Keywords: Logistic, Methods, Liver Transplantation, Health Evaluation.

REFERÊNCIAS

- Sistema Nacional de Transplantes [homepage na Internet]. São Paulo; [acesso em 2009 Jun 16] Disponível em: http://www.dtr2001.saude.gov.br/transplantes
- Figueiredo K. A Logística Enxuta. Centro de Estudos em Logística COPPEAD/ UFRJ 2006. [acesso em 2009 May 15] Disponível em: http://www.centrodelogistica. com br
- 3. Womack JP., Jones DT. Lean thinking. Simon & Schuster: UK; 2003.
- Takeuchi NE. Lean Institute [homepage na Internet]. Logística Lean para a Eliminação do Warehouse. 2007 [acesso em 2009 May 30] Disponível em: http:// www.lean.org.br
- Rother M, Shook J. Aprendendo a Enxergar Mapeando o fluxo de valor para agregar valor e eliminar o desperdício. São Paulo: Lean Institute; 1999.
- Redfild D, Holmes S. Lean Healthcare Pocket Guide XL Tools for the Elimination of Waste in Hospitals, Clinics and Other Healthcare Facilities. USA: ELHI; 2004.

- Dickson EW, Singh S, Cheung DS, Wyatt CC, Nugent AS. Application of Lean Manufacturing Techniques in the Emergency Department. The Journal of Emergency Medicine. 2009;37:177–82.
- Silberstein ACL. Princípios Enxutos em Serviços de Saúde no Brasil [dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto COPPEAD de Administração da Universidade Federal do Rio de Janeiro: 2006.
- Ratz W. Indicadores de Desempenho na Logística do Sistema Nacional de Transplantes: Um estudo de caso [dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Carlos; 2006.
- Meredith DD et al. Design and Planning of Engineering Systems. New Jersey: Prentice Hall: 1985.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) [homepage na Internet].
 São Paulo. [acesso em 2009 Oct 22). Disponível em: http://www.abto.org.br
- Fuzzati R. Organ Transplantation Management. Swiss Federal Institute of Technology Lausanne (EPFL). Technical Report. 2005; N°: IC/2005/022.

TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DE ADENOMA HEPÁTICO: DIAGNÓSTICO INCIDENTAL APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO.

Malignant transformation of hepatocellular adenoma: post-liver transplantation incidental diagnosis.

Renato Ferreira da Silva, William José Duca, Paulo César Arroyo Jr, Raphael Raphe, Dalísio De Santi-Neto, Érica Fugikaha, Helen Catarina Camarero Felício. Márcia Fumiê da Rocha e Rita de Cássia Martins Alves da Silva.

RESUMO

O adenoma hepatocelular é um tumor hepático benigno, raro e geralmente solitário. Sua maior prevalência ocorre em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais orais. Pode manifestar-se com dor no hipocôndrio direito, porém, na maioria dos pacientes é assintomático. As complicações mais temíveis são: hemorragia livre em peritônio por ruptura tumoral e degeneração maligna para carcinomahepatocelular (CHC). Descrevemos um caso de paciente com história de uso prolongado de anticoncepcional, que apresentava adenomas múltiplos, tendo indicação de laparotomia para ressecção cirúrgica. Ultrassom intra-operatório mostrou presença de esteatose hepática grau III e inúmeros adenomas que contra-indicaram a ressecção. Após acompanhamento ambulatorial por mais de dois anos, foi indicado transplante de fígado em razão da contra-indicação de ressecção dos adenomas associada a desconforto abdominal e baixa qualidade de vida. Foram encontrados incidentalmente focos de CHC em três adenomas no fígado explantado. Não havia aumento de alfa feto proteína ou evidencias radiológicas que sugerissem CHC. Embora transplante de fígado seja conduta radical e de exceção, pode ser usado em casos selecionados para tratamento de adenomas múltiplos que não permita a cirurgia de ressecção.

Descritores: Adenoma de Células Hepáticas; Carcinoma Hepatocelular; Transplante de Fígado.

INTRODUÇÃO

O adenoma hepatocelular é um tumor benigno raro, mais frequentemente identificado em mulheres em idade fértil e em uso de anticoncepcionais orais, sendo o uso de estrógenos o maior fator de risco para desenvolvimento desse tumor.^{1,2,3} Eventualmente. pode ser observado em homens em uso de esteróides anabolizantes ou andrógenos.^{1,4}Outros grupos de risco para desenvolvimento de adenomas hepáticos são: pacientes com glicogenose do tipo I ou Doenca de Von Gierke, glicogenose tipo IV e diabetes. 5,6 A maioria dos pacientes é assintomática e tem provas de função hepática e alfa-fetoproteína normais.3 Não existe exame de imagem que faça diagnóstico de certeza desse tumor, como ocorre, por exemplo, com a Hiperplasia Nodular Focal. O diagnóstico e classificação do tipo de adenoma só podem ser realizados através de biópsia.^{7,8} Por ser o adenoma hipervascularizado, a biópsia percutânea deve ser evitada, e, quando necessária, deve ser feita por laparoscopia ou laparotomia. Dependendo da localização do tumor, alguns autores recomendam ressecção cirúrgica e estudo histológico da peça. ^{3,9} Os grandes adenomas podem manifestar-se por dor vaga, desconforto no hipocôndrio direito e algumas vezes pode apresentar-se por quadro de choque hipovolêmico determinado pela ruptura espontânea do tumor.¹⁰ Apesar de algumas lesões regredirem com a retirada do estrógeno ou permanecerem estáveis, o risco de ruptura com hemorragia e de transformação maligna para hepatocarcinoma existe. 1,3,6,11,12 A cirurgia deve ser indicada sempre que possível e o transplante de fígado (TxF) é uma opção terapêutica de exceção quando for impossível a ressecção cirúrgica. 13-16,9,17

Relatamos a seguir a evolução de uma paciente com adenomatose hepática, que teve indicação de transplante de fígado.

Instituições:

Unidade de Cirurgia e Transplante de fígado e intestino Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME/ FAMERP.

Correspondência:

Renato Ferreira da Silva

Unidade de Cirurgia e Transplante de fígado e intestino do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FUNFARME/ FAMERP.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416, CEP: 15090-090, São José do Rio Preto - SP.

Fone: (17) 3227-7030 E-mail: renatofsbr@gmail.com

Recebido em: 29.03.2009 Aceito em: 30.09.2009

CASO CLÍNICO

MAF, 42 anos, sexo feminino, apresentava desconforto em andar superior de abdome e história de uso prolongado de anticoncepcional. Os exames de imagem mostraram múltiplas massas hepáticas sugestivas de adenoma (figura 1). Apresentava função hepática preservada, CEA, alfa-fetoproteína e CA-19.9 dentro da normalidade e sorologias para hepatites virais negativas. Foi realizada laparotomia exploradora, com hipótese diagnóstica de adenoma hepático e com intenção de ressecção dos tumores. Durante o procedimento, foi realizado ultrassom, que evidenciou fígado esteatótico com múltiplas lesões, impossibilitando a cirurgia, devido ao comprometimento de quase todos os segmentos hepáticos. Assim sendo, foram realizadas múltiplas biópsias, que confirmaram o diagnóstico de adenoma. Foi Indicado TxF devido a desconforto abdominal (hepatomegalia), baixa qualidade de vida (impossibilitada para o trabalho), além de risco de sangramentos e degeneração maligna. A paciente foi incluída em lista de espera para TxF e permaneceu em acompanhamento ambulatorial por dois anos. Nesse período, foi avaliada a cada seis meses, não tendo apresentando aumento de alfa-fetoproteína e nem alterações radiológicas sugestivas de transformação maligna. O TxF ocorreu sem intercorrências. Após o exame histológico dos adenomas do fígado explantado foi diagnosticado em três deles focos de carcinoma hepatocelular, nos segmentos II, IV, VII. (figura 2). Paciente encontra-se bem 5,6 meses após o transplante, em acompanhamento ambulatorial.

Figura 1: Ressonância Nuclear Magnética, fase T2, mostrando vários nódulos (setas) hiperintensos de adenoma.

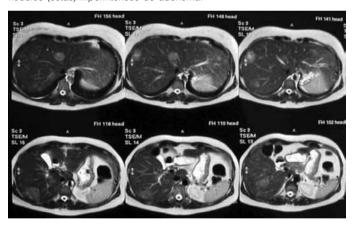
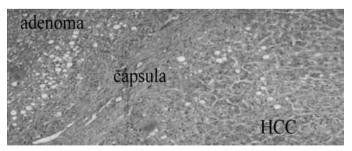


Figura 2: Exame anatomopatológico mostrando degeneração do adenoma para Hepatocarcinoma. HCC = hepatocarcinoma.



TC - Hipo/isodenso, bem delimitado, áreas heterogenias de hemorragia , fibrose e necrose, RNM - Hipointenso em T1, áreas de brilho hiperintenso em T2 (hemorragia) ou moderado intensidade em T2 e arteriografia - Hipervascular, enchimento centrípeto, zonas avasculares (hemorragias ou necrose), região subcapsular com vasos calibrosos (nutrícios).

DISCUSSÃO

O adenoma hepático é um tumor benigno raro de fígado e mais rara ainda é a indicação de transplante para esses pacientes. Em nossa experiência de 279 transplantes realizados no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto, essa foi a única indicação de TxF por adenomatose hepática. A sua incidência é de 3 por 1.000.000/hab por ano e mais fregiente em mulheres que fazem uso prolongado de contraceptivo oral. Nessa população, a incidência chega de um a quatro por 100.000/mulheres/ ano.^{2,7-9} Esse tumor é geralmente assintomático; sua descoberta é incidental, na maioria das vezes em exame de ultrassom de rotina, mas pode apresentar-se com dor discreta em hipocôndrio direito ou dor intensa por sangramento intratumoral, complicação relatada em até 30% dos casos. 10,11 Podem ainda manifesta-se como choque hipovolêmico por hemorragia em peritônio livre. Os exames de imagem podem sugerir o adenoma, porém, sendo a lesão hipervascular, o diagnóstico diferencial entre HNF e CHC é às vezes impossível. Como não se pode concluir o diagnóstico através de exames de imagem, a biópsia da lesão é necessária e, pelo risco de sangramento, não deve ser feita por via percutanêa. 3,9,10,13,18-20 Concluindo o diagnóstico de adenoma, a ressecção deve ser indicada 10,21,22 e, para a indicação, os seguintes critérios devem ser observados: tumor sintomático, diagnóstico incerto, paciente com desejo de engravidar e presença de complicações como hemorragia e suspeita de transformação maligna. Além disso, deve-se observar se o paciente tem baixa morbidade e se a localização da lesão é de fácil ressecção. Existem relatos de adenomas que desaparecem após cessar o uso do anticoncepcional, porém, o desenvolvimento do CHC tem sido descrito em até cinco anos após a regressão da lesão. Portanto, em casos de regressão do adenoma, se for feita opção da observação clinica, ela deve ser feita com rastreamento de CHC por toda a vida. Não há relato de aparecimento de CHC após a ressecção cirúrgica. 9,10,23 O risco de transformação maligna é estimado entre 5 e 18%. 9,10,24 Embora não esteja completamente esclarecido como o adenoma evolui para CHC, uma das explicações é que o uso prolongado do contraceptivo desenvolve foco displásico dentro do adenoma que progride para CHC.9 O diagnóstico e a classificação molecular do Adenoma são realizações bem recentes. Essa classificação divide os adenomas em quatro tipos, sendo que o primeiro tipo tem presenca de mutação do HNF1α, o segundo tem mutação da β-catenina, o terceiro sem as mutações referidas, mas com inflamação e o quarto tipo também sem as mutações e sem inflamação.^{7,8} Essa classificação é importante, pois o adenoma que tem mutação para β-catenina tem potencial de transformação maligna. Assim sendo, num futuro próximo, provavelmente poderemos definir qual adenoma deverá ou não ser operado. Neste nosso caso, não identificamos nenhum fator que pudesse nos fazer suspeitar de CHC, como aumento da alfa feto-proteína ou alteração da imagem radiológica. A impossibilidade de hepatectomia devido aos vários nódulos maiores de 3 cm em fígado esteatótico, a possibilidade de sangramento e de transformação maligna associada à má qualidade de vida levaram-nos a optar pelo transplante, o qual ocorreu sem complicações, estando a paciente bem, 5,6 meses após o transplante.

Descrevemos a evolução de uma paciente portadora de adenomas hepáticos irressecáveis, que foi tratada por transplante de fígado, com sucesso. O exame do fígado explantado possibilitou o diagnóstico de transformação maligna para carcinomahepatocelular.

ABSTRACT

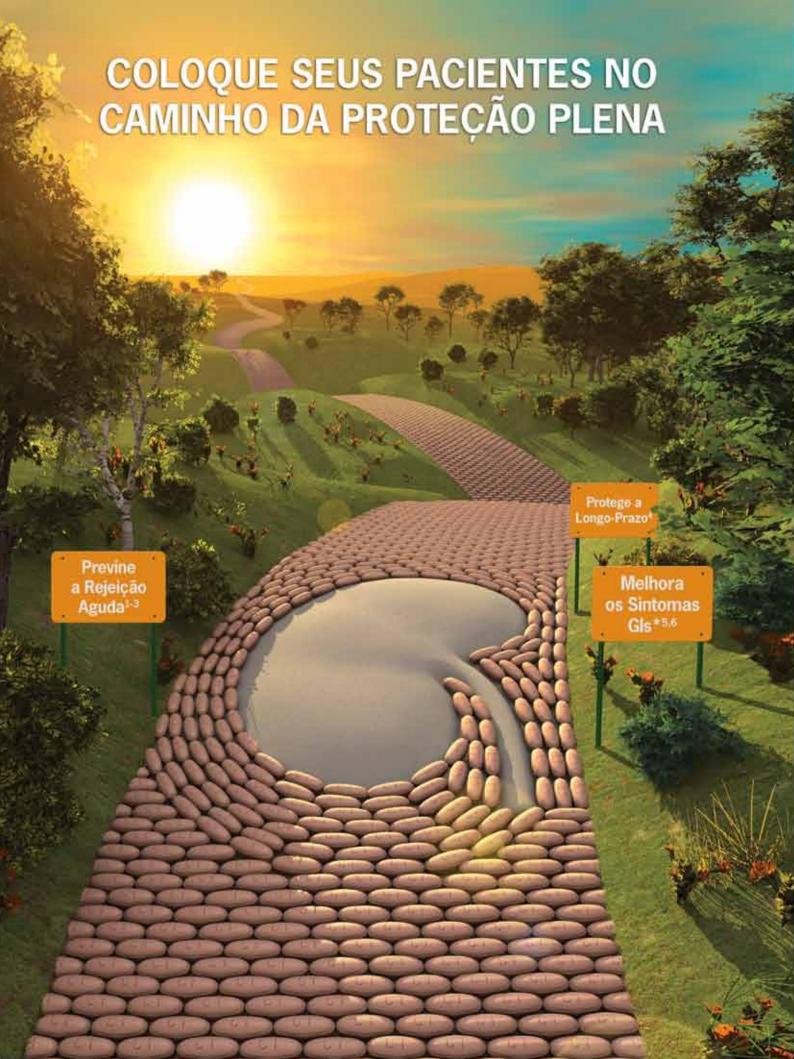
Hepatic adenoma is a rare benign tumor of the liver which usually presented as a solitary nodule. It can be often identified in women associated to the use of oral contraceptive. Clinical presentation of such tumor can be abdominal pain at the right hypochondrium. However, it is predominantly asymptomatic. As complication, hemoperitonium, secondary to tumor rupture or malignant degeneration to hepatocellular carcinoma may occur. We describe a patient on chronic oral contraceptive use who presented multiple and unresecable adenomas associated to grade III hepatic steatosis. After a two years follow-up, she had indication for liver transplantation, due to unresecable tumor associated to abdominal discomfort and poor quality of life. The explanted liver showed incidental focus of hepatocellular carcinoma in three of the multiple adenomas in the absence of increased alpha-fetoprotein and no radiological evidence of HCC. Although the liver transplantation to treat benign tumors can be considered a radical procedure, it can be a convenient option for patients with unresecable adenomas.

Keywords: Adenoma, Liver Cell; Carcinoma, Hepatocellular; Liver Transplantation

REFERÊNCIAS

- Herman P, Machado MA, Volpe P, Pugliese V, Vianna MR, Bacchella T, et al. Transformation of hepatic adenoma into hepatocellular carcinoma in patients with prolonged use of oral contraceptives. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1994 Jan-Feb;49(1):30-3.
- Ye MQ, Suriawinata A, Ben Haim M, Parsons R, Schwartz ME. A 42-year-old woman with liver masses and long-term use of oral contraceptives. Semin Liver Dis. 1999;19(3):339-44.
- Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma - Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. Western J Med. 1991;Oct;155:416-8.
- Weimann A, Fronhoff K, Gratz KF, Maschek H, Bartels M, Klempnauer J, et al., Diagnostic and therapeutic strategies in hepatocellular adenoma. Zentralbl Chir. 1998:123(2):140-4.
- Gossmann J, Scheuermann EH, Frilling A, Geiger H, Dietrich CF. Multiple adenomas and hepatocellular carcinoma in a renal transplant patient with glycogen storage disease type 1a (von Gierke disease). Transplantation. 2001 Jul 27;72(2):343-4.
- Chuang WY, Chen TC, Hsu HL, Lee WC, Jeng LB, Huang SF. Liver cell adenoma with concomitant hepatocellular carcinoma: report of two cases. J Formos Med Assoc. 2002 Nov;101(11):798-802.
- Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, at al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. J Hepatol. 2007 Mar;46(3):521-7. Epub 2007 Jan 2.
- Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. World 2007 May 21;13(19):2649-54
- Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. HPB (Oxford). 2005;7(3):186-96.
- Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, at al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? Ann Surg Oncol. 2008 Oct;15(10):2795-803. Epub 2008 Aug 12.
- Choe MS, Yu ES. Hepatocellular carcinoma arising in hepatocellular adenoma.
 Taehan Kan Hakhoe Chi. 2002 Mar; 8(1):107-9.
- Ferrell LD. Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma.
 A case report. Am J Surg Pathol. 1993 May;17(5):525-9.
- 13. Toso C, Majno P, Andres A, Rubbia-Brandt L, Berney T, Buhler L, et al. Management

- of hepatocellular adenoma: Solitary-uncomplicated, multiple and ruptured tumors. World J Gastroenterol 2005; 11(36): 5691-5.
- Ji HF, Wang WL, Shen Y, Zhang M, Liang TB, Wu J, at al. Reduced-size liver transplantation for glycogen storage disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009 Feb;8(1):106-8.
- Santambrogio R, Marconi AM, Ceretti AP, Costa M, Rossi G, Opocher E. Liver transplantation for spontaneous intrapartum rupture of a hepatic adenoma. Obstet Gynecol. 2009 Feb;113(2 Pt 2):508-10.
- Carreiro G, Villela-Nogueira CA, Coelho HS, Basto S, Pannain VL, Caroli-Bottino A, at al. Orthotopic liver transplantation in glucose-6-phosphatase deficiency--Von Gierke disease--with multiple hepatic adenomas and concomitant focal nodular hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007 Apr;20(4):545-9.
- Schwartz ME, Roayaie S, Konstadoulakis MM, Gomatos IP, Miller CM. The Mount Sinai experience with orthotopic liver transplantation for benign tumors: brief report and literature review: case reports. Transplant Proc. 2008 Jun;40(5):1759-62.
- Ito M, Sasaki M, Wen CY, Nakashima M, Ueki T, Ishibashi H, et al. Liver cell adenoma with malignant transformation: a case report. World J Gastroenterol. 2003 Oct;9(10):2379-81.
- Gyorffy EJ, Bredfeldt JE, Black WC. Transformation of hepatic cell adenoma to hepatocellular carcinoma due to oral contraceptive use. Ann Intern Med. 1989 Mar 15;110(6):489-90.
- Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. Radiology. 2005 Feb;234(2):468-78.
- Von Riedenauer WB, Shanti CM, Abouljoud MS. Resection of giant liver adenoma in a 17-year-old adolescent boy using venovenous bypass, total hepatic vascular isolation, and in situ cooling. J. Pediatr Surg. 2007 Aug;42(8):E23-7.
- Chaib E, Gama-Rodrigues J, Ribeiro MA Jr, Herman P, Saad WA. Hepatic adenoma. Timing for surgery. Hepatogastroenterology. 2007 Jul-Aug;54(77):1382-7.
- Bühler H, Pirovino M, Akobiantz A, Altorfer J, Weitzel M, Maranta E, et al. Regression of liver cell adenoma. A follow-up study of three consecutive patients after discontinuation of oral contraceptive use. Gastroenterology. 1982 Apr;82(4):775-82.
- Micchelli ST, Vivekanandan P, Boitnott JK, Pawlik TM, Choti MA, Torbenson M. Malignant transformation of hepatic adenomas. Mod Pathol. 2008 Apr;21(4):491-7. Epub 2008 Feb 1





- myfortic® apresenta menos reduções de dose⁷
- myfortic[®] é eficaz na prevenção da rejeição aguda⁸
- myfortic® é bem tolerado em doses mais altas9

Apresentações:

- Caixas com 120 comprimidos revestidos gastrorresistentes de 360 mg
- Caixas com 120 comprimidos revestidos gastrorresistentes 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* 180 mg e 360 mg - comprimidos gastroresistentes. Apresentação: Micofenolato de sódio. Comprimidos gastroresistentes contendo 180 mg ou 360 mg de micofenolato de sódio. Indicações: Profilaxia de rejeição aguida de transplante em pacientes com instincência real mismificência real não instincência real na instincência real na instincência va de mismificência real não glomerular < 25 m.m.im.-1 x 1,73 m.-20, devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência ambito intendade em crianças. Contra-indicações: Hiperesresibilidade ao micofenolato mochenolato moc



SERIA POSSÍVEL TRANSPLANTE HEPÁTICO EM MULHER BRASILEIRA DA AMAZÔNIA COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA?

Would it be possible to perform liver transplantation in a Brazilian Amazon woman with acute liver failure?

Aline Pinto Alves, Daniel Felgueiras Rolo, Danielle Cristina Silva Moura, Gracieli Pâmela Spolti e Lucas Crociati Meguins

RESUMO

A insuficiência hepática aguda (IHA) é caracterizada por deterioração hepática súbita e presença de encefalopatia ou coagulopatia, consequente a infecções e drogas, entre outros. Uma paciente com exames sorológicos para leptospirose e hepatite A positivos (anti-leptospira IgM e anti-HAV IgM foram positivos) apresentou IHA e faleceu após seis dias de tratamento clínico. Em conclusão, a IHA devido à co-infecção pode evoluir ao óbito e, talvez, o transplante hepático de emergência, além de ser a única opção de tratamento possível, pode ser também a última chance de sobrevivência.

Descritores: Insuficiência Hepática, Leptospirose, Hepatite A, Transplante hepático.

Instituições:

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará. Belém, Pará, Brasil.

Correspondência:

Gracieli Pâmela Spolti Rua São Miguel, 1806 CEP: 66065-690. Belém, Pará, Brasil. Fone: (91) 3250-7043, (91) 8172-8912 e-mail: gracielipamela@gmail.com

Recebido em: 13.11.2009 **Aceito em:** 06.01.2009

INTRODUÇÃO

A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma síndrome clínica incomum e dramática, caracterizada pela rápida deterioração da função hepática, resultando em encefalopatia hepática e/ou coagulopatia em pacientes com fígado previamente normal. A hepatite viral e lesão hepática induzida por drogas são responsáveis pela maioria dos casos de IHA. ¹⁻³ Além disso, formas complicadas de certas doenças infecciosas podem se assemelhar à IHA consequente à hepatite viral aguda, e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com hepatite fulminante. ⁴

Este estudo objetiva descrever o caso de uma mulher adulta com co-infecção por leptospirose e hepatite A que evoluiu com IHA, e discutir a possibilidade e importância do transplante hepático para esse tipo de paciente.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 33 anos, nascida e residente na região amazônica brasileira foi admitida no departamento de doenças infecciosas do hospital público local, com histórico de três dias de icterícia, febre e tontura, com desenvolvimento subsequente de urina escura. De acordo com a paciente, dois meses antes da admissão já havia apresentado quadro semelhante com febre, icterícia e dor abdominal, tendo recebido diagnóstico de hepatite A. Durante

exame físico, observou-se febre (38,5°C), icterícia (4+/4+) e desidratação (2+/4+).

Após 12 horas da admissão para investigação clínica, a paciente apresentava hepatomegalia, confusão mental e agitação psicomotora, evoluindo em seguida para o estado de coma, compatível com nível IV de encefalopatia. A paciente foi transferida para a unidade de tratamento intensivo (UTI) e mantida com suporte clínico. A investigação bioquímica revelou níveis séricos de creatinina de 1,4mg/dL (123,7 μ mol/L), uréia 54 mg/dL (9,0 μ mol/L), glicose 54 mg/dL (29,97 μ mol/L), bilirrubina total 23,9 mg/dL (408,69 μ mol/L), AST 263 U/L, ALT 667 U/L, fosfatase alcalina 120 U/L, γ -glutamiltransferase (GGT) 54 U/L, proteínas totais 5,7 g/dL, albumina 2,2 g/dL, pH 7,03 e tempo de protrombina de 120 segundos.

A investigação sorológica foi realizada, tendo evidenciado presença de anticorpos anti-HAV IgM e IgG e anticorpos anti-leptospira IgM, ambos pelo método ELISA. Apesar da administração do suporte clínico preconizado para IHA, a paciente apresentou complicações com síndrome hepatorrenal, choque refratário, insuficiência de múltiplos órgãos e óbito no 6º dia de UTI.

DISCUSSÃO

A insuficiência hepática aguda (IHA) é uma síndrome clínica incomum e dramática, caracterizada pela presença de encefalopatia hepática, coagulopatia e anormalidades metabólicas devido à intensa necrose aguda do fígado.² A hepatite viral e lesão hepática induzidas por drogas são responsáveis pela maioria dos casos de IHA, ¹⁻³ mas o diagnóstico diferencial com doenças infecciosas que podem causar sintomas semelhantes à IHA é importante, principalmente em países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento.⁴⁻⁶ Além disso, a associação entre doenças infecciosas e hepatite viral, embora rara, pode resultar em IHA.⁷

A elevada incidência de infecções de maneira isolada por leptospirose e hepatite A é comum em várias regiões do Brasil e em países tropicais, e tais doenças geralmente estão associadas às precárias condições de saneamento básico e evolução individual favorável, porém, cada uma pode evoluir para IHA.^{4,8} O risco de IHA é menor na hepatite A, porém, aumenta conforme a idade e tempo de exposição ² e a co-infecção pode ser um fator de prognóstico ruim.

No presente caso, a suspeita clínica de co-infecção leptospirose e hepatite A foi confirmada sorologicamente (anti-leptospira IgM e anti-HAV IgM foram positivos), e a existência dessas duas condições num mesmo indivíduo ao mesmo tempo tem sido relatada como causa clínica para IHA,^{4,7} situação que apresenta elevada

taxa de mortalidade.^{7,9} A paciente evoluiu a óbito apesar do suporte clínico para IHA, questionando-se assim se o transplante hepático total teria sido uma opção terapêutica possível nesse caso.

O fígado recupera-se inteiramente, tanto na estrutura quanto na sua função, quando o paciente sobrevive à crise de insuficiência hepática aguda. No entanto, até esse estágio ser alcançado, é essencial a realização de medidas terapêuticas para diminuir o alto risco de mortalidade por IHA, como o suporte clínico adequado ou outras alternativas como MARS,^{6,10}, destacando-se a realização do transplante ortotópico.^{9,11,12}

Em pacientes bem selecionados, o transplante hepático é o único tratamento que tem demonstrado aumento de sobrevida. 11,12 Os critérios de Clichy e do King's College 4 são os dois mais importantes sistemas de pontuação utilizados para transplante hepático em pacientes selecionados com IHA. Mundialmente, o transplante hepático aparece como principal opção terapêutica em pacientes que preenchem critérios de Clichy ou do King's College. Neste relato de caso, a paciente preenchia os critérios do King's College para IHA não induzida por paracetamol, como o tempo de protrombina, que foi de 120 segundos (tempo de protrombina >100 s). Entretanto, o critério de Clichy não pôde ser aplicado porque a medida do fator V não estava disponível. 12

Segundo a legislação brasileira, a paciente tinha indicação para transplante hepático; ¹⁵ no entanto, o procedimento não foi realizado, indicado, ou mesmo discutido pela equipe médica, tendo em vista que não há serviço que realiza transplante hepático em Belém ou na região Norte do Brasil. ¹⁶ A evolução desfavorável da paciente ocorreu durante os seis dias de internação hospitalar, o que, caso houvesse serviço de transplante de figado na região da Amazônia brasileira, seria tempo suficiente para que a mesma fosse submetida ao procedimento e sobrevivesse às complicações da IHA.

Há dificuldades relacionadas ao transplante, como risco de óbito durante o procedimento ou no pós-operatório imediato, sobretudo em paciente instável como aqueles com IHA, além das limitações após transplante, como adesão à terapia imunossupressora e as maiores dificuldades, que são a urgência do processo e a inexistência de um serviço de transplante local. Tais dificuldades devem ser ponderadas, mas não se deve ignorar que com a realização do transplante hepático, o paciente com IHA recebe boa chance de sobreviver.

Em conclusão, este caso destaca que a co-infecção hepatite A e leptospirose pode evoluir para IHA e, talvez, o transplante hepático não seria a única opção terapêutica possível, mas a última chance de sobrevivência para pacientes que apresentem esta emergência médica.

ABSTRACT

Acute liver failure (ALF) is characterized by acute liver damage and the presence of encephalopathy or coagulopathy due to infections, drugs, etc. A female patient with positive serological tests for leptospirosis and Hepatitis A virus (anti-leptospira IgM and anti-HAV IgM positive) developed ALF and died within six days after clinic treatment. In conclusion, ALF due to co-infection may evolve to death and maybe the emergency liver transplantation added to be the only feasible treatment option may be also the last chance to survival.

Keywords: Liver failure, Leptospirosis, Hepatitis A, Liver Transplantation.

REFERÊNCIAS

- 1. Lee WM. Acute liver failure. N Engl J Med 1993;329(25):1862-72.
- 2. O'Grady JG. Acute liver failure. Postgrad Med J. 2005;81:148-54.
- Areia M, Romãozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Leitão C. Fulminant hepatic failure: a portuguese experience. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:665-9.
- Deepak NA, Patel ND. Differential diagnosis of acute liver failure in India. Ann Hepatol. 2006;5(3):150-6.
- Bounlu K, Insisiengmay S, Vanthanouvong K, Saykham , Widjaja S, Iinuma K, et al. Acute jaundice in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. Clin Infect Dis. 1998;27(4):717-21.
- Penafiel A, Devanand A, Tan HK, Eng P. Use of molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure attributable to dengue hemorrhagic fever. J Intensive Care Med. 2006;21(6):369-71.
- Ghoshal UC, Somani S, Chetri K, Akhtar P, Aggarwal R, Naik SR. Plasmodium falciparum and hepatitis E virus co-infection in fulminant hepatic failure (abstract). Indian J Gastroenterol. 2001;20(3):111.
- Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, Galoppo MC, Ruttiman R, Porta G, et al. Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(8):711-5.

- Sette Jr H, et al. Insuficiência hepática aguda grave. Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 2ed, 2009.
- Covic A, Maftei ID, Gusbeth-Tatomir P. Acute liver failure due to leptospirosis successfully treated with MARS (molecular adsorbent recirculating system) dialysis. Int Urol Nephrol. 2007;39(1):313-6.
- De Rave S, Tilanus HW, Van Der Linden J, De Man RA, Van Der Berg B, Hop WC, et al. The importance of orthotopic liver transplantation in acute hepatic failure. Transpl Int. 2002;15(1):29-33.
- Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? J Hepatol. 2007;46(4):554-7.
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. Ann Surg. 1995;222:109-19.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97(2):439-45.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Diário Oficial República Federativa do Brasil. 2006.
- 16. Brasil. Sistema Nacional de Transplante. Transplante de Órgãos e UF 2001 a 2006.

A CONFORMAÇÃO DO SISTEMA DE TRANSPLANTES NO ESTADO DA BAHIA: SUAS NUANCES

Configuration of the transplantation system in the state of bahia: hues

Sílvia Franco Dórea Bandeira. Eraldo Salustiano de Moura

RESUMO

Este artigo objetiva descrever as mudanças atuais do sistema de transplantes no estado da Bahia. Apesar das dificuldades encontradas, a conformação do sistema vem sendo realizada com sucesso, cumprindo o fim ao qual se destina, que consiste em oferecer um serviço de saúde de qualidade para a população. Visando melhorar e estruturar o Programa Estadual de Transplantes de Órgãos e Tecidos, no inicio do ano ingressa na Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes um novo coordenador.

Descritores: Transplante de Órgãos; Saúde Pública; Sistemas Locais de Saúde;

INTRODUÇÃO

O Estado da Bahia engloba 417 municípios, 812 Distritos e 27 sub-Distritos, com uma população de 14.023.207 habitantes, sendo que a maioria dos municípios possui menos de 50.000 habitantes (90,8%), onde estão concentrados 51,0% da população do Estado.¹ A Bahia apresenta uma realidade difícil, de muitos contrastes, com clima semi-árido e tropical semi-úmido regados pela Bacia de São Francisco, conforme disposto no site do Governo do Estado da Bahia.¹

A Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) participa do sistema de saúde estadual através da prestação de serviços proporcionados por sua rede própria, através da contratação de serviços, pagamentos de serviços e acompanhamento das ações de saúde no Estado da Bahia.²

Essa atuação já representa um avanço no que se refere à participação da SESAB na assistência à saúde, pois visa melhorar a distribuição da assistência no interior do Estado. No final de 2003, com a Programação Pactuada Integrada (PPI), o Estado da Bahia habilitou-se na condição de gestor pleno do sistema estadual de saúde.

A SESAB passou por um processo de reestruturação ao longo do exercício de 2004, voltado para as novas funções assumidas como Gestor do Sistema Único de Saúde na Bahia, Implementador e Agente das Políticas de Atenção à Saúde no Estado, que decorreram da habilitação na Gestão Plena do Sistema Estadual, realizada em 2003.²

Assim, a SESAB ampliou suas competências de planejamento, financiamento, controle e avaliação das ações de saúde, no sentido de garantir apoio no processo de descentralização dessas ações, tendo o processo de regionalização como elemento direcionador da organização dos serviços nos diversos níveis de assistência à saúde, proporcionando, assim mais autonomia aos municípios para tomar decisões e aplicar recursos.²

Nesse contexto, desenvolve-se o Programa Estadual de Transplantes

Instituições:

Secretaria da Saúde, Serviço Social da Coordenação do Sistema Estadual de Transplante (COSET), Salvador, Bahia, Brasil.

Correspondência:

Sílvia Franco Dórea Bandeira

Av. Luís Viana Filho, 4^a Avenida, Plataforma 6, lado B, n^o 400, 4^o andar, Centro Administrativo da Bahia, Sussuarana, Salvador, Bahia, CEP 41745-000.

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

E-mail: sfdb80@yahoo.com.br

Recebido em: 23.03.2009 Aceito em: 30.09.2009

de Órgãos e Tecidos; esse Programa compõe o Sistema Estadual de Saúde e é desenvolvido pelo Governo do Estado da Bahia através da SESAB, da Superintendência de Atenção Integral à Saúde (SAIS) e da Diretoria de Atenção Especializada (DAE).

O responsável pela coordenação do Sistema Estadual de Transplantes, que se deparou com uma carência no Estado com poucas doações, vem enfrentando uma luta árdua para reverter as estatísticas desse procedimento, que representa um alto custo para o Estado.

A Central de Notificação Captação e Distribuição de Órgãos – (CNCDO) – foi criada em 22 de dezembro de 1992 através do Decreto Federal nº. 2.268/97, que regulamentou a Lei Federal nº. 9.434/97, sendo esta Central de Transplantes à época, a primeira Central das regiões Norte / Nordeste e a terceira do país. ³

A CNCDO determina a forma como os órgãos e tecidos são captados e distribuídos no Estado da Bahia, integrando a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO). A CNCDO coordena e fiscaliza as atividades de transplantes de órgãos e tecidos no Estado.

Conforme determina a Lei nº. 9.434/97, que regulamentou a atividade relativa a transplantes no país, entre os anos de 1998 e 2000, através da Resolução da CIB nº. 52 de 04 de setembro de 1998 e da publicação da Lei Estadual, foram formalizadas a Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes (COSET) e a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) da Bahia.

No entanto, a CNCDO-BA foi definitivamente criada, constando do organograma da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia através da Lei Estadual nº. 7.643 de 27 de abril de 2000. A CNCDO está credenciada no Sistema Nacional de Transplantes (SNT) através da Portaria GM/MS nº. 538 de 9 de setembro de 1999, exercendo suas atribuições de acordo com o disposto no artigo 2º da Lei n.º 9.434 em 4 de fevereiro de 1997, os artigos 4º, inciso VIII; artigo 5º, §§ 1º e 2º; e artigo 6º, do Decreto n.º 2.268, com data de 30 de julho de 1997 e nos artigos 3º, §§ 1º e 2º; e artigo 5º, § 1º, incisos de I a VI da Portaria GM / MS n.º 3.407, de 05 de agosto de 1998.

Atualmente, a CNCDO-BA vem passando por profunda reestruturação, não só no que toca aos recursos materiais e humanos, mas também no estabelecimento de normas e fluxos em todo o processo doação / transplante.

Em março de 2001, a Lei nº. 9.434 de 4 de fevereiro de 1997 foi alterada pela Lei n.º 10.211. Essa nova legislação modifica a doação e retirada de órgãos, no que diz respeito à obrigatoriedade do doador deixar registrada sua vontade na Carteira de Identidade, passando a vigorar a solicitação de autorização da família do doador (doação consentida). Essa lei define os critérios para a doação *inter vivos*. Desde então, as doações de não-aparentados só podem ser realizadas com autorização judicial.

Fazendo parte da conformação do Sistema Estadual, a CNCDO é a unidade executiva das atividades do SNT, e tem como finalidades:

I – coordenar as atividades de transplantes no âmbito estadual:

II – promover a inscrição de potenciais receptores, com todas as indicações necessárias à sua rápida localização e à verificação de compatibilidade do respectivo organismo para transplante ou enxerto de tecidos, órgãos e partes disponíveis de que necessite;

III – classificar os receptores e agrupá-los segundo as indicações

do inciso anterior, em ordem estabelecida pela data de inscrição, fornecendo-se-lhes o necessário comprovante;

IV – comunicar ao órgão central do SNT as inscrições que efetuar para a organização da lista nacional de receptores;

V – receber notificações de morte encefálica ou outra que enseje a retirada de tecidos, órgãos e partes para transplante, ocorrida em sua área de atuação;

VI – determinar o encaminhamento e providenciar o transporte de tecidos, órgãos e partes retirados ao estabelecimento de saúde autorizado em que se encontrar o receptor ideal, observado o disposto no inciso III deste artigo;

VII – notificar o órgão central do SNT de tecidos, órgãos e partes não aproveitáveis entre os receptores inscritos em seus registros, para utilização dentre os relacionados na lista nacional:

VIII – encaminhar relatórios anuais ao órgão central do SNT sobre o desenvolvimento das atividades de transplante em sua área de atuação;

IX – exercer controle e fiscalização sobre as atividades de que trata este Decreto;

X – aplicar penalidades administrativas por infração às disposições da Lei nº. 9.434, de 1997;

XI – suspender cautelarmente pelo prazo máximo de 60 (sessenta) dias estabelecimentos e equipes especializadas, antes ou no curso do processo de apuração de infração que tenham cometido se, pelos indícios conhecidos, houver fundadas razões de continuidade de risco de vida ou de agravos intoleráveis à saúde das pessoas;

XII – comunicar a aplicação de penalidade ao órgão central do SNT, que a registrará para consulta quanto às restrições estabelecidas no §2°, do art. 21, da Lei nº. 9.434, de 1997, e cancelamento, se for o caso, da autorização concedida;

XIII – acionar o Ministério Público do Estado e outras instituições públicas competentes para reprimir ilícitos cuja apuração não esteja compreendida no âmbito de sua atuação.⁴

A Resolução nº. 1.480, de 8 de agosto de 1997, do Conselho Federal de Medicina, em seu artigo 9º, explicita:

A propósito a Morte Encefálica ou morte do encéfalo (cérebro e tronco cerebral) equivale à morte clínica estabelecida pelos critérios neurológicos. A Morte Encefálica é estabelecida pela perda definitiva e irreversível das funções do encéfalo por uma causa conhecida (estrutural ou metabólica), comprovada e capaz de provocar o quadro clínico.⁴

Ainda sobre Morte Encefálica, Moura, destaca que:

Constatada e documentada a morte encefálica, deverá o Diretor da instituição hospitalar, ou quem for delegado, comunicar tal fato aos responsáveis legais do paciente, se houver, e à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos a que estiver vinculada a unidade hospitalar onde o mesmo se encontrava internado.⁵

Neste aspecto, algumas dificuldades são verificadas, posto que a CNCDO não tem recebido as notificações de morte encefálica necessárias para desencadear o procedimento de doação de órgãos. Essas dificuldades perpassam pela falta de cultura em transplantes no nosso estado, ausência de conscientização dos profissionais de saúde, negativa familiar.

Vale ressaltar que a Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB) vem promovendo a aquisição de equipamentos para diagnóstico

de Morte Encefálica como EEG (eletroencefalograma) e Doppler transcraniano, visando melhor identificar potenciais doadores.

No tocante ao processo doação / transplante, insta ressaltar a legislação que ampara a criação das Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT).

A Portaria nº. 1.262, de 16 de junho de 2006, dispõe acerca da aprovação do regulamento técnico do sistema de doação de órgãos e tecidos, bem como determina a constituição da comissão intra-hospitalar:

Art. 1º A Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante deve ser composta por no mínimo três membros de nível superior, integrantes do corpo funcional do estabelecimento de saúde, dentre os quais 1 (um) médico ou enfermeiro, designado como Coordenador Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante.

§1º A Comissão de que trata este artigo deverá ser instituída por ato formal da direção de cada hospital e estar diretamente vinculada à diretoria médica do estabelecimento.

§2º Os membros da Comissão não devem ser integrantes de equipe de transplante e/ou remoção de órgãos ou tecidos ou integrar equipe de diagnóstico de morte encefálica.

§3º O coordenador deverá ter certificação de Curso de Formação de Coordenadores Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante, ministrado pelo Sistema Nacional de Transplante (SNT) ou pelas Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos dos Estados ou Distrito Federal, validado pelo SNT. 6

As atribuições da CIHDOTT estão normatizadas na Portaria nº. 1.752, de 23 de setembro de 2005, artigo segundo e seus incisos, que tratam de formalizar os procedimentos dessa comissão, a saber:

Art. 2º Cabe à Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante:

 I – articular-se com a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos do Estado ou Distrito Federal (CNCDO), notificando as situações de possíveis doações de órgãos e tecidos;

 II – identificar os recursos diagnósticos disponíveis na instituição, necessários para avaliação do possível doador de órgãos e/ou tecidos;

III – articular-se com profissionais de saúde encarregados do diagnóstico de morte encefálica e manutenção de potenciais doadores, objetivando a otimização do processo de doação e captação de órgãos e tecidos;

 IV – organizar, no âmbito da instituição, rotinas e protocolos que possibilitem o processo de doação de órgãos e tecidos;

 V – garantir a adequada entrevista familiar para solicitação da doação;

VI – promover programa de educação continuada de todos os profissionais do estabelecimento, para compreensão do processo de doação de órgãos e tecidos;

VII – disponibilizar os insumos necessários para a captação efetiva de órgãos e tecidos no hospital.⁷

Determina a constituição de Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante em todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos.⁷

Ainda com relação à portaria nº. 1.752, de 23 de setembro de 2005, esta determina que:

Art. 1º - todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos devem constituir a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante. 7

As CIHDOTT estão sendo constituídas, treinadas e já começam a produzir frutos, conscientizando técnicos de saúde e a população que pouco conhecia o tema.

As CIHDOTT apresentam-se em diversos estágios, estando algumas mais estruturadas e outras não, com dificuldades de toda ordem, sendo materiais, de recursos humanos que não são disponibilizados - muitas vezes por quantitativo insuficiente de servidores na assistência, que não podem ser remanejados para outras atividades pela Direção da Unidade, a fim de não desfalcar o atendimento - e falta de espaço físico para o devido acolhimento às famílias.

A estruturação das Comissões com dedicação exclusiva faz-se imprescindível para que as famílias em situação de sofrimento possam ter uma boa acolhida no momento da perda de seu ente querido, receber orientações sobre o procedimento e, quiçá, decidir-se pela doação de órgãos e tecidos.

O ingresso do profissional de Serviço Social na Coordenação de Transplantes ocorreu paulatinamente, e a inserção de assistentes sociais vem se dando nas seguintes vertentes: organização de eventos para promover o Programa Estadual e conscientizar a sociedade; palestras em empresas; atuação nas CIHDOTT.

Atualmente, já se desenvolve a interiorização nas regionais de Feira de Santana, Vitória da Conquista, Barreiras, Ilhéus, Itabuna, com capacitação das equipes do Programa de Agentes Comunitários de Saúde/Programa Saúde da Família (PACS/PSF), tais como: médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem e agentes comunitários de saúde.

Vale ressaltar a importância da assinatura do Protocolo de Intenções com as Universidades para a introdução do Módulo de Transplantes nos cursos da área de saúde. Também ocorreu a assinatura de Termo de Cooperação Técnica com as Secretarias Estaduais de Educação; Trabalho, Renda e Esportes; Secretaria da Cultura, segundo o qual o Programa de Transplantes passará a ter uma divulgação constante em todas as ações desenvolvidas por estas Secretarias, inclusive a da Saúde.

Dessa forma, é necessário pontuar o retorno do transplante de coração para o Estado através da Portaria nº. 485 de 09 de setembro de 2008, publicada no Diário Oficial da União, sendo credenciados para tal os Hospitais Santa Isabel e Espanhol, localizados na cidade de Salvador.

Atualmente, começamos a sentir a necessidade de registrar esse trabalho que está sendo realizado trocando experiências com outros Estados. A peculiaridade desse programa é que há possibilidade de agregar profissionais de diversas áreas (específicas da saúde ou não) que, dentro do sistema, encontram como desenvolver sua prática, dando uma contribuição significativa para que o Programa de Transplantes seja cada vez mais ampliado e divulgado, aumentando o quantitativo de doações e, assim, beneficiando os usuários que se encontram na fila de espera, aguardando uma doação.

O Sistema Estadual de Transplantes é complexo e requer constantes intervenções, monitoramento e avaliação. Por esse motivo, o sistema tem sido reestruturado com as modificações a seguir elencadas:

 Aquisição de equipamentos pela Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB) para diagnóstico de Morte Encefálica (seis eletroencefalogramas e dois Dopllers Transcranianos, sendo que alguns dos equipamentos ainda estão em fase de licitação);

- Estabelecimento de convênio com o Hospital Ana Néri para realização de arteriografia cerebral;
- Assinatura de convênios com empresas de transporte interurbano para o transporte de córneas do interior para a capital do Estado;
- Cursos de capacitação para os profissionais de saúde das grandes regionais do Estado, no que diz respeito ao diagnóstico de morte encefálica;
- Promoção de cursos de enucleação de córneas;
- Curso de Coordenadores Intra-Hospitalares (realizado anualmente);
- Elaboração de toda a logística necessária para implantação do Programa de Transplantes nas macro regionais;
- Contratação, através da Secretaria Estadual de Saúde (SESAB), de uma equipe de sete médicos para realizar busca ativa nas unidades hospitalares, com o objetivo de identificar possíveis doadores, fazer manutenção dos mesmos e iniciar o protocolo de morte encefálica;
- Constituição das Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT) nos hospitais do Estado, com servidores com dedicação exclusiva;
- Contratação de Neurologistas para proporcionar a conclusão do protocolo de Morte Encefálica;
- Seis cursos para Diagnóstico de Morte Encefálica para médicos intensivistas, neurologistas e emergencistas em parceria com o Conselho Federal e Conselho Regional de Medicina da Bahia;
- Assinatura de Termo de Cooperação Técnica com Universidades Públicas e Privadas para implantação do Módulo de Transplantes nos cursos de Medicina, Enfermagem, Psicologia e Serviço Social, bem como com as Secretarias de Educação do Estado e Município de Salvador, para implantar programa de divulgação acerca do tema nas escolas de ensino médio e fundamental;
- Termo de Cooperação Técnica com as Secretarias de Cultura, Emprego, Renda e Esportes;
- Cursos com profissionais e estudantes da área de saúde acerca do processo de doação / transplantes, com o objetivo de capacitá-los principalmente para o diagnóstico de morte encefálica, manutenção do potencial doador e entrevista familiar;
- Planejamento em parceria com a Escola de Saúde Pública do Estado do Curso de Especialização Multiprofissional em Transplantes (provavelmente o primeiro curso de especialização dessa área no Norte/Nordeste);
- Treinamento em Transplantes para Equipes de PACS/PSF de Feira de Santana, Ilhéus, Itabuna, Vitória da Conquista e Salvador (em curso, com capacitação total prevista de cerca de 3.000 profissionais naqueles municípios), sendo que os agentes comunitários de saúde atuarão como multiplicadores no processo de doação de órgãos / tecidos;
- Realização constante de eventos para propagar a cultura da doação de órgãos junto à população, ao meio acadêmico e aos técnicos da área de saúde, a exemplo do Encontro de

Especialidades em Transplantes, realizado em setembro / 2009, com cerca de 800 participantes.

No tocante à adequação e suficiência, em face da demanda da estrutura implantada no Estado da Bahia para a realização de transplantes, tem primordial importância ressaltar as ações desenvolvidas pela Coordenação do Sistema Estadual, nesse aspecto:

- Levantamento de todas as clínicas de nefrologia e reestruturação do sistema de transplantes, referenciando as clínicas aos Centros Transplantadores;
- Implantação de campo de estágio de Medicina e Enfermagem;
- Sensibilização junto às Universidades através de palestras e participação em eventos divulgando o Programa Estadual de Transplantes, da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia;
- Assinatura de convênios com empresas de ônibus interurbanos para transporte de tecido ocular humano;
- Reestruturação da CNCDO;
- Implementação de novos fluxos e estabelecimento de rotinas para otimizar o Sistema Estadual de Transplantes;
- Confecção de Manual Informativo contendo o Protocolo de Morte Encefálica e manutenção do potencial doador;
- Reorganização da equipe de Enfermagem da CNCDO;
- Cursos de Capacitação em Transplantes para o Corpo de Bombeiros, para que atuem como multiplicadores;
- Formação de equipe médica para realizar busca ativa de potenciais doadores de órgãos e tecidos;
- Instituição de CIHDOTT nos hospitais públicos, particulares e filantrópicos com mais de 80 leitos;
- Acompanhamento diário dos Protocolos de Morte Encefálica no Hospital Geral do Estado;
- Realização de Busca Ativa diária nos Hospitais da Grande Salvador;
- Reunião com todas as equipes transplantadoras com o intuito de otimizar o sistema, modificando rotinas;
- Verificação da validade do credenciamento de todos os estabelecimentos e equipes transplantadoras, com inspeção das unidades para averiguar a possibilidade de renovação, solicitando regularização de registro e cadastramento de clínicas novas, conforme o caso, para todos os transplantes;
- Introdução do Módulo de Transplantes enquanto disciplina nos cursos da área de saúde;
- Organização de Encontro Ecumênico para congregar todas as religiões no processo doação/transplante;
- Elaboração da Programação de Operacionalização Padrão (POP) dos procedimentos de Enfermagem e do nível administrativo;
- Envio de cartas de agradecimento a todas as famílias doadoras de órgãos e tecidos;
- Criação de serviço 0800 para atendimento à população e esclarecimento de dúvidas sobre o processo doação/transplante;
- Participação no Projeto Ação Global do Serviço Social da Indústria (SESI) para divulgação do Programa Estadual de Transplantes;
- Realização de palestras em feiras, empresas, hospitais, congressos;

- Realização de cursos de capacitação para Coordenadores das Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes, totalizando 04 (quatro) cursos;
- Realização de sessão solene na Câmara de Vereadores para divulgação do Programa Estadual de Transplantes;
- Redefinição do fluxo de córneas junto ao Banco de Olhos;
- Implantação do Programa de Transplantes nos municípios do interior do Estado, a exemplo de Barreiras, Feira de Santana, Ilhéus, Itabuna, Vitória da Conquista;
- Realização de treinamento técnico na CNCDO para o sistema 5.0 DATASUS;
- Organização de Mini-curso de Enfermagem para Universidades;
- Divulgação do Programa Estadual de Transplantes em busdoor:
- Retorno do Transplante de Coração no Estado, sendo o ato oficializado através de publicação no dia 09/09/2008 no Diário Oficial da União da Portaria de n.º 485, autorizando os hospitais Espanhol e Santa Izabel a realizar o procedimento;
- Elaboração de Projeto para Implantação do Núcleo de Transplantes em Vitória da Conquista e no Hospital Geral Roberto Santos;
- Assinatura de Protocolo de Intenções com Universidades do

- Estado para introdução do Módulo de Transplantes como disciplina optativa nos cursos da área de saúde (Medicina, Enfermagem, Psicologia e Serviço Social);
- Confecção do Manual do Paciente em Lista (cartilhas), a fim de fornecer informações básicas sobre doação/transplantes à população;
- Participação da Coordenação Estadual de Transplantes em vários Congressos;
- Acompanhamento dos resultados pós-transplante das diversas equipes transplantadoras;
- Confecção do Protocolo de Transplante Renal no Estado;
- Reuniões das Câmaras Técnicas.

CONCLUSÃO

A reestruturação do Sistema Estadual de Transplantes é tarefa árdua, complexa e inexaurível. A Coordenação de Transplantes tem envidado esforços no sentido de amoldar o Sistema de acordo com as necessidades que surgem ao longo do processo de doação, para que o programa não sofra solução de continuidade. A Bahia é um Estado que ainda não tem uma cultura voltada para o Transplante, o que representa outro aspecto a ser trabalhado através de programas de sensibilização constantes. Este é um longo caminho a ser percorrido.

ABSTRACT

Purpose: Aiming to improve the structure of the State Program of Transplantation of Organs and Tissues to attain better results, it is joining a Coordinator in the State System of Transplantation, whose knowledge and experience has been helped to add a positive changing in the system. Upon this fact, this article aims to describe the changes in the current transplantation system in Bahia. Despite the difficulties found, the system configuration has been successfully implemented fulfilling the intended purpose, which is to offer the best quality health services to the population.

Keywords: Organ Transplantation; Local Health Systems; Public Health

REFERÊNCIAS

- Historia do Estado. Percorrendo o Brasil de A a Z. São Paulo [acesso em: 27 fev. 2009. Disponível em: http://www.citybrazil.com.br/ba/index/php.
- Bahia. Secretaria Estadual de Saúde. Plano estadual de saúde 2004/2007. Salvador: A Secretaria; 2004.
- 3. Brasil. Presidência da Republica. Decreto nº 2.268 de 30 de junho de 1997. Regulamenta a Lei nº. 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. Brasília [acesso em: 22 dez. 2008]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil/decreto/1997/D2268.htm.
- 4. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.480, de 08 de agosto de 1997. Determina que a morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias [acesso em: 22 dez. 2008]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1480_1997.htm.

- Moura ES, coordenador. Protocolo de morte encefálica: rotinas do transplante no estado da Bahia: diagnóstico de morte encefálica e manutenção do potencial doador. Salvador: Secretaria da Saúde do Estado da Bahia; 2008.
- 6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.262 de 16 de junho de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para estabelecer as atribuições, deveres e indicadores de eficiência e do potencial de doação de órgãos e tecidos relativos às Comissões Intrahospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT) [acesso em: 22 dez. 2008]. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/portaria/Portaria%201262%20de%2016%20de%20junho%20de%202006.htm.
- Brasil. Ministério da Saúde, Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.752, de 23 setembro de 2005. Determina a constituição de Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante em todos os hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos [acesso em: 22 dez. 2008]. Disponível em: http://dtr2001.saude. gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1752.htm.

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 e revisores originais, Artigos de Revisão, Apresentação de Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Ciências Básicas Aplicadas aos Transplantes, Opinião Técnica, Prós e Contras, Imagem em Transplante e Literatura Médica e Transplantes.

ARTIGOS ORIGINAIS

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

ARTIGOS DE REVISÃO

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

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

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

CARTAS AO EDITOR

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

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

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

OPINIÃO TÉCNICA

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

PRÓS E CONTRAS

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

IMAGEM EM TRANSPLANTE

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

Normas de Publicação 1217

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, Whitington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1°.World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

Couto WJ, Transplante cardíaco e infecção [tese]. São Paulo:Universidade Federal de São Paulo; 2000.

Pestana JOM. Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

Matsuyama M, Yoshimura R, Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Kadotani Y, et al. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia reperfusion injury. Transplantation [serial online] 2003 [cited 2003 Aug 25];76:786-91. Available from: URL: http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi.

HOMEPAGE

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizada em 2002 May 16; acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: http://www.cancer-pain.org/

PARTE DE UMA HOMEPAGE

American Medical Association [homepage na Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizada em 2001 Aug 23; acesso em 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html

Obs: Dados não publicados, comunicações pessoais, deverão constar apenas em "notas de rodapé". Trabalhos enviados para a revista devem ser citados como trabalhos no "prelo", desde que tenham sido aceitos para publicação. Deverão constar na lista de Referências, com a informação: [no prelo] no final da referência, ou [in press] se a referência for internacional.

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

- Tabelas: Devem ser confeccionadas com espaço duplo. A numeração deve ser seqüencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado. No máximo, quatro tabelas deverão ser enviadas.
- Figuras: (gráficos, fotografias, ilustrações): As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada. As figuras deverão ser enviadas em branco e preto.
- Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título.

ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados para: e-mail: abto@abto.org.br

ou

Jornal Brasileiro de Transplantes – JBT A/C Dr. Mário Abbud Filho Av. Paulista, 2001, 17° andar - Cj. 1704/1707 01311-300 – São Paulo – SP (Tel/Fax.: 011-3283-1753)

Rapamiume® (sirolimo) - APRESENTAÇÕES: Cartucho com 1 frasco de vidro âmbar de 50 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 à ciclosporina e corticosteroides. CONTRAINDICAÇÕES: Rapamune® (sirolimo) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação. PRECAUÇÕES: Gravidez: sirolimo pode ser usado durante a gravidez somente se o beneficio potencial à máe 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 sarque 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 veiculos ou operar máquinas. Deve-se monitorar a função renal, considerando atustes convenientes do esquema imunossupressor. Além disso, deve-se administrar profilaxia contra Pneumocystes carinil e contra CMV. Em mulheres é necessário usar método contraceotivo eficaz entes, durante e após o tratamento. Linfocele, Cicatrização de Ferida e Acumulo de Fluidos, Câncer de pele, Hiperlipidemia, Rabdomiólise e Proteinuria, Conversão para Rapamune® (sirolimo) em Pacientes com Taxa de Filtração Glomenular < 40 mL/min, uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Sindrome urêmica hemolitica inducida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopêrica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MÁT), 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 Rapamuneil (sirolimo). ADVERTÊNCIAS: A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, sepse e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafiliactoides, foram associadas à administração de sirolimo. Não se recomenda o uso de sirolimo como terapia imunossupressora para pacientes submetidos ao transplante de figado 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 initidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, vorionazol, ciotrimazol, fluconazol, introconazol, entromicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, dilitazem, nicardipina, verapamil, cisagnida, metoclogramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, nitonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifabutina, rifabutina, renbamazepina, fenobarbital, fenibolna, Hypericum perforatum e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com micro-organismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos aitera 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 pomeio (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP344. 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 corticosteroides; assim, a frequência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação à ciclosporina e corticosteroides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram degendentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: linfocele; 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; sepse; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarreia; estomatite; anemia; hipercolesterolemia; trombocitopenia; hipertrigliceridemia; leucopenia; neutropenia; púrpura trombocitopénica trombótica/sindrome urêmica hemolitica; hipocalemia; aumento da DHL; alterações nas provas de função hepática; aumento da TGO; aumento da TGP; artralgía; necrose óssea; epistaxe; pneumonia; pneumonite; acne, erupção cutánea; infecção do trato urinário, pielonefrite; doença pulmonar intersticial e hepatotoxicidade. POSOLOGIA: Inicia-se o tratamento com Rapamune[®] (sirollimo) em associação à ciclosporina e corticosteroides. Rapamune® (sirollimo) deve ser administrado por via oral uma vez por dia. A dose inicial de Rapamune® (sirollimo) deve ser administrada assim que possível após o transplante. A redução e retirada da ciclosporina é recomendada entre 2 e 4 meses agós 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 cíclosporina: 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 niveis de concentrações sanguineas mínimos variando de 16 a 24 ng/ml (método cromatográfico HPLC - UV) no primeiro ano. Após este ano, as concentrações pretendidas do sircolimo devem ser de 12 a 20 ng/ml (método cromatográfico). Atenção cuidadosa deve ser feita aos sinais/sintomas clínicos, biógsia 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 à 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sanguinea. Pacientes de alto risco imunológico Terapia com Rapamune® (sirolimo) em Associação: Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado em associação a tacrolimo e corticosteroldes ou ciclosporina e corticosteroldes no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco imunológico (definidos como receptores de transplante negros e/ou receptores de retransplante renal que perderam um alcenxerto 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 inicio 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^o (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/d/a, administrada em doses divididas, e a dose deve ser ajustada para atingir concentrações minimas 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 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 sanque total de 200-300 ng/mL até a semana 2, 150-200 ng/mL da semana 2 à 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/día. 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® (sírollimo) = dose atuai x (concentração pretendida/concentração atual). Deve-se considerar uma dose de ataque além da nova dose de manutenção quando for necessánio 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 ciclospórina 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 dosé 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 Sanguinea: Na maioria dos pacientes, não é necessária a monitorização de rotina dos níveis terapêuticos do medicamento. Os níveis sanquineos do sirolimo devem ser monitorizados em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e índutores da CYP3A4 e da gilcoproteína 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 sanguineo em 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação a film de confirmar que a concentração esteja dentro da faixa recomendada. Orientações para Diluição e Administração de Rapamune[®] (sirolimo) Solução Oral: O sirolimo deve ser diluido apenas em água ou suco de laranja, somente em copos de plástico ou vidro. Não usar suco de pomeio (grapefruit) ou qualquer outro líquido para diluir o sirolimo. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MEDICA. Registro M5 - 1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação: Wyeth Indústria Farmaceutica Lida. - Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1017 - 109 andar - Itaim - Bibl, São Paulo - CEP 04530-001. Para informações completas, consultar a buia do produto. RPM100BCDS21. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

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. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al. for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2006;17:581-589. 3. Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, KellerP,De Geest S. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. American journal of transplantation: 2007 Jan;7(1):108-16.

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.









Em pacientes com transplante renal com risco imunológico baixo a moderado

Comece cedo¹

Use Rapamune® (sirolimo) em um plano de 2 estágios para preservar a função renal a longo prazo²

Estágio 1: Estratégia de curto prazo

Estágio 2: Estratégia de manutenção

BASEADA EM InC COM RAPAMUNE®*

BASEADA EM RAPAMUNE®1

Transplante renal

2 a 4 meses eliminação do InC Tempo

*CsA + Rapamune® + ST | †Rapamune® + ST

- Planeje para usar Rapamune® (sirolimo) o mais rápido possível após o transplante renal¹
- Elimine o InC em 2 a 4 meses²

Planeje ajudar seus pacientes

Uso precoce e planejado de Rapamune® (sirolimo) com eliminação de InC

- Função renal preservada a longo prazo²
- Malignidade após o transplante significativamente reduzida em 5 anos²
- Demonstrou excelente sobrevida do enxerto e do paciente a longo prazo (5 anos)¹
- Uma tomada ao dia facilita a adesão ao tratamento³





Wyeth Indústria Farmacéutica Ltda. Rua Dr. Renaio Paes de Barros, 1017 - 10º andar Itaim Bibl - CEP 04530-011 - São Paulo - SP www.wieth.com.br.







- CERTICAN® É EFICAZ NA REDUÇÃO DO RISCO DE REJEIÇÃO AGUDA¹
- CERTICAN® PERMITE A REDUÇÃO PRECOCE DOS CNIs²
- CERTICAN® É BEM TOLERADO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO³

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.

