



Jornal
Brasileiro de
Transplantes

JBT

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 13, Número 1, jan/mar 2010



CONFIANÇA PARA RECOMEÇAR UMA NOVA VIDA COM MENOS RISCOS DE REJEIÇÃO.

Prograf[®], quando usado como base da terapia após o transplante, reduz significativamente o risco de rejeição do enxerto¹.

- Redução de 44% na perda do enxerto após 6 meses e 29% após 3 anos.¹

Prograf[®]
tacrolimo
CONFIANÇA PARA RECOMEÇAR.

* Benefício clínico com maiores níveis sanguíneos devido ao risco de desenvolvimento de diabetes.¹

** Quando comparado com ciclosporina como terapia de base.¹

Contra-indicações: Prograf[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao tacrolimo ou a qualquer componente da fórmula. Prograf[®] injetável é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao HCO-60 (sal de colestiról 60) hidroquinolona.

Interações Medicamentosas: Deve-se tomar cuidado ao administrar Prograf[®] com medicamentos que podem estar relacionados com disfunções renais. Fármacos que podem afetar as concentrações de tacrolimo. Drogas que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue: Inibidores da canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, verapamil), Antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina, trovandromona), Agentes antifúngicos (itraconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol), Agentes gastrointestinais pró-cinéticos (cisaprida, metoclopramida). Outros fármacos (formoterol, clonazepam, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinodiol, metoprolol, nifedipina, inibidores da protease, rifampina, teofilina de magnésio e alumínio). Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue: Anticonvulsivos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), Antimicrobianos (rifabutin, rifampicina, rifapirina), Fitoterápicos (Erva de São João). Outros drogas (propranolol). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A (ex. nefazodol, ritonavir) são administrados concomitantemente com tacrolimo. O tacrolimo pode afetar a farmacocinética de outros medicamentos, como a fenitoína. Suco de "grape fruit" (pomelo) afeta o metabolismo mediado por CYP3A e deve ser evitado. Outras Interações Medicamentosas: o uso de vacinas vivas deve ser evitado. Prograf[®] (tacrolimo) Forma Farmacológica e Apresentação: Embalagem com 50 cápsulas de 0,5 mg e 5mg, 100 cápsulas de 1 mg e solução injetável esteril concentrada em embalagem com 10 ampolas de 1 mL e 5 cápsulas com 10 ampolas de 1 mL, cada mL de solução injetável contém 5mg de tacrolimo. Usos Adulto e Pediátrico: Indicações e Posologia: Prograf[®] é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que recebem transplantes sólidos de fígado e rim. É recomendado que Prograf[®] seja utilizado concomitantemente com corticosteróides adrenais. Prograf[®] SOLUÇÃO INJETÁVEL (solução para infusão intravenosa): por causa do risco de anafilaxia deve ser reservado aos pacientes que não estão aptos a tomar Prograf[®] cápsulas. A dose inicial não deve ser administrada antes de 6 horas depois do transplante e a dose inicial é 0,03-0,05 mg/kg/dia em forma de infusão EV contínua. Os pacientes adultos devem receber os limites inferiores da faixa de dose. Terapia concomitante com corticosteróides adrenais é recomendada logo após o transplante. A infusão EV contínua de Prograf[®] solução injetável deve ocorrer somente até o paciente conseguir tolerar a administração oral de Prograf[®] cápsulas. Prograf[®] CÁPSULAS: Resumo das recomendações de dose oral inicial e as concentrações no sangue total respectivamente: Adultos - Transplante renal: 0,2 mg/kg/dia*, mês 1 - 3: 7-30 ng/mL, mês 4 - 12: 5-15 ng/mL. Adultos - Transplante hepático: 0,10 - 0,15 mg/kg/dia*, mês 1 - 12: 5-20 ng/mL. Crianças - Transplante hepático: 0,15 - 0,20 mg/kg/dia*, mês 1 - 12: 5-20 ng/mL. * Nota: dividida em duas doses, administradas a cada 12 horas. Transplantes Hepáticos: iniciar terapia oral com Prograf[®] cápsulas se possível. Se a terapia EV for necessária, a mudança de Prograf[®] solução injetável para cápsulas é recomendada assim que a terapia oral puder ser tolerada. Em um paciente recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8-12 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. Em pacientes receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de "grape fruit" (POMELÃO) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e toxicidade. Doses menores de Prograf[®] podem ser suficientes como terapia de manutenção. Transplante Renal: A dose inicial de Prograf[®] pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser ajustada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica e Angiot. Pacientes negros podem requerer doses mais elevadas para alcançar concentrações sanguíneas comparáveis. Verificar recomendações sobre as diferenças de doses e concentrações mínimas entre caucasianos e negros na bula completa. Pacientes Pediátricos: Pacientes pediátricos receptores de transplante hepático sem disfunção renal ou hepática preexistente requerem e toleram doses mais elevadas que os adultos para alcançar concentrações sanguíneas similares. Portanto, é recomendado que a terapia seja iniciada em pacientes pediátricos com uma dose intravenosa inicial de 0,03-0,05 mg/kg/dia e uma dose oral inicial de 0,15-0,20 mg/kg/dia. Ajustes na dose podem ser necessários. A experiência em pacientes pediátricos receptores de transplante hepático é limitada. Pacientes com Disfunção Renal ou Hepática: devido ao potencial de nefrotoxicidade, esses pacientes devem receber doses no limite inferior das faixas de dose intravenosa e oral recomendadas. Reduções adicionais na dose devem ser consideradas. A terapia de Prograf[®] usualmente deve ser iniciada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória. Conversão de um Tratamento Imunossupressor para Outro: Prograf[®] não deve ser usado simultaneamente com ciclosporina. Prograf[®] ou ciclosporina devem ser descontinuados no mínimo 24 horas antes de iniciar o outro. Na presença de concentrações elevadas de Prograf[®] ou ciclosporina, a administração do medicamento deve, em geral, ser adiada. ADVERTÊNCIAS: medicamentos imunossupressores podem afetar focos primários de tuberculose e a suscetibilidade aumentada à infecção e o possível desenvolvimento de infome podem ser resultado da imunossupressão. Somente médicos com experiência em terapia de imunossupressão e tratamento de pacientes com órgãos transplantados devem prescrever Prograf[®]. Vire por conta dos pacientes receptores de transplante renal que foram tratados com Prograf[®] relataram Diabetes mellitus independentemente do transplante (DMIT), sendo que pacientes negros e hispânicos apresentaram um risco mais elevado. Os seguintes dados podem ser observados na bula completa: a incidência de DMIT por taxa e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um Estudo Clínico Fase III, incidência de DMIT e uso de insulina em pacientes 2 anos após transplantes renais em Estudo Fase III e incidência de DMIT e uso de insulina no primeiro ano em pacientes receptores de transplante hepático. Prograf[®] pode causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade, particularmente em doses elevadas. Deve-se tomar cuidado ao utilizar tacrolimo com outros medicamentos nefrotóxicos. Hipertensão leve a grave foi relatada. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e distúrbios do potássio não devem ser utilizados durante a terapia com Prograf[®]. Neurotoxicidade, incluindo tremores, dores de cabeça, e outras alterações na função motora, no nível mental, e nas funções sensoriais foram relatadas. Convulsões ocorreram em pacientes adultos e pediátricos. Coma e delírios foram associados com elevadas concentrações plasmáticas de tacrolimo. Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo Prograf[®] tiveram um risco aumentado de desenvolver infome e outras doenças malignas, particularmente do trato urinário. O risco parece estar relacionado à intensidade e duração da imunossupressão ao invés de estar relacionado à utilização de algum agente específico. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos, sendo que o risco é maior em crianças mais novas que estão sob o risco de infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidos ou que passam a receber Prograf[®] após um longo período de terapia de imunossupressão. Pacientes recebendo Prograf[®] injetável devem ficar sob observação contínua durante pelo menos 30 minutos após o início da infusão e em intervalos frequentes após esse período. Se sinais ou sintomas de anafilaxia ocorrerem, a infusão deve ser interrompida. Uma solução aquosa de epinefrina e uma fonte de oxigênio devem estar disponíveis próximas ao leito. Suco de "grapefruit" afeta o metabolismo mediado por CYP3A e deve ser evitado. Os imunossupressores podem afetar a vacinação. Portanto, durante o tratamento com Prograf[®], a vacinação pode ser menos eficaz. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; vacinas vivas podem injetar, mas não são tão limitadas a sarampo, causim, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela e tétano. Precauções: Gravidez: hipertenso, a terapia hipertensiva pode ser necessária. Como tacrolimo pode causar hipertensão, distúrbios do potássio devem ser evitados. Agentes bioproduzidos do canal de cálcio podem ser eficazes no tratamento da hipertensão associada ao uso de Prograf[®]. A interferência de tacrolimo no metabolismo pode requerer redução da dose. Pacientes com Disfunção Renal e Hepática: os pacientes devem ser monitorados até o final do tratamento e ajustes na dose devem ser considerados. Hipertrofia da mandíbula observada em crianças e adultos parece ser reversível na maioria dos casos após a redução da dose ou descontinuação da terapia. Gravidez e Lactação: Categoria C. Em ratos e coelhos, efeitos adversos foram observados nos fetos principalmente em doses elevadas que foram tóxicas para as mães. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Tacrolimo é transferido através da placenta. O uso de Tacrolimo durante a gravidez foi associado com hipertensão neonatal e disfunção renal. Prograf[®] deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício para a mãe justificar o risco potencial ao feto. Como o tacrolimo é excretado no leite materno, a amamentação deve ser evitada. Pacientes pediátricos: para receptores de transplante renal a experiência é limitada. Para receptores de transplante hepático foram observados casos bem sucedidos. Reações Adversas: Transplantes Hepáticos: As principais reações adversas de Prograf[®] são tremores, cefaleia, diarreia, hipertensão, náuseas e disfunção renal. Ocorrência com administração via oral e intravenosa de Prograf[®] e podem responder a uma redução da dose. Hipertensão e hipomagnesemia ocorreram em pacientes recebendo terapia com Prograf[®]. Hiperglicemia também foi observada em muitos pacientes. Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante hepático tratados com tacrolimo (incluindo combinações de dois estudos controlados) estão a seguir, por sistema e por ordem de frequência: cefaleia, tremor, insônia, parostesia, diarreia, náuseas, constipação, teste de função hepática anormal, anemia, vômito, hipertensão, função renal anormal, aumento da creatinina, aumento do nitrogênio da uréia sanguínea, infecção do trato urinário, oligúria, hipotensão, hipotermia, hiperglicemia, hipomagnesemia, anorexia, leucocitose, trombocitopenia, dor abdominal, dor de cabeça, dor nas costas, acido, edema periférico, estase pleural, astenia, dispnéia, prurido, rash cutâneo. Transplantes Renais: As reações adversas mais frequentemente relatadas foram infecção, tremor, hipertensão, decréscimo da função renal, constipação, diarreia, cefaleia, dor abdominal e insônia. Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com Prograf[®] foram: tremor, cefaleia, insônia, parostesia, tontura, diarreia, náuseas, constipação, vômito, dispnéia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipotermia, hipomagnesemia, hipotensão, Diabetes mellitus, hipotensão, hiperglicemia, edema, anorexia, insônia, constipação, vômito, diarreia, náuseas, constipação, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispnéia, aumento da tosse, arritmia, rash cutâneo, prurido. Superiores: A experiência disponível com superdoses é limitada. Superdoses acima de 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Baseado-se na pequena solubilidade aquosa e na extensiva ligação a proteínas plasmáticas, se antecipa que o tacrolimo não é dializável; não existe nenhuma experiência com hemofiltrado com carvão. O uso oral de carvão ativado foi relatado para o tratamento de superdoses agudas, mas essas experiências não foram suficientes para garantir a recomendação de seu uso. Em geral, medidas de suporte e tratamento de sintomas específicos devem ser seguidos em todos os casos de superdoses. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Ao apresentar os sintomas e médicos devem ser consultados. Janssen-Cilag Farmacológica, Reg. MS: 1.1236.3347. Informações adicionais para prescrição: ver bula completa. INFOC 0800 7013017 - www.janssen-cilag.com.br - Cód. B: 698808 - © Marca de Janssen Int'l Co. Ltd. Não há direitos de patente concedidos nos Estados Unidos. Referência bibliográfica: 1. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ 2005; 331:810. INFOC nº 1815/2605.

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.13, n.1, p. 1221 - 1280, jan/mar 2010

Editor Chefe

Mário Abbud Filho - SP

Editores Assistentes

Andy Petroianu - MG
Nicolas Panajotopoulos - SP

Editores Adjuntos

Ben-Hur Ferraz Neto
Henry de Holanda Campos
José Osmar Medina Pestana
Maria Cristina Ribeiro de Castro
Valter Duro Garcia
Walter Antonio Pereira

Conselho Editorial Nacional

Adriano Miziara Gonzalez - SP
Alexandre Bakonyi Neto - SP
André Ibrahim David - SP
Bartira de Aguiar Roza - SP
Cláudia Maria Costa de Oliveira - CE
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
Irene Noronha - SP

João Eduardo Nicoluzzi - PR
Jorge Milton Neumann - RS
Karina Dal Sasso Mendes - SP
Marcelo Moura Linhares - SP
Marilda Mazzali - SP
Niels Olsen Saraiva Camara - SP
Paulo Celso Bosco Massarollo - SP
Paulo Sérgio da Silva Santos - SP
Rafael Fábio Maciel - PE
Renato Ferreira da Silva - SP
Roberto Ceratti Manfro - RS
Tércio Genzini - 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. Soullillou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins
T. B. Strom (Boston-USA)

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

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

Diretorias Anteriores

1987/1988 - Diretor Executivo - Jorge Kalil
1987/1990 - Presidente do Conselho Deliberativo - Emil Sabbaga
1989/1990 - Diretor Executivo - Ivo Nesralla
1991/1992 - Diretor Executivo - Mário Abbud Filho
1991/1992 - Presidente do Conselho Deliberativo - Silvano Raia
1993/1994 - Diretor Executivo - Luiz Estevam Ianhez
1995/1996 - Presidente - Elias David-Neto

1997/1998 - Presidente - Valter Duro Garcia
1999/2001 - Presidente - Henry de Holanda Campos
2002/2003 - Presidente - José Osmar Medina Pestana
2004/2005 - Presidente - Walter Antonio Pereira
2006/2007 - Presidente - Maria Cristina Ribeiro de Castro
2008/2009 - Presidente - Valter Duro Garcia

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.13, n.1, p. 1221 - 1280, jan/mar 2010

Diretoria (Biênio 2010 - 2011)

Presidente	Ben-Hur Ferraz-Neto - SP
Vice-Presidente	Henry de Holanda Campos - CE
Secretário	Lucio Pacheco - RJ
2º Secretária	Marilda Mazzali - SP
Tesoureiro	Joel de Andrade - SC
2º Tesoureiro	Alfredo Inácio Fiorelli - SP
Conselho Consultivo	Maria Cristina Ribeiro de Castro - SP (Presidente)
	Valter Duro Garcia - RS (Secretário)
	Walter Antonio Pereira - MG
	José Osmar Medina Pestana - SP
	Jorge Neumann - RS
	Mario Abbud Filho - SP

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

Todos os direitos em língua portuguesa reservados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO.

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização expressa desta associação.

SUMÁRIO

EDITORIAL.....	1226
-----------------------	-------------

ARTIGO ESPECIAL

WORLD KIDNEY DAY 2011: PROTECT YOUR KIDNEYS, SAVE YOUR HEART.....	1228
--	-------------

William G Couser, MD; Miguel C Riella, MD

ARTIGOS ORIGINAIS

ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM HUMANOS – COMPARANDO O PAPEL DA LESÃO DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO EM ENXERTOS ESTEATÓTICOS VS NÃO ESTEATÓTICOS NO TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	1232
---	-------------

Huda Maria Noujaim, Edna Frasson de Souza Montero, Cristiane FS Ribeiro, Vera L Cappelozzi, Regina G Santos, Fábio Crescentini, Marcelo Perosa de Miranda, Tércio Genzini

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMÁTICA DE DOAÇÃO DE CÓRNEAS EM INSTITUIÇÃO HOSPITALAR DE CARDIOLOGIA DE SÃO PAULO	1242
--	-------------

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

ALTERAÇÕES PRECOSES NOS MARCADORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL DE DOADOR VIVO.	1246
--	-------------

Giovanna Parada Martins, Francival Leite de Souza, Andréa Rodrigues de Sousa, Karenn Barros Bezerra

PROPOSAL FOR A PROGRAM TO ENHANCE RENAL TRANSPLANTATION OPPORTUNITY FOR HIGHLY SENSITIZED PATIENTS.....	1251
--	-------------

Érika Fernandes Campos, Ilias Ioannis Nikolaos Doxiadis, Julia Temin, Andrea Plochow, Elaine Cristina Bellintani, Yuriko Miyamoto, Lidia Vieira Dantas, José Osmar Medina-Pestana, Frans Claas3, Maria Gerbase-DeLima

ARTIGO REVISÃO

MORTE ENCEFÁLICA: ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM.....	1258
---	-------------

Cátia Millene Dell Agnolo, Rosane Almeida de Freitas, Diogo Fraxino de Almeida, Vanessa Paula Lanjoni, Magda Lúcia Félix de Oliveira

RELATO DE CASO

INFECÇÃO POR POLIOMA VÍRUS APÓS TRANSPLANTE RENAL: RELATO DE CASO	1263
--	-------------

Kellen Micheline Alves Henrique Costa, José Bruno de Almeida, Ricardo Humberto de Miranda Félix, Maurício Ferreira da Silva Júnior, Marcelo Fabiano de Franco

OPINIÃO TÉCNICA

A IMPORTÂNCIA DO ASSISTENTE SOCIAL NAS COMISSÕES INTRA-HOSPITALARES DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTES	1268
--	-------------

Sílvia Franco Dórea Bandeira, Sandra Maria Melo Behrens

NORMAS DE PUBLICAÇÃO	1274
-----------------------------------	-------------

EDITORIAL

O interessante artigo / proposta de Érika Fernandes Campos e col. chama a atenção sobre o grave e crônico problema dos pacientes hipersensibilizados.

Terasaki, pela primeira vez, demonstrou no final dos anos sessenta, que anticorpos pré-formados contra os antígenos HLA classe I do doador (DSA, do inglês donor-specific antibodies) são associados com alto risco de perda do enxerto renal por rejeição hiperaguda e são, portanto, uma contraindicação ao transplante.

A sensibilização contra antígenos HLA é detectada pela assim chamada reatividade contra painel (PRA). Nesse exame, o soro do receptor é testado contra certo número de células de indivíduos normais que poderiam eventualmente ser doadores de órgãos, utilizando o método CDC sensibilizado com AHG. As células são selecionadas para representar a distribuição dos antígenos HLA da população local e, em consequência, a positividade contra este painel reflete a reatividade contra a população.

Nos últimos anos foram introduzidos os ensaios de fase sólida na pesquisa de anticorpos anti-HLA. Esses ensaios não utilizam células mas moléculas HLA aderidas em placas (ELISA) ou microesferas usadas em um sistema de citometria de fluxo ou uma plataforma Luminex, ambas mais sensíveis do que a CDC. O método Luminex, mais sensível e confiável do que o ELISA, é atualmente adotado pela quase totalidade dos laboratórios.

Utilizam-se basicamente três tipos de microesferas: (1) no primeiro, são utilizadas microesferas com grande número de moléculas HLA classe I e classe II, proporcionando um resultado positivo ou negativo; (2)

no segundo, cada microesfera representa uma célula com duas moléculas provenientes dos dois alelos de cada locus HLA, fornecendo assim o valor do PRA e (3) no terceiro uma única molécula HLA é fixada nas microesferas (single antigen beads). Este último é particularmente útil para a caracterização dos anticorpos.

Quando um doador é disponível, após sua tipificação HLA, pode-se prever o êxito negativo da prova cruzada prospectiva: na ausência de anticorpos específicos para os antígenos incompatíveis do doador, a prova cruzada quase certamente será negativa. Esse processo constitui a prova cruzada virtual.

A introdução da técnica Luminex levou à redefinição da sensibilização. Todos os dados publicados indicam que a sensibilidade desse teste é muito superior quando comparado com aqueles que usam células, inclusive com a citometria de fluxo.

Como todas as técnicas, a do Luminex apresenta suas limitações. Não todos os anticorpos detectados por Luminex são, de fato, clinicamente relevantes. Somente uma parte de pacientes transplantados com prova cruzada clássica negativa e virtual positiva desenvolveram rejeição humoral aguda. Sabe-se que o ensaio pode dar resultado falso-positivo devido ao fato que, durante o processo da fixação nas microesferas, as moléculas HLA podem perder sua configuração e apresentar um novo epitopo, inexistente quando normalmente expressas nas células.

Mesmo no caso de resultados realmente positivos, o teste pode detectar anticorpos de escassa relevância clínica. A caracterização dos anticorpos detectados exclusivamente por Luminex como clinicamente rele-

vantes ou não é atualmente objeto de intensos estudos e até hoje não existem evidências de que estes sejam associados à rejeição hiperaguda.

Com a adoção da técnica do Luminex houve um notável aumento no percentual do PRA de muitos pacientes mas, surpreendentemente, vários pacientes com PRA > 80% apresentam provas cruzadas negativas com inesperada frequência quando testados contra as células de potenciais doadores. É evidente que, apesar dos avanços nas técnicas de detecção e caracterização dos anticorpos, a definição dos pacientes hipersensibilizados carece de precisão.

O laboratório de referência do Eurotransplant possui uma ferramenta valiosa a este propósito: um painel de células geneticamente manipuladas de maneira a expressar uma só molécula HLA na sua configuração natural. Não podendo dispor de tal ferramenta, uma ideia seria aquela de utilizar o PRA por Lunimex para uma primeira seleção dos pacientes hipersensibilizados e testar os soros destes contra um apropriado painel de células para a definitiva inclusão no programa AM (acceptable mismatch).

Claas et al. apresentaram pela primeira vez há mais de 20 anos, dados sobre incompatibilidades HLA aceitáveis em pacientes hipersensibilizados. Segundo eles, para esses pacientes existiria uma maior probabilidade de encontrar doadores com prova cruzada negativa quando os antígenos HLA incompatíveis do doador

eram idênticos àqueles maternos, não herdados pelo paciente. Partindo destes dados, eles avançaram à hipótese de que existiria tolerância materno-fetal, hipótese esta que posteriormente não foi, infelizmente, confirmada.

É difícil imaginar porque pacientes hiper-sensibilizados, portanto *high responders*, não formam anticorpos contra determinados antígenos. O “HLAMatchmaker” pode explicar alguns casos nos quais existe zero incompatibilidade dos epítomos chamados “eplets” com o aloantígeno HLA. Outros fatores devem ser levados em consideração, tais como, a frequência e a expressão antigênica, a imunogenicidade dos antígenos e o tempo decorrido entre o último estímulo antigênico e a coleta da amostra do soro.

Os pacientes hipersensibilizados formam anticorpos contra vários antígenos e não todos têm o mesmo título. Com o passar do tempo, alguns desses anticorpos diminuem de título até níveis não detectáveis pelos testes. O ideal seria dispor do soro mais próximo ao último estímulo e, portanto, provavelmente o mais reativo, mas isso é praticamente impossível.

Todas estas considerações são feitas para evidenciar como é difícil definir um antígeno incompatível como aceitável e imaginar o trabalho escondido atrás desta proposta. Mais uma vez, é uma proposta interessante e esperamos, assim como seus autores, que estimule uma ampla discussão sobre a aplicabilidade do programa, inicialmente em nosso país.

Nicolas Panajotopoulos
Editor Adjunto

WORLD KIDNEY DAY 2011: PROTECT YOUR KIDNEYS, SAVE YOUR HEART

Dia Mundial do Rim 2011: proteja seus rins, salve seu coração

William G Couser, MD; Miguel C Riella, MD

For the Joint International Society of Nephrology (WGC) and International Federation of Kidney Foundations (MCR) World Kidney Day 2011 Steering Committee*

William G Couser (ISN), Miguel C Riella (IFKF), co-chairmen. Georgi Abraham, Paul Beerkens, John Feehally, Guillermo Garcia Garcia, Jan Lantik, Dan Larsen, Philip Li, Mark Murphy and Bernardo Rodriguez-Iturbe.

Keywords: Kidney, Renal Insufficiency, Proteinuria, Public Policy

INTRODUCTION TO WORLD KIDNEY DAY 2011.

March 10, 2011 will mark the celebration of the 6th World Kidney Day (WKD), an annual event jointly sponsored by the International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundations. Since its inception in 2006, WKD has grown dramatically to become the most widely celebrated event associated with kidney disease in the world and the most successful effort to raise awareness among both the general public and government health officials about the dangers of kidney disease, especially chronic kidney disease (CKD).

In 2011, WKD will call attention to the large, and often unappreciated, role played by kidney dysfunction in increasing premature cardiovascular disease, the most common cause of morbidity and mortality worldwide (1).

Can a focus on early detection and prevention of kidney disease really improve long term cardiovascular health? In this editorial, we hope to convey the message that increased attention to the kidneys can indeed improve long-term health outcomes by reducing both kidney and cardiovascular disease and should therefore be a central component of any global health strategy intended to reduce the enormous and growing burden of chronic NCDs.

CARDIOVASCULAR DISEASE AND THE KIDNEY

CVD is the most common of the chronic NCDs that impact global mortality. About 30% of all deaths worldwide and 10% of all healthy life lost to disease are accounted for by CVD alone (1). Although there has been some decline in mortality from CVD in developed countries, no such decline has been reported in developing countries, ethnic and socially disadvantaged minority populations or in people with accompanying CKD (2,3).

The presence of CKD significantly increases the risk of a CV event in both diabetes and hypertension (4,5). However, less well appreciated is that CKD alone is a strong risk factor for CVD, independent of diabetes, hypertension or any other conventional CVD risk factor (6, 7). This is especially true when an increase in proteinuria, a major target of any CKD screening program, is present (6-9).

The 20-30-fold increase in CVD in patients with ESRD has long been recognized, but the increased risk for CVD associated with lesser degrees of renal functional impairment was definitively

Correspondence to:

Sara Martin

E-mail: smartin@isn-online.org

Recebido em: 30.03.2010

Aceito em: 05.04.2010

demonstrated only in 2004. Go et al reported an independent and graded association between GFR and risk of death, CV events and hospitalizations was reported in a community-based study of over 1000 individuals (6).

Is this dramatic increase in CVD risk associated with CKD really due to CKD or does it just reflect the coexistent diabetes or hypertension that are present in a majority of these patients? The independent effect of CKD alone has now been well documented in many studies (7). The risk of cardiac death is increased 46% in people with a GFR between 30 and 60 ml/min (Stage III CKD) independent of traditional CV risk factors including diabetes and hypertension (10). The increased risk for CV events and mortality in people over 55 with CKD alone is equivalent, or even higher, to that seen in patients with diabetes or previous myocardial infarcts (11). Both general (6, 12) and high-risk populations (13,14) exhibit an increased risk of CVD with CKD. This increased risk for CVD is not confined to the elderly – in volunteers with an average age of 45, the risk for myocardial infarct, stroke and all cause mortality was doubled in those with CKD (14).

PROTEINURIA AND CV RISK

In considering the value of recommending screening for CKD along with conventional CVD risk factors in selected individuals data showing that the risk of CVD is better correlated with proteinuria (albuminuria), than with GFR alone is particularly relevant because proteinuria is virtually always a marker of kidney disease and is not a conventional CVD risk factor (6,8,9,15)

With regard to proteinuria as a predictor of later CVD, The PREVEND study showed a direct linear relationship between albuminuria and risk of CV death in the general population even at levels of albumin excretion generally considered within the “normal” range (15-29 mg/day) and was increased more than 6 fold when albumin excretion exceeded 300 mg/day (8).

Recent data from the US NHANES database as well as from Japan also document an independent effect of albuminuria on risk of both CVD and all cause mortality at all levels of GFR (15,16). In patients with congestive heart failure but without diabetes, hypertension or reduced GFR, increased urinary albumin predicts both CV and all cause mortality (17). Similar results are obtained studying patients with coronary disease or previous myocardial infarcts in whom proteinuria conferred a greater risk of mortality than reduced GFR, although both adversely impacted outcomes (18).

Of interest, not only the likelihood but also the time to development of a CV event is accelerated significantly by the presence of proteinuria at all levels of GFR (19). In non-diabetic subjects with normal serum creatinine levels undergoing percutaneous coronary interventions, about 78% have demonstrable CKD when screened more stringently for renal function (eGFR, urine protein) (20). Not only is the presence of CKD a likely factor in accelerating development of coronary disease in these patients but it has also been associated with an increase in other risks including hemorrhagic complications, contrast nephropathy, re-stenosis, and death (10). Thus multiple studies now confirm that proteinuria is a graded risk factor for CVD independent of GFR, hypertension and diabetes and that this risk extends down into ranges of albumin excretion generally considered “normal” (21,22). Moreover, this increased CV risk has been well demonstrated in several studies where only dipsticks were used to screen for increased protein excretion (6, 18, 23)

Although there has been concern that CKD diagnosed by reduced GFR alone identifies predominately older adults at increased risk because of age alone (24), the connection between proteinuria as an independent risk factor for CV mortality has been confirmed by meta-analysis of 22 separate, general population, cohort studies and in both older (>65) and younger people of several nationalities and racial groups (23)

CAN TREATMENT OF CKD REDUCE CVD?

Finally, and most importantly from a clinical perspective, there is provocative data to suggest that renal-targeted interventions designed to reduce proteinuria and slow progression of CKD can reduce CVD risk as well. ACEI and/or ARBs are of documented benefit in slowing progression of established diabetic and non-diabetic CKD (25-29). Of interest related to slowing progression, the incidence of CVD in CKD is significantly higher with more rapid loss of GFR independent of other risk factors, suggesting that interventions that slow progression may also reduce CVD.(19). A 44% reduction in CV mortality over 4 years has been reported in patients screened from a general population with no risk factors except increased albumin in the urine and treated with renal-targeted ACEI therapy (30) This effect was seen primarily in people with albumin excretion rates of >50 mg/day in a pilot study, and the intervention was shown to be cost effective in that population (31). CV endpoints were significantly reduced in direct proportion to the reduction of albuminuria with ACEI therapy, and albuminuria proved to be the only predictor of CV outcome (32). Other studies have also demonstrated that changes in proteinuria (in diabetics) better predict outcomes than changes in BP achieved with ACEI therapy (33). The potential benefit of renal-targeted therapies has recently been highlighted by observations that higher doses of renin-angiotensin system (RAS) blockers than required for BP control alone can further reduce proteinuria independent of effects on BP or GFR, and that addition of salt restriction or diuretics, both very inexpensive interventions, can further enhance the proteinuria-reducing effect of RAS blockade (34,35). Data are not yet available to establish that screening for CKD and subsequent interventions will reduce CV mortality and be cost-effective in younger people (<55) (36). However, It is now known that albuminuria is a better predictor of renal and cardiovascular events than blood pressure alone, that reducing proteinuria is more renal and cardio protective than lowering blood pressure alone and that identification of CKD can improve CV outcomes.

CONCLUSION

As celebrations of the sixth World Kidney Day approach on March 10, 2011, it is worth noting that prior to the past decade, kidney disease was seen by most government and public health authorities as largely confined to patients with ESRD, thankfully a rare condition because the enormous cost of renal replacement therapy disproportionately consumes scarce health care resources and is well beyond the means of countries inhabited by over 80% of the worlds population (37,38). Much has changed. We now appreciate that kidney disease is not rare– some 10% of the population has evidence of renal dysfunction. And we know these individuals are not of concern just because a few will progress to ESRD, but more because they carry a greatly enhanced risk of premature death from CVD, the single largest and most expensive health care

threat we confront at a global level (1). Just as progress is being made in treating most of the traditional CV risk factors, CKD has emerged as yet another one that causes substantial vascular toxicity independently. Fortunately, there is good news as well. Biomarkers of CKD (proteinuria, eGFR) are easy and relatively inexpensive to detect, and one of these, proteinuria, emerges early in the evolution of generalized vascular disease. Thus kidney-targeted detection and prevention programs seem to offer a valuable opportunity to institute early preventive measures that go beyond traditional cardio-protective approaches. There is now compelling evidence that including selective screening for CKD in global health programs designed primarily to reduce CVD will significantly

improve the outcomes of not only renal disease, but especially the NCDs like diabetes and CVD that dominate future health care strategies. Roadmaps for accomplishing this have already been presented for both developed (39,40) and emerging (1,41) countries. However, effective implementation of such strategies will only come when both the general public and the renal community work together to convince health authorities it is in the public interest to do this. It is our sincere hope that worldwide celebration of World Kidney Day 2011 will provide an opportunity to reinforce the message that kidney disease is indeed common, harmful and treatable and that protecting your kidneys is an important health strategy that may save your heart.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report. 2005. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes.
2. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities – Confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med*. 2007;356:209-11.
3. Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases--where worlds meet. *N Engl J Med*. 2010;363:1196-8
4. Ritz E, Bakris G; World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2009;373:1157-8.
5. Atkins RC, Zimmet P, ISN-IFKF World Kidney Day Steering Committee. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(3):134-6.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
7. Tonelli M, Wiebe N, Cuddeback B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034-47.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Gilst WH van, Zeeuw D de, Veldhuisen DJ van, et al. for the PREVEND study group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002;106:1777-82.
9. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circ*. 2004;110:32-5.
10. van Domburg RT, Hoeks SE, Welten GMJM, Chonchol M, Elhendy A, Poldermans D. Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Neph*. 2008;19:158-63
11. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol*. 2008;102:1668-7
12. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and Cardiovascular Disease in Screened High-Risk Volunteer and General Populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:S38-S45.
13. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, et al. for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2007;167:1122-9
14. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, et al. KEEP Investigators. Chronic kidney disease: prevalence of premature cardiovascular disease and relationship to short-term mortality. *Am Heart J*. 2008;156:277-83.
15. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1226-33.
16. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*. 2006;69:1264-71.
17. Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, CHARM Investigators. Individuals at Increased renal risk. *J Amer Soc Nephrol*. 2009;20:852-62.
18. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ*. 2006;332:1426
19. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2617-24
20. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Normal Serum Creatinine Levels Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Gerontol*. 2010;56:51-4
21. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303:423-9
22. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Amer Soc Nephrol*. 2009;20:465-68
23. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-81
24. Abdelhafiz AH, Brown SHM, Bello A, Nahas ME. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract*. 2010;116:19-24.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2

- diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345:861-9
26. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet.* 1999;354:359-64
 27. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet.* 1998;352:1252-56,
 28. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349:1857-63
 29. The ESCAPE trial group. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *New Engl J Med.* 2009;361:1639-50,
 30. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al., Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809 –16
 31. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, de Vries R, Hillege HL, van Gilst WH, et al. PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther.* 2006;28:432-44
 32. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Brenner BM: Albuminuria: a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic nephropathy. *Circulation* 2004;110:921 –7
 33. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in type II diabetic patients with nephropathy. Post hoc analysis from the Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1540-6
 34. Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S; SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:893-900
 35. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:999-1007
 36. Fried L. Are we ready to screen the general population for microalbuminuria? *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:686-8
 37. El Nahas M. the global challenge of chronic kidney disease. (*Nephrology Forum*) *Kidney Int.* 2005;68:2918-29,
 38. Barsoum RS. Chronic Kidney disease in the developing world. *New Engl J Med.* 2006;354:997-9
 39. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W; Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:522-35
 40. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of CKD. *Lancet.* 2010;379:1296-309
 41. Perico N, Bravo RF, De Leon FR, Remuzzi G. Screening for chronic kidney disease in emerging countries: feasibility and hurdles. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1355-8.

ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO EM HUMANOS – COMPARANDO O PAPEL DA LESÃO DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO EM ENXERTOS ESTEATÓTICOS VS NÃO ESTEATÓTICOS NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Prospective study comparing steatotics vs non steatotics grafts in liver transplant - The role of ischemia / reperfusion injury

Huda Maria Noujaim¹, Edna Frasson de Souza Montero², Cristiane Ribeiro³, Vera Cappelozzi⁴, Regina Santos¹, Fábio Crescentini¹, Marcelo Perosa de Miranda¹, Tércio Genzini¹

RESUMO

Introdução: Vários fatores estão associados à lesão de isquemia fria e reperfusão quente no transplante hepático, tais como infiltrado de neutrófilos e linfo-plasmocitário, liberação de citocinas inflamatórias e apoptose. Porém, pouco se conhece sobre o papel da isquemia/reperfusão em enxertos esteatóticos. **Objetivo:** avaliar o papel da lesão de isquemia/reperfusão no transplante hepático em humanos comparando enxertos esteatóticos e não esteatóticos. **Pacientes e métodos:** Entre maio/02 e março/07 foram realizadas 84 biópsias pós-reperfusão (2hs após reperfusão) e 18 pré-reperfusões, totalizando 84 transplantes hepáticos em 82 pacientes. As biópsias foram agrupadas em cinco grupos, de acordo com o grau de macro e microesteatose: GEL=leve (<30%), GEM= moderada (30-59%), GEG= grave (≥60%), GEA= sem esteatose, GPR=pré-reperfusão. Nas 102 biópsias foram analisadas: porcentagens de macro e microesteatose, graus de exsudato de neutrófilos (0-3) e infiltrado linfo-plasmocitário portal (0-3), índices de apoptose (métodos de Túnel e caspase-3) e ICAM-1. As esteatoses macro (n=49) e microvesicular (n=74) foram individualmente analisadas e classificadas em graus leve (G1), moderado (G2), grave (G3) e ausente (G4). **Resultados:** O índice de apoptose (TUNEL) foi: GEL=0.262±0.111, GEM=0.278±0.113, GEG=0.244±0.117, GEA=0.275±0.094 e GPR=0.181±0.123, p=0.07. No grupo macroesteatose o índice de apoptose (TUNEL) foi: G1=0.284±0.106, G2+3=0.160±0.109, G4=0.275±0.094, p=0.05; e no grupo microesteatose, G1=0.222±0.123, G2+3=0.293±0.108, G4=0.275±0.094, p=0.049. Não existiu diferença estatística entre grupos ao analisarmos os índices de apoptose (caspase-3) e ICAM-1. **Conclusão:** Os grupos de esteatose grave e macroesteatose (grau moderado e grave) apresentaram significativa redução no índice de apoptose, enquanto o grupo microesteatose (moderado e grave) teve significativo aumento.

Descritores: Isquemia, Reperfusão, Transplante, Fígado, Apoptose, ICAM-1

Instituições:

¹ Departamento de transplantes de órgãos da HEPATO – Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

² Departamento de Técnica Operatória da EPM / UNIFESP

³ Centro Integrado de Patologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

⁴ Laboratório de Imuno-histoquímica da FMUSP

Correspondência:

Huda Maria Noujaim

Rua Rodrigo Claudio 58, apto 8, CEP 01532-020, São Paulo /SP

Fones: (11) 33416212, (11) 85579800 - Fax: (11) 3266-8072

Email – hudanoujaim@hotmail.com

Recebido em: 10.10.2007

Aceito em: 01.12.2009

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TxH) é a terapia de escolha para pacientes portadores de doenças hepáticas terminais e insuficiência hepática aguda.¹⁻³

A cada ano, a necessidade de TxH tem aumentado de forma exponencial, enquanto a disponibilidade de enxertos atinge um platô.⁴

A fim de se expandir o pool de doadores falecidos, têm sido utilizados portadores de sorologias positivas para vírus da hepatite B (anti HBc+) ou C, Chagas, sífilis ou enxertos com esteatose.

A prevalência de obesidade e diabetes aumenta na população geral, sendo esses fatores fortemente relacionados ao desenvolvimento de esteatose.⁵⁻⁸ Estima-se que 20% a 40% dos fígados de doadores falecidos são esteatóticos⁹ e 1/3 deles são descartados.¹⁰ 23% a 35% dos doadores vivos apresentavam mais de 10% de esteatose.^{11,12}

A presença de esteatose nos enxertos hepáticos está associada ao aumento do não-funcionamento primário do enxerto (PNF), à necessidade de re-transplante e diminuição na sobrevivência

dos receptores no primeiro ano pós-transplante (67-69% vs. 86-87%).^{4,13,14} Enquanto a microesteatose apresenta resultados similares aos dos enxertos sem esteatose,^{15,16} a esteatose macrovesicular aumenta a incidência de PNF em 5,1%, comparado a 1,8% dos enxertos sem esteatose, diminuindo a sobrevivência dos pacientes (77% versus 91%) daqueles sem esteatose e enxertos (70% versus 82%).¹⁷

Os enxertos hepáticos com 30 a 60% de esteatose são classificados como sub-ótimos, por aumentarem o risco de PNF,^{6,18,19} porém, são transplantados em pacientes sem fatores de riscos adicionais ou em situações críticas, no qual se justifica enfrentar tais riscos.²⁰ Com o aumento da demanda de enxertos para transplante, muitos centros têm utilizado fígados com esteatose moderada e grave.²¹

Os mecanismos pelos quais a presença de esteatose nos enxertos hepáticos para transplante causa PNF ou disfunção primária não são completamente entendidos.^{20,22} Alguns mecanismos têm sido propostos em fígados esteatóticos, tais como: **1. diminuição do fluxo sanguíneo portal** – com a balonização dos hepáticos ocorre uma distorção da luz dos sinusóides, aumentando a resistência e diminuindo o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, causando isquemia secundária nos enxertos;^{23,24} **2. deficiência no metabolismo anaeróbico** – os hepatócitos esteatóticos aumentam o não-acoplamento de proteínas e diminuem a produção de ATP mitocôndria;²⁵⁻²⁷ **3. efeitos físicos dos lipídeos** – alterações na membrana plasmática dos sinusóides em fígados esteatóticos proporcionam aumento da ativação e adesão das células de Kupffer na reperfusão. Enquanto durante a isquemia fria os lipídeos podem solidificar causando ruptura dos hepatócitos^{28,29} e **4. aumento dos efeitos do estresse oxidativo na reperfusão** – fígados esteatóticos são de base predispostos ao estresse oxidativo, sendo este o componente chave da lesão de reperfusão do novo enxerto.³⁰⁻³²

Atualmente, medidas terapêuticas têm sido investigadas a fim de superar os desafios da esteatose no transplante hepático e, assim, expandir os critérios para utilização desses enxertos.^{22,33}

A lesão de isquemia fria / reperfusão quente (IF/RQ) é responsável pelo não funcionamento de aproximadamente 10% dos enxertos hepáticos.³⁴ Esse processo é desencadeado já durante a preservação fria do enxerto, na qual os tecidos encontram-se em anóxia e são observados distúrbios do metabolismo de energia intracelular e redução dos níveis celulares de adenosina tri-fosfato (ATP).³⁵ Com a reperfusão, o fluxo sanguíneo e a oxigenação do enxerto são restabelecidos, porém agravam a lesão isquêmica existente devido à formação de espécies reativas de oxigênio.³⁶

Como conseqüências da lesão de IF/RQ no parênquima hepático são observadas: infiltração de neutrófilos, ativação dos macrófagos/células de kupffer e formação de citoquinas,³⁷ resultando em lesão microvascular, hipoperfusão, extensa lesão celular e insuficiência do enxerto com conseqüências fatais aos pacientes. Tempo de isquemia fria acima de 12 horas,³⁸ doadores maiores de 50 anos e presença de esteatose favorecem a lesão de IF/RQ.³⁹

Os achados histológicos atribuídos à lesão de IF/RQ incluem a presença de esteatose microvesicular, infiltrados focais de neutrófilos no parênquima hepático, colestase, balonização dos hepatócitos, necrose e apoptose⁴⁰ e são fatores preditores da função dos enxertos.⁴¹⁻⁴³

Evidências sugerem ser a apoptose o mecanismo decisivo durante a fase inicial da lesão de IF/RQ hepática em animais^{44,45} e

humanos,^{46,47} mediada através da ativação das caspases.^{36,48-51} As caspases são as principais executoras da apoptose nos neutrófilos humanos.^{52,53} Outras proteases como a *calpains* e catepsina B estão envolvidas no processo de IF/RQ hepática.^{54,55}

A lesão de IF/RQ hepática induzida pela apoptose resulta no desenvolvimento e exacerbação da disfunção primária e PNF dos enxertos, representando risco eminente de vida ao receptor.^{42,56,57} A insuficiência hepática é a manifestação dessa complicação, expressa através de insuficiência cardiovascular, síndrome hepatorrenal e encefalopatia grau IV. Nessas situações, o retransplante precoce é o único tratamento para evitar o desenvolvimento de edema cerebral irreversível ou insuficiência de múltiplos órgãos.⁵⁶

OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são avaliar os marcadores e os fatores envolvidos na lesão de isquemia fria e reperfusão quente, comparando enxertos com e sem esteatose e o impacto da esteatose na sobrevivência de pacientes e enxertos pós TxH.

PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo, realizado no período de 01/maio de 2002 e 01/março de 2007 na Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo pela equipe de transplante de órgãos HEPATO, no qual foram avaliados pacientes submetidos a transplante hepático. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Beneficência Portuguesa e a análise dos marcadores da lesão de isquemia e reperfusão pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EPM/ UNIFESP (protocolo n°1100/07).

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: portadores de doença hepática aguda (insuficiência hepática aguda) e crônica hemodinamicamente estáveis, re-transplante (somente para pacientes já incluídos no estudo) e os que receberam enxertos de doadores falecidos. Foram excluídos do estudo os pacientes que evoluíram a óbito nos primeiros sete dias de pós-operatório, os que receberam enxertos reduzidos (doadores vivos, fígados bipartidos ou reduzidos), os menores de 15 anos e os receptores hemodinamicamente instáveis (altas doses de drogas vasoativas) pré TxH.

Nossa amostra foi composta de 84 transplantes hepáticos realizados em 82 pacientes, sendo dois retransplantes.

Os 84 TxH foram divididos em quatro grupos, de acordo com o grau de esteatose dos enxertos em: ausente, leve (<30%), moderado (30 – 59%) e grave (≥60%), assim distribuídos: **GEA** -esteatose ausente (n-21), **GEL** -esteatose leve (n-29), **GEM** -esteatose moderada (n-22), **GEG** - esteatose grave (n-12). Em 18 casos realizou-se biópsia pré-reperfusão (no tempo do *back table*) constituindo o **GPR** -grupo pré-reperfusão (n-18). Também analisamos isoladamente a esteatose macrovesicular e microvesicular e as classificamos em graus leve, moderado e grave.

Os parâmetros estudados nos 84 doadores cadáveres foram obtidos a partir da ficha da Secretaria do Estado da Saúde, Sistema Estadual de Transplantes, Informações sobre doador de múltiplos órgãos que incluem: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea, grupo sanguíneo, causas de óbito, dias em UTI, presença de parada cardiorrespiratória e de infecções, utilização de

drogas vasoativas, sorologias (Chagas, HIV, HTLV I/ II, HbsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, CMV, toxoplasmose) e avaliação dos níveis séricos de AST, ALT, fosfatase alcalina, Gama GT, bilirubinas e sódio. A média e o desvio padrão da idade (anos), peso (Kg) e índice de massa corpórea dos doadores foram: idade: GEL=42,69±16,65; GEM=42,59±12,79; GEG=39,67±16,20; GEA=42,90±12,27, (p=0,9); peso: GEL=71,93±10,07; GEM=72,14±15,11; GEG=7,00±16,06; GEA=72,05±9,72 (p=0,6); e índice de massa corpórea: GEL=25,52±3,24, GEM=25,35±3,36; GEG=23,78±4,23; GEA=24,91±2,45 (p=0,4). A causa mais freqüente de óbito foi acidente vascular cerebral em GEL=15 (51,7%), GEM=15 (68,2%), GEG=6 (50%), GEA=15 (71,4%), (p=0,45).

Nos grupos GEL, GEM, GEG e GEA, respectivamente, a média dos dias em UTI foi de 5,2±4,4; 3,6±3,0; 4,7±3,5 e 6,9±4,3 (p=0,06) e dos níveis séricos de AST=130,0±173U/L; 94,2±72,0U/L; 99,7±111,4U/L; 247,5±803,6U/L; (p=0,6); ALT=90,9±113,4U/L; 64,9±49,6U/L; 79,8±61,4U/L; 154,1±230,4U/L (p=0,2); bilirrubina total=0,99±1,31mg/dL; 0,85±0,60mg/dL; 0,77±0,44mg/dL; 0,9±0,79mg/dL; p=0,9 e sódio=154,3±17,9mMol/L; 154,7±11,2mMol/L; 154,6±16,1mMol/L; 154,9±16,8mMol/L (p=1,0). O número de enxertos repassados por outras equipes e por nós transplantados foi em GEL, GEM, GEG e GEA, respectivamente: 11 (37,9%); 7 (31,8%); 5 (41,7%) e 3 (14,3%) (p=0,6).

Os parâmetros analisados dos 82 receptores em GEL (n=29), GEM (n=20), GEG (n=12) e GEA (n=21) foram, respectivamente, média de idade (anos) ± desvio padrão= 51,6±10,6; 46,7±12,5; 54±7,8; 52,3±10,6 (p=0,2) e peso (Kg) 70,7±11,7; 77,3±14,9; 69,2± 9,1; 75,9±13,8 (p=0,2). A maioria dos pacientes era do sexo (masculino) em GEL= 25 (86,2%), GEM=18 (90%), GEG=8 (66,7%), GEA=19 (90,5%) (p=0,2).

Também foram avaliadas indicações de TxH, tempo de espera em lista pré-TxH e tempo de internação após o TxH. As condições clínicas dos receptores portadores de doença hepática crônica foram avaliadas através do escore MELD calculado no dia do transplante.

As soluções de preservação utilizadas em GEL, GEM, GEG, GEA foram respectivamente: UW exclusivo (5litros)= 8 (27,6%), 6 (27,3%), 3(25%), 5 (23,8%); UW (3litros) + EC (2litros)= 18 (62,1%), 14 (63,6%), 6 (50%), 14 (66,7%) e outras= 3 (10,3%), 2 (9,1%), 3 (25%), 2 (9,5%) (p=0,9).

A maioria dos transplantes foi realizada utilizando a técnica de Piggy back em GEL, GEM, GEG e GEA, respectivamente: 27 (93,1%), 19 (86,4%), 11 (91,7%) e 18 (85,7%), p=0,8; no restante, utilizou-se técnica convencional.

Os esquemas de imunossupressão aplicados em GEL, GEM, GEG, GEA foram respectivamente: *ciclosporina+ micofenolato mofetil + prednisona*= 19 (65,5%), 10 (45,5%), 7 (58,3%), 12 (57,1%); *FK 506 + prednisona*= 10 (34,5%), 8 (36,4%), 1 (8,3%), 7 (33,3%) e nos demais casos associou-se *micofenolato ao FK 506 e prednisona*, (p=0,6).

Também foram avaliados: tempo de isquemia fria, tempo de cirurgia, transfusão de concentrado de hemáceas e presença de rejeição celular aguda (confirmada através de biópsia hepática).

A função dos enxertos hepáticos foi avaliada nos sete dias iniciais de pós-operatório, através dos níveis séricos de AST, ALT, fosfatase alcalina, Gama GT, bilirubinas, tempo de protrombina e a função renal, através dos níveis de uréia e creatinina e comparado entre os grupos.

As causas de perda do enxerto transplantado e de óbitos foram divididas em precoces (<30dias pós TxH) e tardias (30 dias pós-operatório).

As sobrevivências de pacientes e enxertos serão comparadas entre

os quatro grupos de estudo excluindo o grupo referência.

As amostras teciduais do enxerto transplantado foram obtidas duas horas após a reperfusão arterial. Esse material foi resultante de biópsia hepática realizada no lobo esquerdo em cunha de 1,5cm de profundidade, que foi imediatamente conservado em formol a 10% e enviado ao Centro Integrado de Patologia da Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência de São Paulo.

Avaliação histológica das amostras de fígado

As biópsias hepáticas foram fixadas em formol a 10% e submetidas a processamento de rotina para inclusão em parafina.

Protocolo para preparo das lâminas de hematoxilina-eosina (HE)

Cada bloco de parafina contendo a biópsia hepática foi cortado em micrótomo à espessura de 3 micra por corte e transferido para lâminas de vidro. Essas lâminas foram desparafinizadas em estufa a 75°C, coradas pelo método de H.E por cinco minutos, a seguir lavadas e coradas em solução de Eosina por um minuto. Posteriormente, as lâminas foram lavadas quatro vezes em álcool absoluto e mais quatro vezes em xilol, fixadas com laminulas e prontas para serem analisadas.

Protocolo para preparo das lâminas silanizadas

As lâminas silanizadas (3-Aminopropil-trietoxi-silano- Sigma) foram preparadas de acordo com o seguinte protocolo: os blocos de parafina contendo as biópsias hepáticas foram armazenados em freezer a -10°C, posteriormente cortados em fatias de 3 micra, transferido ao banho histológico a 60°C, colocados em lâminas silanizadas, que permaneceram por 24 horas em estufa a 70°C e após prontas para realização das provas de imuno-histoquímica.

Protocolo Imuno-histoquímico para o Anticorpo ICAM-1(CD54)

A imuno-histoquímica utilizada para a pesquisa do anticorpo em tecido foi realizada pelo método Peroxidase. Os cortes histológicos a 3 µm de espessura foram realizados em lâminas silanizadas (3-Aminopropil-trietoxi-silano- Sigma) e seguiu-se o protocolo: as lâminas foram desparafinadas em xilol e hidratadas em álcool absoluto, 95%, 70% e água corrente; seguiu-se um bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada (H₂O₂) 10V 3% por sete vezes de cinco minutos, seguida de lavagem com água e PBS e, após, mais um bloqueio com kit DakoCytomation – Biotin Blocking System, cod.X0590, marca DakoCytomation. Depois de todos os bloqueios, as lâminas foram mergulhadas em ácido fórmico por três minutos, lavadas em água corrente e PBS. Seguiu-se a recuperação antigênica obtida através de alta temperatura em panela de pressão Pascal, por 30"/125°C com Tris-Citrato pH- 7.2. Após esse período, as lâminas foram lavadas em PBS por três banhos de três minutos cada e colocadas em solução de leite em pó desnatado a 3% (Molico). O anticorpo primário **ICAM-1(CD54)** (Novocastra Laboratories Lt, Newcastle, UK) título 1:80, diluído em BSA e aplicado sobre os cortes e controle positivo de tecido, e as lâminas incubadas "overnight". As lâminas então foram lavadas em PBS e incubadas pelo NovoLink Min Polymer Detection System (Novocastra Laboratories, Newcastle, UK). Após essa etapa, as lâminas foram lavadas em PBS e seguiu-se a revelação pelo cromógeno 3,3 Diaminobenzidine (DAB) (Sigma Chemical Co, St Louis, MO, EUA). As lâminas foram lavadas abundantemente

em água corrente e contra-coradas com Hematoxilina de Harris (Merck, Darmstadt, Alemanha). Em seguida, foram lavadas em água corrente, desidratadas, diafanizadas e montadas com resina para microscopia Entellan (Merck, Darmstadt, Alemanha).

Protocolo imuno-histoquímico para reação de TUNEL “Kit” Boehringer

Os cortes histológicos a 3 µm de espessura foram realizados em lâminas silanizadas (3-Aminopropil-trietoxi-silano- Sigma) e seguiu-se o protocolo - Desparafinizar em três banhos de xilol de cinco minutos cada, sendo o 1º a 60° C e os outros dois à temperatura ambiente, rehidratar em gradiente de etanol (100%,95%,90%,80%,70%), Incubar em Proteinase K (Proteínas K 20mg/ml em Tampão Tris-HCl 10mM pH 7,4) por 15-30 min à temperatura ambiente, lavar duas vezes em PBS (50 mM Fosfato + 200 mM NaCl), Incubar em H₂O₂ 0,3% em Metanol por 30 minutos à temperatura ambiente, lavar duas vezes em PBS, secar a área em torno da amostra, pipetar 50µl da mistura de reação TUNEL (5µl da Solução de Enzima (tubo 1) + 45 µl da Solução de Marcador (tubo2) por amostra, incubar as amostras sob lamínula plástica em câmara úmida a 37°C por 60 minutos, lavar 3vezes em PBS, secar a área em torno da amostra, pipetar 50pl do Conversor de Peroxidase (POD) por amostra, incubar as amostras sob lamínula plástica em câmara úmida a 37°C por 30 minutos, lavar 3vezes em PBS, pipetar 50µl de DAB (0,2%+H₂O₂ 0,05% em PBS), incubar à temperatura ambiente por dez minutos e lavar três vezes em PBS.

Protocolo Imuno-histoquímico para reação de Caspase - 3

A imuno-histoquímica utilizada para a pesquisa do anticorpo em tecido hepático foi realizada pelo método Fosfatase Alcalina. Os cortes histológicos a 3 µm de espessura foram realizados em lâminas silanizadas (3-Aminopropil-trietoxi-silano- Sigma) e seguiu-se o protocolo - as lâminas foram desparafinadas e hidratadas e seguiu-se o bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada (H₂O₂)10V 3% quatro vezes de cinco minutos cada, seguiu-se a lavagem com água e PBS (50 mM Fosfato + 200 mM NaCl); a recuperação antigênica obtida através de alta temperatura com solução de recuperação antigênica, pronta para uso, Borg Decloaker com range de pH entre 9,0 a 10,0, 125° por 1 min na Panela Pascal, e lavadas em água deionizada e PBS; após os bloqueios, a Caspase 3 clivada, marca Biocare Medical, LLC., título 1/100, e diluído em BSA foi aplicado sobre os cortes e controles, positivo de tecido, e as lâminas incubadas “overnight”. As lâminas então foram lavadas em PBS e incubadas pelo Kit MACH 2, Polímero-ALP Conjugado de cabra anti-coelho (Biocare Medical) por 30 min a temperatura ambiente. Após esta etapa, as lâminas foram lavadas em PBS e seguiu-se a revelação pelo cromógeno Vulcan Fast Red (Biocare Medical, EUA), por 20 a 30 min à temperatura ambiente. As lâminas foram lavadas abundantemente em água corrente e contra-coradas com Hematoxilina de Harris (Merck, Darmstadt, Alemanha). Em seguida, as mesmas foram lavadas em água corrente, desidratadas, diafanizadas e montadas com resina para microscopia Entellan (Merck, Darmstadt, Alemanha).

Crítérios de avaliação do HE e imuno-histoquímica

As lamina coradas pelo HE foram analisadas duas vezes por um único patologista e os parâmetros estudados foram:

1. Classificação da esteatose hepática em macro e microvesicular

e subsequente análise semi-quantitativa, de acordo com a porcentagem de esteatose em graus leve (<30%), moderado (30 – 59%) e grave (≥60%)

2. Classificação do grau de exudato de neutrófilos (0 – ausente, I – raros ao redor da zona 3, II – moderado na zona 3, III – acentuado nas zonas 2 e 3)
3. Classificação do infiltrado portal linfomonoplasmocitário (0- ausente, I – leve, II – moderado, III- acentuado)
4. Análise dos graus da lesão de preservação
5. Presença ou ausência de células apoptóticas
6. Presença ou ausência de fibrose portal

As lamina com marcação imuno-histoquímica para apoptose (métodos de TUNEL e caspase-3 clivada) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular) foram analisados por dois patologistas. Realizou-se avaliação por meio dos *métodos quantitativo*, de contagem de pontos (100 pontos/ campo em 10 campos), e *semi-quantitativo*. Classificou-se em graus de acordo com a positividade da reação no parênquima hepático segundo as zonas de *Rapaport* em: grau I (zona III), grau II (zona II e III) e grau III (marcações desde a região centro-lobular até região peri-portal, ou seja, acometendo todo o lóbulo).

Análise estatística

Os dados foram avaliados de acordo com a natureza das variáveis. As variáveis não-paramétricas foram avaliadas através do teste de Kruskal-Wallis e as paramétricas pelo teste de A-NOVA e a sobrevivência pelas curvas de Kaplan- Meier. Os resultados foram considerados significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Comparando os grupos GEL, GEM, GEG, GEA há significante diferença na sobrevivência de pacientes ($p=0,05$), em particular entre os grupos GEG vs GEA, $p=0,005$; e enxertos ($p=0,01$); comparando GEL vs GEG obtivemos $p=0,01$ e GEG vs GEA, $p=0,001$. Nas **figuras 1A e 1B** observam-se as curvas de sobrevivência de Kaplan- Meier.

Figura 1A - Comparação da sobrevivência de pacientes entre os grupos com esteatose leve (GEL), moderado (GEM) e grave (GEG) e ausência de esteatose (GEA).

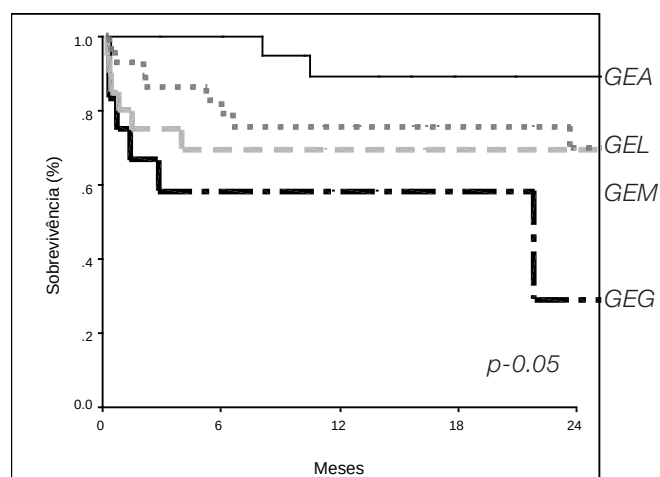
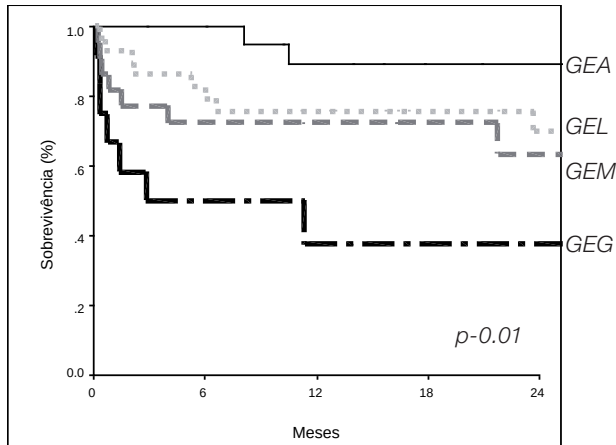


Figura 1B - Comparação da sobrevivência de enxertos entre os grupos com esteatose leve (GEL), moderada (GEM) e grave (GEG) e ausência de esteatose (GEA).



Três pacientes necessitaram um segundo TxH no período de 30 dias do transplante inicial, um por PNF e um por disfunção primária do enxerto ambos do GEG. O primeiro paciente evoluiu a óbito três anos após o retransplante devido a linfoma no enxerto e o segundo encontra-se bem 18 m de pós-operatório. O terceiro paciente (GEM) evoluiu com rejeição aguda córtico-resistente, foi retransplantado, porém evoluiu a óbito no pós-operatório, como consequência de choque hemorrágico. Após 60 d pós-TxH, um paciente do GEM foi retransplantado por trombose de artéria hepática, evoluindo a óbito no pós-operatório consequente a sepsis pulmonar.

As causas de óbito precoce foram: sepsis - GEL (n=1 secundário disfunção primária do enxerto e n=1 após tratamento de rejeição celular aguda com OKT3), GEM (n=1 secundário disfunção primária do enxerto), GEG (n=1 secundário disfunção primária do enxerto, n=1 trombose de veia porta, n=1 após choque hemorrágico e múltiplas transfusões); choque hemorrágico - GEM (n=2) e abdome agudo perfurativo secundário a ulcera duodenal perfurada - GEM (n=1).

Analisando exclusivamente a esteatose *macrovesicular* a sobrevivência de pacientes (1,3,12m) comparando graus leve (n=19) vs moderado mais grave (n=9) vs ausência de esteatose (n=21) observamos, respectivamente: 79,68, 62% vs. 78,67,53% vs. 100,89%, $p=0,02$, comparando grau leve vs ausência de esteatose, $p=0,03$ e graus moderado+grave vs ausência de esteatose, $p=0,008$. A sobrevivência de enxertos com macroesteatose (1,3,12m) comparando graus leve (n=19) vs moderado mais grave (n=9) vs ausência de esteatose (n=21) observamos, respectivamente: 79,68,62% vs 67,55,42% vs 100,89% $p=0,04$, comparando grau leve vs ausência de esteatose, $p=0,03$ e grau moderado mais grave vs ausência de esteatose, $p=0,006$. Posteriormente, analisando exclusivamente esteatose *microvesicular*, a sobrevivência de pacientes (1,3,12m) comparando o grau leve (n=30) vs moderado+grave (n=21) vs ausência de esteatose (n=21) observamos, respectivamente: 93,87,77% vs. 76,67,67% vs 100,100,89%, $p=0,3$. A sobrevivência de enxertos com microesteatose (1,3,12m) comparando o grau leve (n=30) vs moderado+grave (n=23) vs ausência de esteatose (n=21) observamos, respectivamente: 93,87,77% vs 78,69,64% vs 100,100,89%, $p=0,08$.

A principal indicação de TxH foi decorrente de doença hepática

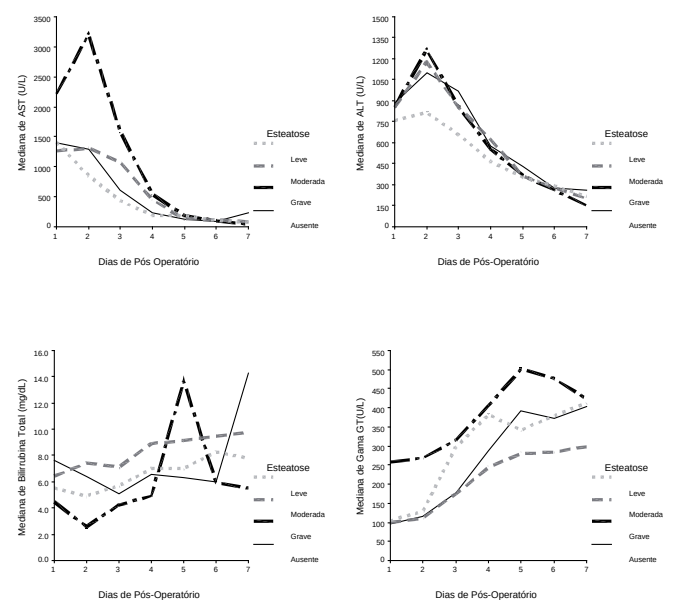
em estágio final em GEL, GEM, GEG e GEA, respectivamente: 18 (62,1%), 15 (68,2%), 10 (83,3%) e 13 (61,9%), seguido por cirrose mais tumor - 11 (37,9%), 3 (13,6%), 2 (16,7%), 7 (33,3%), $p=0,6$. Três pacientes foram transplantados por insuficiência hepática aguda, sendo 2 (9,1%) em GEM e 1 (4,8%) do GEA e outros dois pacientes (GEM) foram submetidos a retransplante precoce. A média de tempo em lista de espera (dias) em GEL, GEM, GEG e GEA foi respectivamente de: $533,4\pm 407,5$, $552,8\pm 554,8$, $754,9\pm 460,3$ e $503,3\pm 399,9$, $p=0,45$.

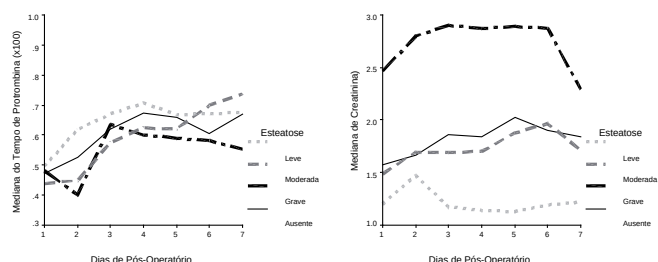
A maioria dos pacientes portadores de doença hepática crônica apresentou escore MELD entre 15 a 25 em GEL, GEM, GEG e GEA, respectivamente: 17 (93,3%), 16 (72,8%), 11(91,7%) e 16 (76,2%), seguido pelo MELD entre 26 a 35 em 2 (6,9%), 1 (4,5%), 1 (8,3%) e 3 (14,3%) casos e 2 pacientes foram transplantados com MELD acima de 36 =1 (4,5%) em GEM e 1 (4,8%) em GEA, $p=0,09$.

As médias do tempo de isquemia fria (minutos), tempo do ato intra-operatório (minutos), transfusão de concentrado de hemácias (unidades) e tempo de internação (dias) para os grupos GEL, GEM, GEG, GEA foram respectivamente: $633,1\pm 206,4$ min, $601,5\pm 167,6$ min, $612,0\pm 148,3$ min, $585,4\pm 181,3$ min, $p=0,8$; $461,8\pm 93,5$ min, $476,7\pm 89,2$ min, $426,4\pm 83,2$ min e $477,9\pm 108,5$ min, $p=0,5$; $3,8\pm 3,0$ U, $4,5\pm 2,7$ U, $2,2\pm 1,4$ U, $3,1\pm 2,5$ U, $p=0,15$ e $18,7\pm 11,6$ d, $18,4\pm 12,3$ d, $32,9\pm 38,8$ d, $44,3\pm 69,1$ d, $p=0,09$.

Os níveis séricos de AST, ALT, gama GT, bilirrubina total, tempo de protrombina e creatinina coletados nos sete dias iniciais de pós-operatório estão representados nos **gráficos de 1A a 1F**. Existiu diferença significativa nos níveis séricos de AST ($p=0,02$), tempo de protrombina ($p=0,02$) e creatinina ($p=0,04$) no 2º dia de pós-operatório. A diferença estatística se mantém para creatinina do 2º ao 7º dia pós-transplante.

Gráficos 1A a 1F - Comparação entre os grupos com esteatose leve, moderada, grave e ausente, dos níveis séricos de AST, ALT, bilirrubina total, Gama GT, tempo de protrombina e creatinina nos 7 dias iniciais pós-transplante hepático.





Análise semi-quantitativa das biópsias hepáticas (HE)

As biópsias pré e pós-reperfusão arterial coradas por Hematoxilina-Eosina (HE) foram avaliadas, e foi realizada análise semi-quantitativa do grau de esteatose macro e microvesicular. Assim macroesteatose grau leve foi observada em GEL- 8 (27.6%), GEM- 7 (31.8%), GEG – 4 (33.3%) e GPR- 3 (16.6%) e os graus moderado mais grave em GEM – 5 (22.7%), GEG – 4(33.3%) e GPR -2 (11.1%). Identificou-se esteatose microvesicular grau leve em 24 (83%) – GEL, 4 (18%) – GEM, 2 (17%)- GEG e 2 (11.1%)- GPR e os graus moderado mais severo em 15 (68%) – GEL, 8 (67%) –GEG e 4 (22.2%)- GPR. Há significativa diferença entre os grupos, comparando os graus de exudato de neutrófilos e a presença de lesão de preservação. Os demais parâmetros analisados através de HE estão na tabela 01. Todos os parâmetros da tabela 01 foram analisados para os grupos de esteatose macrovesicular e microvesicular, não tendo sido observada diferença significativa.

Tabela 01 - Análise semi-quantitativa dos graus de exudato de neutrófilos, lesão de preservação e infiltrado portal linfomonoplasmocitário, presença de células apoptóticas e fibrose portal, comparando os grupos com esteatose leve, moderada, grave, ausente e pré- reperfusão.

Grupos	GEL (n-29)	GEM (n-22)	GEG (n-12)	GEA (n-21)	GPR (n-18)	P
Exudato de Neutrófilos						
Ausente	3 (10.3%)	0	1 (8.3%)	2 (9.5%)	3 (16.7%)	0.01
Grau 1	15(51.7%)	10(45.5%)	1 (8.3%)	9 (42.9%)	12(66.7%)	
Grau 2	6 (20.7%)	4 (18.2%)	6 (50%)	3 (14.3%)	2 (11.1%)	
Grau 3	5 (17.2%)	8 (36.4%)	4(33.3%)	7 (33.3%)	1 (5.6%)	
Lesão preservação						
Ausente	24(82.8%)	16(72.7%)	7(58.3%)	18(85.7%)	16 (100%)	0.04
Grau 1	5 (17.2%)	3 (13.6%)	3(25%)	1(4.8%)	0	
Grau 2	0	1 (4.5%)	1 (8.3%)	1(4.8%)	0	
Grau 3	0	2 (9.1%)	1 (8.3%)	1(4.8%)	0	
Infiltrado Portal						
Ausente	13(44.8%)	6(27.3%)	4(33.3%)	8 (38%)	8 (44.4%)	0.6
Grau 1	14(48.3%)	13(59.1%)	4(33.3%)	10 (48%)	7 (38.9%)	
Grau 2	2 (6.9%)	3 (13.6%)	4(33.3%)	3 (14%)	3 (16.7%)	
Apoptose						
presente	11(37.9%)	13(59.1%)	8(66.7%)	11 (53%)	5 (28%)	0.20
Fibrose portal						
presente	1 (3.4%)	1 (4.5%)	1 (8.3%)	4 (19%)	3 (16.7%)	0.3

GEL- grupo de esteatose leve, GEM – grupo de esteatose moderada, GEG – grupo de esteatose grave, GEA - grupo de esteatose ausente, GPR grupo pré- reperfusão.

Análise semi-quantitativa da apoptose e ICAM-1

Na análise semi-quantitativa da apoptose (método de TUNEL) e do ICAM-1 não existiu diferença significativa, comparando os locais de comprometimento das células em apoptose ou expressando o ICAM-1. Nas figuras 2 e 3 podemos observar o comprometimento das células ao redor da veia centro-lobular.

Na tabela 02 estão os resultados dessa análise. Também não existiu diferença estatística analisando isoladamente os grupos com esteatose micro e macrovesicular.

Figura 2 - Comparação entre os grupos GEL,GEM, GES,GEA observando na região da veia centro-lobular marcação pelo ICAM-1

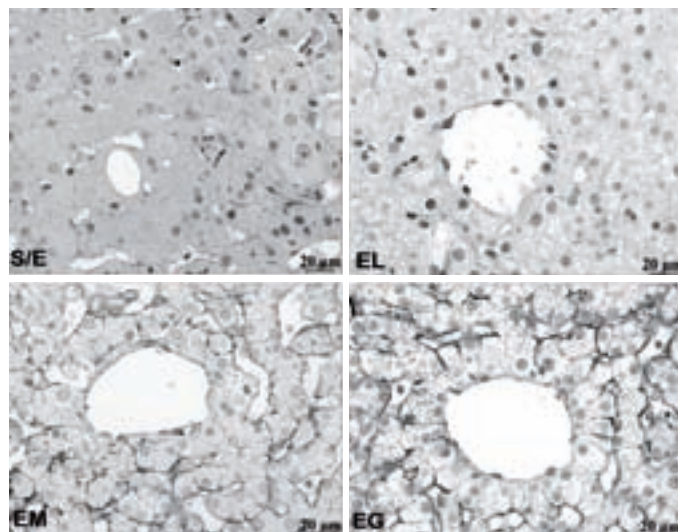


Figura 03 - Comparação entre os grupos GEL, GEM, GEG, GEA, as células em apoptose ao redor da veia centro-lobular (método de TUNEL)

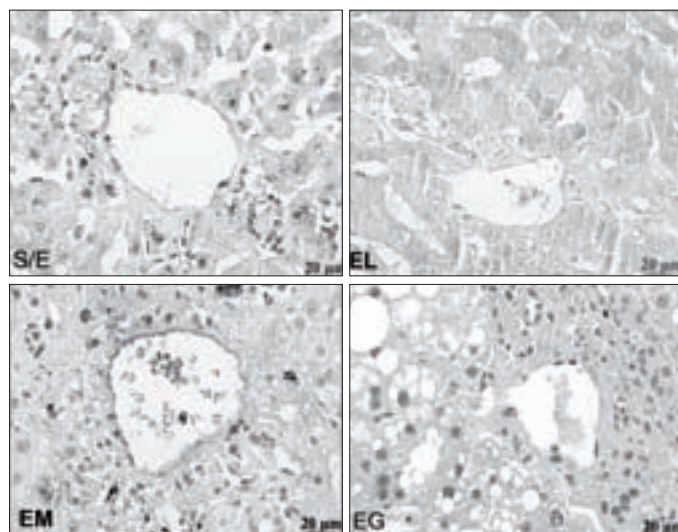


Tabela 02 - Comparação entre os grupos de esteatose leve, moderada, severa e ausente e o grupo pré-reperfusão referente ao local de comprometimento das células intra-hepáticas por apoptose e por ICAM-1 e a extensão desse processo no parênquima.

Grupos	GEL (n-23)	GEM (n-22)	GEG (n-12)	GEA (n-19)	GPR (n-17)	p
Local de apoptose						
ausente	1 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (8.3%)	0	4(23.5%)	0.6
Zona 3	3 (10.3%)	2 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (15.8%)	1 (5.9%)	
Zona 3 a 2	2 (8.7%)	2 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (15.8%)	2(11.8%)	
Zona 3 a 1	17(73.9%)	17(77.3%)	7 (58.3%)	13 (68.4%)	10(58.8%)	
Acometimento apoptose						
Ausente	1 (4.3%)	1 (4.5%)	1 (8.3%)	0	4(23.5%)	0.8
Difuso	14(60.9%)	12(54.5%)	5 (41.7%)	10(52.6%)	6(35.3%)	
Focal	8 (34.8%)	9(40.9%)	6 (50%)	9(47.4%)	7(41.2%)	
Local de ICAM-1						
ausente	5(21.7%)	6(27.3%)	0	3(15.8%)	1(5.9%)	0.06
Zona 3	6(26.1%)	4(18.2%)	2(16.7%)	5(26.3%)	2(11.8%)	
Zona 3 a 2	1(4.3%)	2(9.1%)	0	1(5.3%)	1(5.9%)	
Zona 3 a 1	11(47.8%)	10(45.5%)	10(83.3%)	10(52.6%)	13(76.5%)	
Acometimento ICAM-1						
Ausente	5(21.7%)	6(27.3%)	0	3(15.8%)	1(5.9%)	0.6
Difuso	4(17.4%)	7(31.8%)	7(58.3%)	4(21.1%)	7(41.2%)	
Focal	14(60.9%)	9(40.9%)	5(41.7%)	12(63.2%)	9(52.9%)	

GEL- grupo de esteatose leve, GEM – grupo de esteatose moderada, GEG – grupo de esteatose grave, GEA - grupo de esteatose ausente, GPR grupo pré- reperfusão.

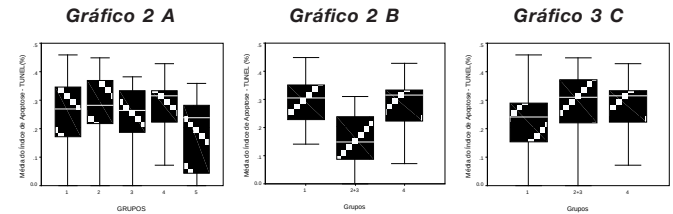
Análise quantitativa de apoptose (método de TUNEL)

A média do índice de apoptose para os grupos 1- GEL (n-23), 2-GEM(n-22), 3- GEG(n-12), 4- GEA(n-19) e 5-GPR(n-17), foi respectivamente: de 0.262 ± 0.111 , 0.278 ± 0.113 , 0.244 ± 0.117 , 0.275 ± 0.094 e 0.181 ± 0.123 , $p < 0.07$, conforme observado no gráfico 2A. Entretanto, ao analisarmos isoladamente o grupo macroesteatose, observamos diferença estatística referente à média do índice de apoptose entre graus de esteatose leve- G1 (n-21), moderada mais severa – G2+3 (n-11) e grupo sem esteatose- G4 (n-19). A média do índice de apoptose nos grupos 1, 2+3, 4 foi respectivamente de: 0.284 ± 0.106 , 0.160 ± 0.109 , 0.275 ± 0.094 , $p < 0.05$, comparando G1 vs G2+3, $p < 0.02$ e G2+3 vs G4, $p < 0.03$, gráfico 2 B. Analisando isoladamente o grupo microesteatose, a média do índice de apoptose entre os graus de esteatose leve- G1 (n-27), moderada mais severa – G2+3 (n-26) e grupo sem esteatose- G4 (n-19) foi respectivamente de: 0.222 ± 0.123 , 0.293 ± 0.108 , 0.275 ± 0.094 , $p < 0.049$, comparando G1 vs G2+3, $p < 0.04$, gráfico 2 C.

Gráfico 2 A - Comparação das médias do índice de apoptose entre os grupos 1-GEL, 2-GEM, 3-GEG, 4-GEA, 5-GPR

Gráfico 2 B - Comparando as médias do índice de apoptose no grupo de macroesteatose em diferentes graus de esteatose- leve (G1), moderada mais severa (G2+3) e sem esteatose (G4)

Gráfico 2 C - Comparando as médias do índice de apoptose no grupo de microesteatose em diferentes graus de esteatose- leve (G1), moderada mais severa (G2+3) e sem esteatose (G4).



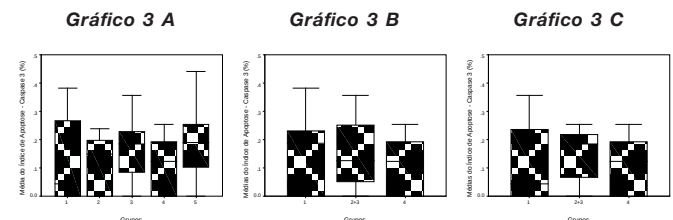
Análise quantitativa de apoptose (método de Caspase-3)

A média do índice de apoptose (método de Caspase-3) para os grupos 1- GEL (n-23), 2-GEM(n-22), 3- GEG(n-12), 4- GEA(n-19) e 5-GPR(n-17), foi respectivamente de: GEL= 0.126 ± 0.146 , GEM= 0.118 ± 0.09 , GEG= 0.167 ± 0.128 , GEA= 0.110 ± 0.09 e GPR= 0.204 ± 0.146 , $p < 0.4$, conforme observado no gráfico 3A. Ao analisarmos isoladamente o grupo macroesteatose, a média do índice de apoptose entre graus de esteatose leve- G1 (n-21), moderada mais severa – G2+3 (n-11) e grupo sem esteatose- G4 (n-19) foi de: G1= 0.154 ± 0.125 , G2+3= 0.152 ± 0.149 , G4= 0.110 ± 0.09 , $p < 0.6$. A média do índice de apoptose no grupo microesteatose comparando entre os graus de esteatose leve- G1 (n-27), moderada mais severa – G2+3 (n-26) e grupo sem esteatose- G4 (n-19) foi de G1= 0.122 ± 0.138 , G2+3= 0.146 ± 0.09 , G4= 0.110 ± 0.09 , $p < 0.7$.

Gráfico 3 A - Comparação das médias do índice de apoptose entre os grupos 1-GEL, 2-GEM, 3-GEG, 4-GEA, 5-GPR

Gráfico 3 B - Comparação das médias do índice de apoptose no grupo de macroesteatose em diferentes graus de esteatose- leve (G1), moderada mais severa (G2+3) e sem esteatose (G4)

Gráfico 3 C - Comparação das médias do índice de apoptose no grupo de microesteatose em diferentes graus de esteatose- leve (G1), moderada mais severa (G2+3) e sem esteatose (G4).



Análise quantitativa do ICAM-1

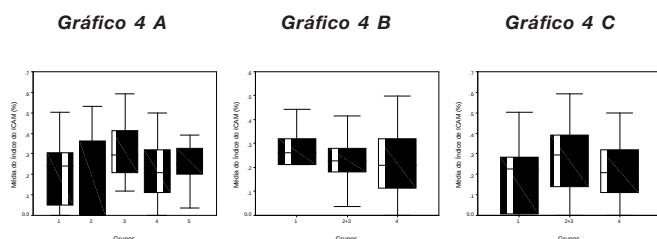
A média do índice de ICAM-1 foi para os grupos 1- GEL (n-23), 2-GEM(n-22), 3- GEG(n-12), 4- GEA(n-19) e 5-GPR(n-17), respectivamente: 0.210 ± 0.152 , 0.217 ± 0.183 , 0.317 ± 0.139 , 0.208 ± 0.146 e 0.234 ± 0.118 , $p < 0.4$, conforme observado no gráfico 4A. Ao analisarmos isoladamente o grupo macroesteatose, a média do índice de ICAM-1 entre os graus de esteatose leve-G1 (n-21), moderada mais severa – G2+3 (n-11) e grupo sem esteatose- G4 (n-

19) foi respectivamente de: 0.236 ± 0.153 , 0.229 ± 0.119 , 0.208 ± 0.146 , $p=0.8$, gráfico 4B. Para o grupo microesteatose, a média do índice de ICAM-1 entre os graus de esteatose leve- G1 (n=27), moderada mais severa – G2+3 (n=26) e grupo sem esteatose- G4 (n=19) foi respectivamente: 0.193 ± 0.149 , 0.280 ± 0.175 , 0.208 ± 0.146 , $p=0.1$, gráfico 4C. Entre os grupos não existiu diferença estatística.

Gráfico 4A - Comparação das médias do índice de ICAM-1 entre os grupos 1-GEL, 2-GEM, 3-GEG, 4-GEA, 5-GPR

Gráfico 4B - Comparação das médias do índice de ICAM-1 no grupo de macroesteatose em diferentes graus de esteatose- leve (G1), moderada mais severa (G2+3) e sem esteatose (G4)

Gráfico 4C - Comparação das médias do índice de ICAM-1 no grupo de microesteatose em diferentes graus de esteatose- leve (G1), moderada mais severa (G2+3) e sem esteatose (G4).



DISCUSSÃO

A presença de esteatose nos enxertos hepáticos está associada ao aumento de não funcionamento primário do enxerto (PNF), necessidade de re-transplante e diminuição na sobrevivência dos receptores no primeiro ano pós-transplante (67-69% vs. 86-87%).^{4,13,14} Os enxertos hepáticos com 30 a 60% de esteatose são classificados como sub-ótimos, por aumentarem o risco de PNF^{6,18,19} porém são transplantados em pacientes sem fatores de riscos adicionais ou em situações críticas no qual se justifica enfrentar tais riscos²⁰. Com o aumento da demanda de enxertos para transplante, muitos centros têm utilizado fígados com esteatose moderada e grave.²¹ No nosso estudo, a presença de algum grau de esteatose nos enxertos transplantados foi de aproximadamente 75%, sendo 26% moderado e 14% de grau grave. A incidência de PNF foi de 1.2% (1/84) TxH, no grupo com esteatose macrovesicular grave; porém, a disfunção primária do enxerto ocorreu em 5% (4/84) dos pacientes (1- GEL, 1- GEM e 2 – GEG): 2 deles evoluíram a óbito secundário a sepsis e 1 consequente a edema cerebral. Um paciente do GEG foi retransplantado e encontra-se bem 18 meses após o TxH.

Enquanto a esteatose macrovesicular aumenta a incidência de PNF em 5,1% comparado a 1,8% dos enxertos sem esteatose e diminui a sobrevivência de pacientes (77% versus 91%) daqueles sem esteatose e enxertos (70% versus 82%),¹⁷ a microesteatose apresenta resultados similares aos dos enxertos sem esteatose.^{15,16} Esses achados também foram observados no nosso estudo, onde a análise exclusiva de macroesteatose diminuiu significativamente a sobrevivência de pacientes e enxertos quando comparados ao grupo sem esteatose. Já a presença exclusiva de esteatose microvesicular não apresentou impacto na sobrevivência de pacientes e enxertos, independentemente do grau de esteatose.

Atualmente, medidas terapêuticas têm sido investigadas, a fim de vencermos os desafios da esteatose no transplante hepático e assim, expandir os critérios para utilização daqueles enxertos.^{22,33}

Os achados histológicos atribuídos à lesão de IF/RQ incluem a presença de esteatose microvesicular, infiltrados focais de neutrófilos no parênquima hepático, colestase, balonização dos hepatócitos, necrose e apoptose⁴⁰ e são fatores preditivos da função dos enxertos.^{39,41,42,43} No presente estudo, observamos que 83% dos enxertos com esteatose grave apresentaram algum grau de exsudato de neutrófilos e em 42% identificamos a presença de lesão de preservação.

Apesar da média do índice de apoptose não ser estatisticamente significativa entre os grupos GEL vs GEM vs GEG vs GEA, o grupo GEG apresentou menor índice de apoptose em relação aos demais. Achados similares foram observados quando analisamos exclusivamente o grupo macroesteatose, no qual os graus moderado e severo apresentaram significativa redução no índice de apoptose. Esses achados podem estar relacionados ao fato das células com esteatose macrovesicular, em graus moderado e grave, não iniciarem o processo de apoptose, mas sim evoluírem diretamente à necrose. Já a esteatose microvesicular em graus moderado e grave apresentaram significativo aumento no índice de apoptose, provavelmente relacionado à lesão de isquemia e reperfusão. Quanto maior o grau de lesão de IF/RQ, maior será a presença de microesteatose e consequentemente maiores índices de apoptose.

As médias do índice de ICAM-1 não foram significantes entre os grupos GEL vs GEM vs GEG vs GEA, porém, o grupo com esteatose grave apresentou média maior do que os demais. No grupo microesteatose (graus moderado e grave), também se observou aumento nos índices de ICAM-1. Esses índices não apresentaram significância, provavelmente, pelo reduzido número de componentes da amostra. Esses achados sugerem que o ICAM-1 participa da lesão de IF/RQ na esteatose grave, principalmente na microesteatose.

Os níveis séricos de AST, tempo de protrombina e creatinina elevaram-se mais no 2º dia pós-operatório no grupo GEG e a creatinina manteve-se elevada até o 7º pós-operatório, podendo ter refletido a disfunção dos enxertos.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a presença de esteatose nos enxertos transplantados foi observada em 75% dos casos. Apesar de 40% dos enxertos apresentarem mais do que 30% de esteatose, a incidência de PNF e disfunção primária do enxerto foi de 1.2% e 5%. Também observamos no nosso estudo que a macroesteatose diminuiu significativamente a sobrevivência de pacientes e enxertos quando comparadas ao grupo sem esteatose. A presença exclusiva de esteatose microvesicular não apresentou impacto na sobrevivência de pacientes e enxertos, independentemente do grau de esteatose.

O grupo GEG e o grupo macroesteatose (graus moderado e severo) apresentaram significativa redução no índice de apoptose. Esses achados podem estar relacionados ao fato de que as células com esteatose macrovesicular, em graus moderado e grave não iniciam o processo de apoptose, mas sim o de necrose.

Já a esteatose microvesicular em graus moderado e grave apresentaram significativo aumento no índice de apoptose,

provavelmente relacionado à lesão de isquemia e reperfusão. Quanto maior o grau de lesão de IF/RQ, maior será a presença de microesteatose e, conseqüentemente, maiores índices de apoptose. Porém, o grupo com esteatose grave apresentou média maior do que os demais.

Nos grupos microesteatose (graus moderado e grave) e GEG observou-se aumento nos índices de ICAM-1. Esses índices não apresentaram significância, provavelmente, pelo reduzido número

de componentes da amostra. Esses achados sugerem que o ICAM-1 participa da lesão de IF/RQ na esteatose grave, principalmente na microesteatose.

Os resultados deste estudo permitem que futuras pesquisas e estratégias sejam desenvolvidas, com o objetivo de modular a lesão de isquemia e reperfusão nos enxertos com e sem esteatose e, conseqüentemente, seja possível expandir o número de enxertos disponíveis.

ABSTRACT

Introduction: Many factors are responsible for the ischemic/reperfusion injury in liver transplants, such as apoptosis. However, the role of ischemic/reperfusion injury in steatotic grafts is still unclear. **Purpose:** to analyze the role of ischemic/reperfusion injury in liver transplant comparing steatotic vs non-steatotic graft. **Patients and Methods:** Between May/02 and march/07, 84 liver biopsies (2hours) were performed after arterial reperfusion of grafts. It was performed an amount of 84 liver transplants in 82 patients. Liver biopsies were divided in 5 groups, according to the degree of macro and microvesicular steatosis in: mild (<30%)-MSG, moderate (30-59%)-MoSG, severe (≥60%) – SSG, and absent steatosis – ASG before reperfusion – BRG. 102 liver biopsies analyzed: the percentage of macro and micro steatosis, neutrophils infiltration degree, apoptosis index (TUNEL and Caspase-3) and ICAM-1. Also, it was analyzed the macro and micro steatosis alone, which were ranked in different degrees: mild (G1), moderate (G2), severe (G3) and absent (G4). **Results:** The apoptosis index (TUNEL) was: MSG=0.262±0.111, MoSG=0.278±0.113, SSG=0.244±0.117, ASG=0.275±0.094 e BPR=0.181±0.123, p=0.07. The macrosteatosis' apoptosis index (TUNEL) was G1=0.284±0.106, G2+3=0.160±0.109, G4=0.275±0.094, p=0.05; and the microsteatosis group - G1=0.222±0.123, G2+3=0.293±0.108, G4=0.275±0.094, p=0.049. There was no statistic difference between groups when analyzing the apoptosis (caspase-3) and ICAM-1 index. **Conclusion:** The severe steatotic and macrosteatosis groups (degree moderate and severe) presented a significant decrease in the apoptosis index, probably because those cells died before starting the apoptotic process. However, the microsteatosis group (degree moderate and severe) increased the apoptotic index associated to the ischemic/reperfusion injury.

Keywords: Ischemia, Reperfusion, Transplantation, Liver, Apoptosis, ICAM-1

REFERÊNCIAS

1. Consensus Conference on indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:1S-6S
2. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol*. 2000;32 (suppl 1):198-207
3. Strong RW. Liver transplantation: current status and future prospects. *JR Coll Surg Endimb*. 2001;46:1-8
4. Liver Transplant Waiting List. UNOS database 2000. <http://www.optn.org/J URL>.
5. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukru O, Guy SR, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997;64:248-51
6. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis*. 2001;21:105-13
7. Rinella ME, Alonso E, Rao S, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl*. 2001;7:409-14
8. Levensky NG. Organ donation by unrelated donors. *N Engl J Med*. 2000;343:430-2
9. Imber CJ, St Peter SD, Lopez I, et al. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-atlantic survey. *Liver Transpl*. 2002;8:545-9
10. Fiorini RN, Shafizadeh SF, Polito C, Rodwell DW, et al. *Am J Transplant*. 2004;4:1567-73
11. Ryan C, Johnson LA, Germin BI, et al. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:1114-22
12. Kamal M, Lassman CR, Ghobrial RM, Saab S, Marks K et al. Histologic findings in potential living liver donors biopsies. *Hepatology*. 2003;38:650A (abstract)
13. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:686-93
14. Watt KDS, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame. *Liver Transpl*. 2003;9:1019-24
15. Bessems M, Doorschodt BM, van Vliet AK, et al. Improved rat liver preservation by hypothermic continuous machine perfusion using polysol, a new, enriched preservation solution. *Liver Transpl*. 2005;11:539-46
16. Boudjema K, Lindell SL, Belzer FO, et al. Effects of methods of preservation on functions of livers from fed and fast rabbits. *Cryobiology*. 1991;28:227-36
17. Marsman WA, Wiesner RH, Rodrigues L et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation*. 1996;62:1246-51
18. Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, et al. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:432-5
19. Busquets J, Serrano T, Figueras J, Ramos E et al. Influence of donor post-reperfusion changes on graft evolution after liver transplant. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:39-47
20. Urena NA, Moreno GE, Romero CJ, et al. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *HepatoGastroenterology* 1999; 46:1164-73.
21. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F et al. Marginal grafts: finding the correct treatment of fatty livers. *Transpl Int*. 2003;16:486-93
22. Imber CJ, St Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8:415-23

23. Hui AM, Kawasaki S, Makuuchi M et al. Liver injury following normothermic ischemia in steatotic rat liver. *Hepatology*. 1994;20:1287-93
24. Wada K, Fujimoto K, Fujikawa Y, et al. Sinusoidal stenosis as the cause of portal hypertension in choline deficient diet induced fatty cirrhosis of the rat liver. *Acta Pathol Japon*. 1974;24:207-17
25. Chavin KD, Yang SQ, Lin HZ et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem*. 1999;274:5692-700
26. Cortez-Pinto H, Lin HZ, Yang SQ, Da Costa SO, et al. Lipids upregulate uncoupling protein 2 expression in rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1999;116:1184-93
27. Cisneros C, Guillen F, Gomes R et al. Analysis of warm ischaemia time for prediction of primary nonfunction of hepatic graft. *Transplant Int*. 1991;23:1976
28. Fukumori T, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Satomi S. The mechanism of injury in a steatotic liver graft during cold preservation. *Transplantation*. 1999;67:195-200
29. Todo S, DeMetris AJ, Makowha L et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47:903-905
30. Letteron P, Fromenty B, Thomas P et al. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol*. 1996;24:200-8
31. Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, et al. F2-isoprostane evidence of oxidant stress in the insulin resistant, obese Zucker rat: effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol*. 1999;377:89-92
32. Soltys K, Dikdan G, Koneru B. Oxidative stress in fatty livers of obese Zucker rats: rapid amelioration and improved tolerance to warm ischemia with tocopherol. *Hepatology*. 2003;34:13-8
33. Tekin K, Imber CJ, Atli M, et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation*. 2004;77:411-6
34. Fellstrom B, Akuyrek LM, Bachman U, Larsson E, et al. Postischemic reperfusion injury and allograft arteriosclerosis. *Transplant Proc*. 1998; 30:4278-80
35. Belser FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988;45:673-6
36. Kang KJ. Mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury and protection against reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2002;34:2659-61
37. Kupiec-Weglinski JW, Busuttil RW. Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1653-6
38. Bzeize KL, Jalan R, Plevris JN, Hayes PC. Primary graft dysfunction after liver transplantation: from pathogenesis to prevention. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:137-48
39. Bao YM, Adam R, Sebach M, Reynes M, et al. Risk factors of preservation injury and prognostic value of reperfusion biopsy in outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*. 1996;28:123-4
40. Neil DA, Hubscher SG. Are parenchymal changes in early post-transplant biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? *Transplantation*. 2001;71:1566-72
41. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl T, et al. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology*. 1990;11:932-41
42. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injury in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*. 1992;53:957-78
43. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies on development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23:1536-7
44. Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR, et al. Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of cold ischemic rat liver. *Gastroenterology*. 2000;118:183-91
45. Kohli V, Selzner M, Madden JF, et al. Endothelial cell and hepatocyte deaths occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transplantation*. 1999;67:1099-105
46. Kuo PC, Drachenberg CI, de la Torre A et al. Apoptosis and hepatic allograft reperfusion injury. *Clin Transplant*. 1998;12:219-23
47. Borghi-Scoazec G, Scoazec JY, Durand F et al. Apoptosis after ischemia-reperfusion injury in human liver allografts. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:407-15
48. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*. 2004;116:205-19
49. Selzner N, Rudiger H, Graf R, et al. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125:917-36
50. Rudiger HA, Graf R, Clavien PA. Liver ischemia: apoptosis as a central mechanism of injury. *J Invest Surg*. 2003;16:149-159
51. Natori S, Selzner M, Valentino KL, et al. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells occurs during liver preservation injury by a caspase dependent mechanism. *Transplantation*. 1999;68:89-96
52. Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, et al. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest*. 1989;83:865-75
53. Alvarado-Kristensson M, Melander F, Leandersson K et al. p38- MAPK signals survival by phosphorylation of caspase-8 and caspase -3 in human neutrophils. *J Exp Med*. 2004;199:449-58
54. Baskin-Bey ES, Canbay A, Bronk SF et al. Cathepsin B inactivation attenuates hepatocyte apoptosis and liver damage in steatotic livers after cold ischemia-warm reperfusion injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288:G396- G402
55. Kohli V, Gao W, Camargo CA, Clavien PA. Calpain is a mediator of preservation-reperfusion injury in rat liver transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:9354-9
56. Strasberg SM. Preservation injury and donor selection: it all starts here. *Liver Transplant Surg*. 1997;3:S1-S7
57. Bilzer M, Gerbes AL. Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies. *J Hepatol*. 2000;32:508-15

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMÁTICA DE DOAÇÃO DE CÓRNEAS EM INSTITUIÇÃO HOSPITALAR DE CARDIOLOGIA DE SÃO PAULO

Development of a cornea donation systematic in a São Paulo Cardiology Institution

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

RESUMO

Objetivo: O estudo objetivou desenvolver uma sistemática para a doação intra-hospitalar de córneas visando favorecer o aumento de notificações de potenciais doadores em benefício da sociedade. **Método:** Trata-se de um relato de experiência cuja metodologia foi realizar o diagnóstico situacional referente ao número de óbitos, notificações e doadores efetivos de córneas, capacitar os colaboradores das áreas críticas para atuarem no processo de doação de córneas, estabelecer fluxograma para notificação e criar indicadores para levantamento, mensuração e análise dos resultados. **Resultado:** No diagnóstico situacional foi apurada baixa efetivação de notificação e doação de córneas: dos 438 (100%) óbitos, 87 (20 %) foram notificados à OPO, efetivando-se a doação em apenas 14 (16%). Adotou-se como estratégia a implementação de um fluxograma para notificação de potenciais doadores de córneas e capacitação de 76 (39,58 %) profissionais das áreas críticas, com margem de erro após a aula de 3,9 % (30), demonstrando que as dúvidas foram minimizadas por meio do conteúdo exposto. Para mensurar mensalmente o número de óbitos, notificações e doações de córneas foi elaborado um instrumento de Busca Ativa compartilhado com as chefias médicas e de enfermagem envolvidas nesse processo. **Conclusão:** O estabelecimento do fluxograma interno, o envolvimento e a contribuição efetiva da equipe de enfermagem a partir da capacitação em serviço refletiram-se no aumento do número de notificações, alcançando 275 (86,2%), na queda do número de não-notificações em 49,4% (44) e no aumento da doação de córneas em 50%, disponibilizando-se à sociedade 21 córneas.

Descritores: Transplante, Capacitação em serviço, Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A Portaria Nº 1262, de 16 de junho de 2006,¹ determina como uma das atribuições a ser desenvolvida pela Organização de Procura de Órgãos (OPO) nos hospitais públicos, privados e filantrópicos com mais de 80 leitos a promoção de um programa de educação continuada de todos os profissionais do estabelecimento para compreensão do processo de doação de órgãos e tecidos.

A Organização de Procura de Órgãos (OPO) surgiu na instituição campo da pesquisa em 1998, baseada no Decreto nº 2268,² sendo definida como uma entidade sem fins lucrativos, com atuação regionalizada para detecção de doador potencial, constituído por um ou mais hospitais de sua área territorial de atuação.³ (Resolução nº 103, 1997).

A disparidade existente entre o número de doadores em potencial e o número real de doações já foi discutida por muitos autores. Segundo uma estimativa americana publicada em 1990, dos 20.000 indivíduos que morrem por ano e são doadores em potencial, apenas 3.000 realmente doam.

Noventa e cinco por cento dos doadores de órgãos em potencial encontram-se nas unidades de terapia intensiva.⁴ Baseados nestes dados, reconhecemos o importante papel dos profissionais de saúde que trabalham nessas unidades na relação de doadores em potencial e a situação final da doação.

Esperar o interesse de profissionais da área da saúde por uma

Instituição:

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

Correspondência:

Christiane Pereira Martins Casteli

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. Pq. Ibirapuera. São Paulo-São Paulo. CEP: 04012-909. Diretoria de Enfermagem-7º andar. Prédio Administrativo (Torre).

Tel: (11) 50856000 (ramal: 6020/6076)

E-mail: chrispereiramartins@gmail.com

Recebido em: 10.02.2010

Aceito em: 30.03.2010

mudança no processo de doação seria um tanto demorado, uma vez que a formação desses profissionais não exerce o mesmo apelo das inovações tecno-científicas de diagnóstico e tratamento.⁵ Por outro lado, esses são os indivíduos que poderão intermediar todo o processo de doação, e, no entanto, ainda falta-lhes informação.

Dentre os problemas enfrentados pela OPO no âmbito intra-hospitalar, observou-se a carência de educação continuada dos profissionais em relação ao conhecimento sobre o processo de doação de tecidos e a existência de uma Organização de Procura de Órgão na Instituição, campo de estudo, ausência de fluxo para a notificação, baixo número de notificações de potenciais doadores e a ocorrência esporádica de doação de córneas.

Nesse contexto, este estudo objetivou o desenvolvimento de uma sistemática para a doação intra-hospitalar de córneas, tendo como estratégia a capacitação de recursos humanos para favorecer o aumento de notificações de potenciais doadores de córneas para benefício da sociedade como bem social.

OBJETIVOS

Realizar o diagnóstico situacional do trabalho que vem sendo desenvolvido referente ao número de óbitos, notificações e doadores efetivos de córneas na Instituição;

Capacitar os colaboradores de áreas críticas para atuarem de forma mais efetiva no processo de doação intra-hospitalar de córneas;

Estabelecer fluxograma para a notificação intra-hospitalar de potencial doador de córneas e indicadores para levantamento, mensuração e análise dos resultados do projeto.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório e documental, realizado numa instituição hospitalar pública de grande porte de referência em ensino e pesquisa na área cardiovascular da cidade de São Paulo, com aproximadamente 247 leitos, em fase de expansão. Formalmente, foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa o consentimento para a realização da coleta de dados, com aprovação sob nº 3443.

A população foi composta pela totalidade de questionários preenchidos pela equipe de enfermagem (enfermeiros e auxiliares de enfermagem) das áreas críticas. Do total de 192 (100 %) colaboradores, foi possível contar com 76 (39,58 %).

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizado treinamento da equipe de enfermagem das áreas críticas no período de 08 a 12 de maio de 2006, em horários pré-estabelecidos e subdivididos para cada setor envolvido.

No treinamento, foi aplicado um questionário antes da aula, e, ao término, repetiu-se a aplicação do mesmo instrumento. Optamos por esse método visando a possibilidade de comparar o conhecimento em dois momentos e a compreensão do conteúdo exposto no treinamento. O programa de treinamento contém um questionário de avaliação do conhecimento do colaborador com questões fechadas relativas à categorização da equipe de enfermagem, ao processo de doação, captação de órgãos e notificação de córneas e o indicador de satisfação.

Para a apresentação dos resultados da avaliação do treinamento, as perguntas foram categorizadas como temáticas para posterior análise e planejamento das ações educativas, conforme Figura 1.

Figura 1: Categorização das perguntas por temáticas. São Paulo, 2007.

Temáticas	Perguntas do questionário
OPO	Você sabe o que é OPO? Você sabe que no hospital onde trabalha existe uma OPO?
DOAÇÃO	Você sabe como ser um doador de órgãos e tecidos? Você sabe quais são os tipos de doadores? Você sabe TODOS os órgãos e tecidos que podem ser doados?
DIAGNÓSTICO	Você sabe o que é morte encefálica? Morte encefálica é igual ao coma?
NOTIFICAÇÃO	Você sabe quem notificar quando se tem um potencial doador de múltiplos órgãos e tecidos em seu setor? Você sabe a quem notificar um potencial doador de córneas?
MANUTENÇÃO	Você sabe os cuidados que se deve ter para a preservação das córneas de um potencial doador?

RESULTADOS

Para o desenvolvimento da sistemática de doação intra-hospitalar de córneas foi realizado diagnóstico situacional, com coleta de dados no período de janeiro a dezembro de 2005, visando a comparabilidade no ano vigente ao da realização do projeto.

Apurou-se que em 2005 ocorreram 438 (100%) óbitos na instituição campo de estudo, conforme registro do Serviço de Arquivo Médico (SAME); destes, 87 (20 %) foram notificados à OPO, efetivando-se a doação em apenas 14 (16%).

Na sequência, foram selecionadas as áreas (PS, UTI Pós-operatório, Unidade Coronária e UTI Crônico/Vascular) e a equipe (enfermagem) que compuseram a população do estudo, mediante o perfil da unidade, gravidade clínica do cliente internado e o estreito contato estabelecido entre os colaboradores e a OPO, sendo um facilitador da comunicação para notificar o óbito.

Do total de 192 (100%) colaboradores de enfermagem, foi possível contar com a amostra de 76 (39,58 %).

Outra demanda da pesquisa foi a definição de um fluxograma de notificação de potencial doador de córneas (Figura 2) que

Figura 2: Fluxograma de notificação de potencial doador de córneas. São Paulo, 2007.



instrumentalizasse a equipe de enfermagem em tal atividade.

Foi ainda elaborado um instrumento de Busca Ativa Intra-Hospitalar de Potencial Doador de Córneas em todas as unidades de internação, uma vez que a ocorrência de óbito pode ser gerada em qualquer setor da Instituição, mesmo que a frequência seja reduzida, quando comparada à ocorrência de óbitos nas áreas críticas.

Como recursos alternativos de comunicação visual foram desenvolvidos cartazes, adesivos para telefone, folders, ambiente virtual dentro do site institucional, para divulgação da OPO e sensibilização da comunidade interna.

Posteriormente, deu-se início ao treinamento dos colaboradores quanto ao processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes, com o foco de atenção voltado para a notificação de potenciais doadores intra-hospitalares de córneas.

Como resultado encontrado exposto nas figuras 3 e 4, obtivemos um total de 760 (100%) respostas relativas ao processo de doação, captação de órgãos e notificação de córneas, sendo que antes da aula ocorreu percentual de erro de 35,7 % (271), enquanto após a aula, 3,9 % (30), demonstrando que as dúvidas foram minimizadas por meio do conteúdo exposto, podendo ser observada a importância da orientação da equipe de enfermagem sobre o tema.

Figura 3: Distribuição do número de respostas erradas antes da aula, de acordo com as temáticas. São Paulo, 2007.

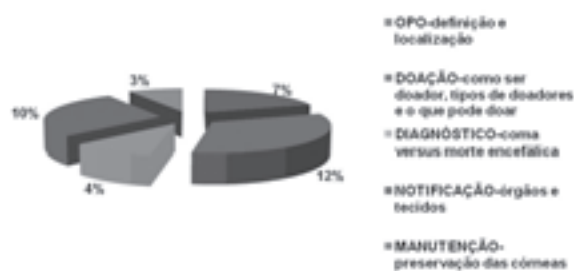
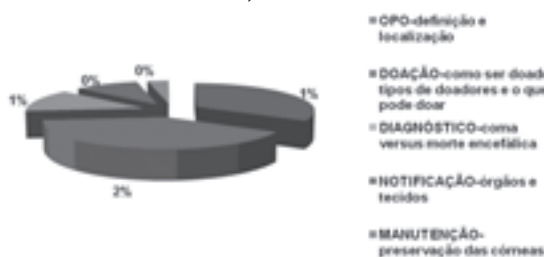


Figura 4: Distribuição do número de respostas erradas depois da aula, de acordo com as temáticas. São Paulo, 2007.



DISCUSSÃO

O conhecimento sobre o processo de doação foi objeto do estudo desenvolvido por Rodrigues,⁴ que avaliou o conhecimento e as atitudes dos médicos intensivistas sobre o processo de doação de córneas. Os depoimentos revelaram que dos 100 (100%) médicos, 44 (44%) não se achavam aptos a esclarecer as dúvidas de pacientes sobre a doação de córneas e que todos sentiam necessidade de ter atualizações nessa área, sendo que 96 (96%) gostariam de receber essas informações por meio de folhetos e quatro (4%) por palestras.

Com relação aos profissionais de enfermagem, verificamos na literatura que há carência inclusive no conhecimento da lei que rege a atividade de transplantes no Brasil por parte dos enfermeiros, como mostra o estudo de Roza.⁵

A análise do conhecimento de 50 profissionais de saúde de uma instituição de saúde do Rio de Janeiro sobre doação de órgãos confirmou o pressuposto que deu origem a este estudo, ou seja, foi constatado o desconhecimento dos profissionais da equipe de saúde sobre o processo de doação de órgãos para transplantes.⁶

Com o estabelecimento da sistemática de notificação, o envolvimento e a contribuição efetiva da equipe de enfermagem a partir da capacitação em serviço, foi possível instituir o indicador de notificação e de doador efetivo de córneas (Tabela 1), a partir de maio de 2006, sendo mensalmente realizada a análise dos dados mensurados e dos resultados obtidos nesse intervalo de tempo (maio a dezembro de 2006), cujos dados foram compartilhados por todas as chefias médicas e de enfermagem envolvidas no processo.

Tabela 1: Indicador de notificação e de doador efetivo de córneas. São Paulo, 2007.

Setor	Meta	Número de notificações/mês								
		Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Pronto Socorro	100% dos óbitos notificados	13	18	19	15	15	5	7	5	97
Enfermaria I		1	1	2	0	0	2	3	5	14
Enfermaria II		0	1	0	2	0	0	0	0	3
UTI – Crônico e Vascular		3	9	12	11	13	5	5	3	61
Centro Cirúrgico I		0	0	0	1	0	1	2	1	5
Centro Cirúrgico II		0	0	1	1	1	1	0	0	4
Unidade Coronária		1	4	3	4	1	1	3	4	21
UTI – Pós operatório		6	4	6	7	3	7	3	2	38
Hemodinâmica		0	0	2	1	0	1	0	1	5
Pediatria		0	0	1	0	0	0	0	0	1
Ambulatório		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total de notificações		30	37	46	43	42	26	23	28	275
Número de óbitos		46	37	47	43	47	34	29	36	319
Não notificados		16	0	1	0	5	8	6	8	44
Doador efetivo		2	4	4	0	6	1	2	2	21

Pode-se constatar o reflexo dessa sistemática no aumento do número de notificações em 2006, tendo alcançado 275 (86,2%) notificações de potenciais doadores de córneas, na queda de 49,4 % (44) no número de não-notificações e no aumento de 50% na doação de córneas, disponibilizando-se à sociedade 21 córneas, de acordo com o quadro abaixo.

A ação humanitária desenvolvida com este estudo implicou na redução da fila de receptores, uma vez que foram gerados como resultado 21 doadores efetivos de córneas, disponibilizando 42 córneas para o Estado de São Paulo.

CONCLUSÃO

O projeto nos permitiu transformar a realidade local a partir da sensibilização dos profissionais e da concretização do processo de doação intra-hospitalar de córneas. A pró-atividade dos profissionais e o empenho dos gestores das áreas com a questão da doação de córneas,

por mais que seja incipiente, vem demonstrando a eficiência e o alcance dos objetivos propostos, principalmente no que diz respeito ao aumento do número de notificações e, por consequência, de doação de córneas.

Os resultados positivos deste estudo podem ser associados à reflexão da sociedade sobre essa questão de saúde pública: a doação de órgãos e tecidos. A mídia, a legislação brasileira e os diversos grupos sociais estão atualmente discutindo sobre a problemática das filas de espera e as dificuldades de se encontrar um doador. Pode-se considerar que a incorporação de um novo fluxograma de notificação na rotina de trabalho e a falta de conhecimento dos profissionais de enfermagem foram os principais fatores dificultadores desse processo.

No entanto, apesar das dificuldades sentidas, percebeu-se o sucesso desta iniciativa. O programa demanda ainda monitoramento e investimento contínuo em ações que promovam a manutenção e melhoria dos resultados, uma vez que o maior desafio está pautado

nos altos índices de não-notificação de potenciais doadores de córneas, que tendem a reaparecerem com o passar do tempo.

O desenvolvimento de parcerias com o gestor vigente, com os diretores das áreas administrativas do Instituto, sendo elas: Diretoria Administrativa, Financeira, Compras, Serviços Auxiliares, Administração da Fundação Adib Jatene, totalizando 20 participantes que não foram computados neste estudo e com a Central Nacional de Captação, Doação e Órgãos, foi uma estratégia utilizada pensando na operacionalização de todo processo, que trouxe contribuições para o trabalho diário dos enfermeiros da OPO-IDPC, fortalecimento das ações para o alcance dos objetivos e manutenção das propostas, como a elaboração de indicadores de qualidade, criação do fluxograma, análise crítica dos resultados alcançados e o desenvolvimento de planos de ação como forma de garantir a manutenção do processo e a busca de melhorias.

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to develop a systematic for the in-hospital cornea donation, to promote an increase in the notifications of potential donors to benefit the society as a social asset. **Methods:** This is an experience report whose methodology was to make a punctual diagnosis on the amount of deaths, notifications, and effective cornea donors, training employees of critical areas in order to conduct the cornea donation process, establishing a notification schedule and to develop survey and measurement markers as well as analyzing the results. **Result:** The punctual diagnosis showed a low effective notification and cornea donation rate: among 438 (100%) deaths, 87 (20%) were reported to the OPO with only 14 (16%) effective donations. The implementation of a notification schedule for potential cornea donors was adopted, as well as the training of 76 (39.58%) professionals working in critical areas, with a 3.9% (30) after-class margin of error, showing that issues were minimized through the content exposed. In order to perform a monthly measurement, the amount of deaths, notifications and cornea donation was prepared as an instrument to the active search, which was shared by medical supervisors and the nursing staff involved in such process. **Conclusion:** The settlement of an internal flow, the involvement and effective contribution from the in-service nursing team and the training were reflected in an increase in the amount of notifications which attained 275 (86.2%), meaning a 49.4% (44) fall in the amount of non-notifications and a 50% increase in the cornea donation which made available 21 donated corneas.

Keywords: Transplantation, In-service training, Nursing

REFERÊNCIAS

1. Portaria MS 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 Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT). Diário Oficial do Estado de São Paulo de 2006 - seção 1 – p.41
2. Decreto Nº 2268, de 30 de junho de 1997. Regulamenta a Lei 9.434, de 4 de Fevereiro de 1997, que Dispõe Sobre a Remoção de Órgãos, Tecidos e Partes do Corpo Humano para Fins de Transplante e Tratamento e da Outras Providencias - seção 1 – p.24
3. Resolução SS-103 de 01 de agosto de 1997. Dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do Sistema Estadual de Transplante de São Paulo. Diário Oficial do Estado de São Paulo de 1997 – seção 1 – p. 15 a 20.
4. Rodrigues AM, Sato E. Entendimento dos médicos intensivistas sobre o processo de doação de córneas. Arq. Bras. Oftalmol. 2003;66(1):29-32.
5. Roza BA, Pellizetti N. Posicionamento de enfermeiros e médicos quanto à lei dos transplantes de órgãos. Acta Paul. Enferm. 2000;13(2):26-31.
6. Almeida IS de. Doação de órgãos: o que você sabe sobre esse tema? 57º Congresso Brasileiro de Enfermagem [periódico na Internet]. 2005 Nov [acesso em 2009 Dez 12]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/57cbe/resumos/1063.htm>

ALTERAÇÕES PRECOSES NOS MARCADORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL DE DOADOR VIVO

Development of a cornea donation systematic in a São Paulo Cardiology Institution

Giovanna Parada Martins, Francival Leite de Souza, Andréa Rodrigues de Sousa, Karenn Barros Bezerra

RESUMO

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) em terapia dialítica, sendo responsável por cerca de metade de todas as mortes nesses pacientes. O transplante renal se acompanha de redução da mortalidade cardiovascular e coronária em relação ao tratamento dialítico, porém, estas são também, a principal causa de morte após o primeiro ano pós-transplante. **Objetivo:** Avaliar as alterações nos marcadores de risco tradicionais relacionados à uremia três meses após transplante renal de doador vivo. **Métodos:** Estudo prospectivo com 27 pacientes submetidos a transplante renal no Hospital Universitário-UFMA de junho de 2007 a janeiro de 2009. Coletados dados clínicos e metabólicos do dia da internação hospitalar e após três meses de transplante renal. **Resultados:** A média de idade foi de 30,4 anos; 57% eram homens com tempo médio de diálise de 24 meses. Após três meses de transplante ocorreu redução significativa da PA sistólica ($128,1 \pm 25,7$ mmHg para $112,6 \pm 15,8$ mmHg, $p=0,006$) e da PA diastólica ($83,7 \pm 19,4$ mmHg para $70,4 \pm 10,5$ mmHg, $p=0,002$). Hipocalcemia foi observada em 16 pacientes pré-transplante e em um paciente após o transplante ($p<0,001$). Observou-se redução nos níveis séricos de fósforo ($5,4 \pm 1,7$ mg/dL para $3,9 \pm 1,3$ mg/dL, $p=0,004$), assim como melhora dos níveis hemantimétricos, hemoglobina e hematócrito no pré-transplante ($11,2 \pm 1,9$ g/dL e $34,9 \pm 6,0\%$) para o pós-transplante ($12,3 \pm 3,4$ g/dL e $37,8 \pm 6,4\%$). Após três meses, observou-se elevação do colesterol total ($149,18 \pm 35,3$ mg/dL para $174,6 \pm 44,3$ mg/dL, $p=0,001$), triglicerídeo ($141,8 \pm 67,4$ mg/dL para $200,1 \pm 102,9$ mg/dL, $p=0,008$) e da glicemia em jejum ($87,55 \pm 12,12$ mg/dL passando para $107,44 \pm 35,85$ mg/dL, $p=0,002$). **Conclusão:** Este estudo demonstrou melhora precoce e significativa de alguns elementos de risco para doença cardiovascular, tais como, anemia, pressão arterial e produto cálcio-fósforo após transplante renal. Houve piora do colesterol, triglicerídeos e glicemia no pós-transplante. Deve-se monitorar e tratar precocemente todos os fatores relacionados a risco cardiovascular na população transplantada.

Descritores: Transplante renal, Doenças cardiovasculares, Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para muitos pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC), oferecendo melhor qualidade de vida que a diálise crônica, além de melhorar a expectativa de vida.¹ Os recentes avanços no manejo imunológico das técnicas cirúrgicas e dos cuidados intensivos e a introdução de drogas imunossupressoras mais modernas contribuíram para melhorar os resultados do transplante e colocá-lo atualmente como a mais eficiente terapia de substituição renal.²

Embora o tratamento hemodialítico tenha se tornado cada vez mais seguro e capaz de aumentar a longevidade de pacientes com IRC, há ainda complicações inerentes ao paciente renal crônico e ao próprio procedimento dialítico, responsáveis pela considerável mortalidade desses pacientes, que é de 10 a 20 vezes maior que a população geral, mesmo quando ajustada para a idade, sexo, raça e presença de diabetes, sendo que a doença cardiovascular (DCV) é a causa mais comum de óbito, com taxa de mortalidade de 9% ao ano.³

A realização de transplante renal é acompanhada de redução da mortalidade cardiovascular e coronária, mas a incidência de

Instituição:

Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil

Correspondência:

Karenn Barros Bezerra

Rua das Cegonhas, lote 4, quadra 14, casa 16. Condomínio Portal do Atlântico, São Luís-MA, Brasil

Tel: (98) 9112-1104 / 3213-3126.

Email: karennbezerra@hotmail.com

Recebido em: 26.02.2010

Aceito em: 23.03.2010

complicações é ainda muito elevada em comparação com a da população geral, permanecendo cerca de duas a cinco vezes mais alta, fenômeno esse que resulta provavelmente da combinação entre a progressão da doença cardiovascular presente por ocasião do transplante e aquela que se instala após o transplante.^{2,4}

Atualmente, mais transplantes são perdidos em virtude de morte cardiovascular (CV) com enxerto funcionando do que devido à rejeição. Em um estudo realizado em Lindholm, a causa mais freqüente de perda de enxerto após o primeiro ano de transplante foi a morte do receptor, tanto de doador vivo como de doador falecido.⁵ Outros estudos também mostraram resultados semelhantes, evidenciando que o óbito com rim funcionante é hoje uma das principais causas de perda de enxerto.⁶ Esses aspectos sugerem que a DCV desenvolvendo-se no período pré-transplante aumenta de forma significativa o risco de eventos cardiovasculares pós-operatórios.⁷

Os fatores de risco cardiovasculares observados em pacientes renais crônicos compreendem os chamados tradicionais observados também na população geral e outros, que são peculiares ou mais relevantes entre pacientes urêmicos como anemia, hipertrofia ventricular esquerda, uremia crônica, desnutrição, alterações do metabolismo cálcio-fósforo e hiperparatireoidismo. Dentre os tradicionais incluem-se: idade, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus e tabagismo, os quais contribuem com uma patogênese semelhante para a perda progressiva da função renal, explicando em parte a elevada proporção de doença aterosclerótica e suas complicações em pacientes com DRC.⁸

Outros fatores podem contribuir ainda para a disfunção cardiovascular, como o uso de imunossuppressores, relacionados ao agravamento da HAS e DM, e a baixa utilização de drogas de efeito cardioprotetor. Em estudo recente, verificou-se que de 271 pacientes com DRC em avaliação cardiovascular prévia ao transplante renal, 33% não utilizavam qualquer tipo de medicamento cardioprotetor.⁹

A literatura tem demonstrado mudanças significativas desses fatores de risco após a realização de transplante renal, causando impactos de forma positiva e outros de forma negativa sobre esses marcadores, mas que no geral apresentam-se como fator de diminuição do risco de DCV em relação aos pacientes em diálise, apesar de ainda apresentar-se muito alto quando comparados à população geral.^{10,11} Portanto, o desafio agora é buscar um balanço positivo ainda maior entre as alterações dos fatores de risco tradicionais e os relacionados à uremia antes e após o transplante renal. Novas pesquisas são necessárias, para que se esclareça o real impacto causado pelo transplante renal sobre os fatores de risco para DCV, buscando dessa forma aprimorar a prevenção e o tratamento do paciente transplantado, com conseqüente diminuição da morbimortalidade cardiovascular pós-transplante.

Uma investigação cardiovascular minuciosa é atualmente considerada como uma das mais importantes etapas da avaliação pré-transplante e uma medida fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao transplante renal, devendo incluir além do diagnóstico da doença cardiovascular vigente a identificação dos principais fatores determinantes de risco cardiovascular.¹² Desse modo, uma avaliação ecocardiográfica e de dados clínicos que inclua os principais fatores de risco relacionados à DCV antes e após a realização do transplante renal poderá trazer contribuição clínica importante para o tratamento e prevenção das complicações que acometem esses pacientes. A análise comparativa dessa avaliação trará, portanto, contribuição adicional, pois possibilitará um

maior esclarecimento das mudanças ocorridas, com conseqüente aperfeiçoamento das medidas terapêuticas instituídas.

OBJETIVOS

Conhecer as alterações nos fatores de risco para DCV em pacientes com doença renal crônica após realização de transplante renal no Serviço de Transplante Renal do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão (HUUPD).

Avaliar nesses pacientes a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e marcadores de risco cardiovasculares associados.

Avaliar as alterações nos fatores de risco cardiovasculares três meses após a realização do transplante.

MÉTODOS

Realizado estudo prospectivo com todos os pacientes submetidos a transplante renal no Hospital Universitário-UFMA no período de junho de 2007 a janeiro de 2009, totalizando uma população de 27 transplantados. Realizada coleta de material para dosagem dos parâmetros que seriam avaliados (hematócrito, hemoglobina, glicemia, colesterol, triglicerídeos, cálcio, fósforo) e verificados os níveis tensionais e o peso um dia antes da cirurgia e três meses após. As informações relacionadas à identificação do paciente, imunossupressão usada, doença de base, tempo em diálise, data do transplante, patologias associadas ao transplante e medicações não-imunossupressoras utilizadas foram obtidas através dos prontuários médicos. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e idade, independentemente de cor. Os pacientes que não foram submetidos a transplante renal após a realização da primeira etapa do estudo foram excluídos.

Atendendo aos critérios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, os pacientes não foram identificados neste estudo. Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico e processados no Núcleo de Estatística e Informática do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. O programa Stata 9.0 foi utilizado para as análises. Os dados contínuos são apresentados como média e desvio padrão, e os dados categóricos como porcentagem. Para comparação de variáveis contínuas antes e três meses após o transplante renal, foi usado o teste t de Student para amostras pareadas, quando os dados tiverem distribuição normal ou teste de Wilcoxon quando os dados não apresentarem distribuição normal. Para comparação das variáveis categóricas será usado o teste McNemar. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Vinte e sete pacientes, sendo 57% homens com idade média de 30,4 anos variando de 11 a 55 anos participaram do estudo e foram acompanhados durante todo o período de desenvolvimento da pesquisa (Tabela I). Todos os pacientes receberam enxerto renal de doadores vivos. A maioria dos pacientes (51,8%) não tinha causa de DRC determinada, 22,3% foram causadas por glomerulopatias e 14,8% por hipertensão arterial (Tabela II). O esquema imunossupressor pós-transplante foi composto por Tacrolimus + Prednisona + Micofenolato em 66,6% (18) pacientes, Tacrolimus + Prednisona + Azatioprina ou Rapamicina em 14,8% (4) pacientes,

Micofenolato + Prednisona + Ciclosporina em 11,1% (3) pacientes, outros esquemas em 7,5% pacientes. A média de peso antes do transplante era de 57kg, reduzindo para 53,8kg após três meses. O tempo médio de diálise foi de 24 meses, variando de 2 a 120 meses.

Tabela I. Características gerais da amostra

Variáveis	Valores
Homens (%)	57
Mulheres (%)	43
Idade Média (anos)	30,4 ± 12,7
Peso Médio Pré (kg)	57 ± 12,3
Peso Médio Pós (kg)	53,8 ± 12,5
Tempo Médio Diálise (meses)	24 ± 25,2

Tabela II. Causas de perda da função renal

Doença de Base	n	%
Indeterminada	14	51,8
Glomerulopatias	6	22,3
Hipertensão Arterial	4	14,8
Ignorada	3	11,1
Total	27	100

Hipocalcemia foi observada em 16 pacientes no pré-transplante e em apenas 1 paciente após o transplante ($p < 0,001$). Observou-se, também redução nos níveis séricos de fósforo ($5,4 \pm 1,7$ mg/dL para $3,9 \pm 1,3$ mg/dL, $p = 0,004$). Todos os pacientes apresentaram pressão arterial (PA) controlada na internação, porém, após três meses de transplante, os níveis pressóricos apresentaram redução estatisticamente significativa tanto da PA sistólica ($128,1 \pm 25,7$ mmHg para $112,6 \pm 15,8$ mmHg, $p = 0,006$) quanto da PA diastólica ($83,7 \pm 19,4$ mmHg para $70,4 \pm 10,5$ mmHg, $p = 0,002$). Houve melhora nos níveis de hemoglobina e hematócrito do pré-transplante ($11,2 \pm 1,9$ g/dL e $34,9 \pm 6,0\%$) para o pós ($12,3 \pm 3,4$ g/dL e $37,8 \pm 6,4\%$) de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A dislipidemia, apresentou aumento precoce e significativo nesse grupo, com elevação do colesterol total de $149,18 \pm 35,3$ mg/dL para $174,6 \pm 44,3$ mg/dL ($p = 0,001$), assim como do triglicerídeo ($141,8 \pm 67,4$ mg/dL para $200,1 \pm 102,9$ mg/dL, $p = 0,008$). Também se observou aumento na taxa de glicose em jejum para valores acima da normalidade, sendo que no pré-transplante a média era de $87,55 \pm 12,12$ mg/dL passando para $107,44 \pm 35,85$ mg/dL no pós transplante ($p = 0,002$) (Tabela III).

Tabela III. Alterações dos marcadores de risco cardiovascular após três meses de transplante renal.

Variáveis	Pré-Tx	Pós-Tx	P-Valor
Fósforo sérico (mg/dL)	$5,4 \pm 1,7$	$3,9 \pm 1,3$	0,004
PA Sistólica (mmHg)	$128,1 \pm 25,7$	$112,6 \pm 15,8$	0,006
PA Diastólica (mmHg)	$83,7 \pm 19,4$	$70,4 \pm 10,5$	0,002
Hemoglobina (g/dL)	$11,2 \pm 1,9$	$12,3 \pm 3,4$	<0,05
Hematócrito (%)	$34,9 \pm 6,0$	$37,8 \pm 6,4$	<0,05
Colesterol total (mg/dL)	$149,18 \pm 35,3$	$174,6 \pm 44,3$	0,001
Triglicerídeo (mg/dL)	$141,8 \pm 67,4$	$200,1 \pm 102,9$	0,008
Glicose jejum (mg/dL)	$87,55 \pm 12,12$	$107,44 \pm 35,85$	0,002

DISCUSSÃO

O transplante renal está associado à melhora da qualidade de vida em pacientes com DRC, buscando assegurar a normalização da função renal e a sobrevida prolongada livre de complicações. A elevada incidência de doença cardiovascular, no entanto, tem aumentado a morbimortalidade desses pacientes, já se apresentando como importante causa de perda de enxerto com rim funcionante¹³. Dessa forma, uma investigação cardiovascular minuciosa é atualmente considerada uma das mais importantes etapas da avaliação pré-transplante e uma medida fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao transplante renal. Gowdak et al.² encontrou alterações cardiovasculares em mais de um terço dos pacientes encaminhados para avaliação pré-transplante com idades acima de 50 anos. Uma avaliação pós-transplante deve levar em conta esses dados, pois os possíveis eventos cardiovasculares que ocorram após a cirurgia podem ser resultado do próprio transplante e também da progressão de uma patologia preexistente.

Considerando esse fato, realizamos uma análise comparativa entre os fatores de risco presentes antes e três meses após a realização do transplante avaliando a progressão ou diminuição dessas variáveis.

Em relação aos fatores de riscos ditos tradicionais, a hipertensão arterial sistólica (PAS) mostra-se bastante prevalente na população de renais crônicos, sendo também complicação freqüente dos transplantes em geral, principalmente devido ao uso de imunossuppressores, especialmente a ciclosporina.¹⁴ Essa medicação estava presente no esquema imunossupressor de apenas 11,1% da população em estudo, e apesar dos pacientes já apresentarem níveis pressóricos controlados na ocasião do transplante, houve ainda redução significativa das pressões sistólica e diastólica. Como observado por Iqbal et al.¹⁵, alterações nos níveis tensionais e índices hematimétricos ocorrem precocemente nesses pacientes, sendo estatisticamente significativas a partir dos 3 meses após o transplante, achado que persistiu quando a avaliação foi prolongada para 12 meses, corroborando os achados precoces deste estudo.

A obesidade, freqüentemente associada à dislipidemia, insulino-resistência e disfunção cardíaca possui alta prevalência em

pacientes transplantados.⁸ Em nosso estudo, porém, apesar do aumento precoce e significativo de colesterol total, triglicerídeo e glicemia de jejum, houve redução de 6% na média do peso total dos pacientes. As alterações lipídicas são comuns em transplantados, havendo estudos que mostram prevalência de 40 a 60% de anormalidades no pós-transplante.¹⁶

O aumento dos níveis glicêmicos encontrados está de acordo com a literatura, que mostra alta incidência de diabetes mellitus pós-transplante (DMPT), sendo considerada o maior efeito da terapia imunossupressora atual, relacionada principalmente ao uso de tacrolimus.¹⁷ Até 45% dos transplantados apresentam níveis glicêmicos elevados após realização de transplante renal, e destes, 21% desenvolvem DMPT uma semana após a cirurgia.⁸

Quanto aos marcadores de risco cardiovascular relacionados à uremia, destacam-se neste estudo a anemia e alterações do metabolismo de cálcio e fósforo. Nessa população, a prevalência de anemia avaliada pelos níveis de hemoglobina e hematócrito sofreu redução estatisticamente significativa nos primeiros 3 meses, o que foi relatado por Kessler¹⁷ em apenas oito a 12 semanas após o transplante, com exceção dos casos em que não houve normalização da função renal.

Na maioria dos pacientes, as anormalidades do metabolismo

mineral ósseo, fortemente relacionadas a eventos cardiovasculares são corrigidas após o transplante. Neste estudo, houve a redução esperada dos níveis séricos de fósforo, assim como da hipocalcemia, que estava presente em apenas um paciente transplantado, em comparação a 16 pacientes no pré-transplante. Evenepoel et al¹⁸ também descrevem redução importante nos níveis séricos de fósforo ($p < 0,05$), e elevação na calcemia ($p < 0,05$) no pós-transplante precoce (3 meses).

Uma limitação a ser considerada neste estudo em relação a importantes marcadores de risco cardiovascular foi a não inclusão dos marcadores de resposta inflamatória sistêmica, os quais não são determinados rotineiramente no serviço.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou melhora precoce e significativa de alguns elementos de risco para doença cardiovascular, tais como, anemia, pressão arterial e produto cálcio-fósforo após transplante renal. Houve aumento laboratorial nos níveis de colesterol total, porém, os níveis séricos de triglicerídeos e glicose em jejum apresentaram elevação significativa para valores acima da normalidade. Deve-se monitorar e tratar precocemente todos os fatores relacionados com risco cardiovascular na população transplantada.

ABSTRACT

Assessment of the cardiovascular risk factors in post-renal transplantation. Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis therapy, accounting for about half of every death among those patients. Kidney transplantation is followed by a reduction in the cardiovascular and coronary mortality in the dialysis treatment, but these are also the major cause of death after the first post-transplant year. **Purpose:** This study aimed to assess changes in traditional markers of risk related to uremia three months after live donor renal transplantation. **Methods:** Prospective study of 27 patients who underwent by renal transplantation at University Hospital-UFMA from June 2007 to January 2009. The clinical and metabolic data were collected from the first hospitalization day and 3 months after renal transplantation. **Results:** The mean age was 30.4 years; 57% were men with mean dialysis time of 24 months. After three months of transplantation, there was a significant reduction in systolic BP (128.1 ± 25.7 mmHg to 112.6 ± 15.8 mmHg, $p=0.006$) and diastolic BP (83.7 ± 19.4 mmHg to 70.4 ± 10.5 mmHg, $p=0.002$). Hypocalcemia was observed in 16 patients before transplantation, and in one patient after transplantation ($p < 0.001$). There was a reduction in the serum phosphorus (5.4 ± 1.7 mg/dL to 3.9 ± 1.3 mg/dL, $p=0.004$), as well as improved levels of hemoglobin and hematocrit in the pre-transplantation (11.2 ± 1.9 g/dL and $34.9 \pm 6.0\%$) as to the post-transplant (12.3 ± 3.4 g/dL and $37.8 \pm 6.4\%$). After three months, there was an increase in the total cholesterol (149.18 ± 35.3 mg/dL to 174.6 ± 44.3 mg/dL, $p=0.001$), triglycerides (141.8 ± 67.4 mg/dL for 200.1 ± 102.9 mg/dL, $p=0.008$) and fasting blood glucose (87.55 ± 12.12 mg/dL to 107.44 ± 35.85 going mg/dL, $p=0.002$). **Conclusion:** This study demonstrated an early and significant improvement in the amount of risk factors for cardiovascular disease such as anemia, blood pressure and calcium-phosphorus product after renal transplantation. There was a deterioration of the cholesterol, triglycerides and glucose levels in the post-transplant. The monitoring and early treatment of all factors related to the cardiovascular risk among the transplanted population must be performed.

Keywords: Renal transplantation. Cardiovascular Diseases. Risk Factors.

REFERÊNCIAS

1. Veiga HC, Pinheiro LA, Lugon JR. Alterações cardiovasculares em pacientes em hemodiálise regular. *J Bras Nefrol.* 1998;20(3):336-41.
2. Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, Vieira ML, Krieger EM, Lima JJ. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):156-60.
3. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation.* 2005;79(8):914-9.
4. Vieira WP, Gomes KW, Frota NB, Andrade JE, Vieira RM, Moura FE, et al. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(6):357-64.
5. Gowdak LH, Lima JJ. Avaliação da doença arterial coronária em nefropatas. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(3):144-6.
6. Laurinavicius AG, Santos RD. Dislipidemias, estatinas e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(3):156-61.
7. Arantes RL. Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com doença renal

- crônica-Importância e limitação dos diferentes métodos. *Rev Bras Hipertens*. 2008;15(3):173-6.
8. Bignelli AT. Impacto do transplante renal em marcadores de risco para doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. [Dissertação]. Curitiba: Pontificia Universidade Católica do Paraná; 2005. 72 p. Mestrado em Ciências da Saúde.
 9. Brown JH, Testa HJ. Value of thallium myocardium imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(5):433-7.
 10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnack MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32 suppl 3:112-9.
 11. Canziani ME. Doenças Cardiovasculares na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2004 ago.;26(3) suppl 1:20-1.
 12. Garcia VD. A política de transplantes no Brasil. *Revista da AMRIGS*. 2006;50(4):313-20.
 13. Mazalli M, Matos ACC. Morbidade e Mortalidade em Transplante Renal no Brasil. *International Braz J Urol*. 2004;29 suppl 2:7-14.
 14. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, Houde I, Baram D, Masse M, et al. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2005;68(1):345-351.
 15. Iqbal M, Rashid H, Banerjee S, Rahman M, Mohsin M. Changes in Cardiac Parameters of Renal Allograft Recipients: A Compilation of Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Observations. *Transplant Proc*. 2008;40(7): 2327-2329.
 16. Cueto-Manzano M, Morales-Buenrostro LE, Gonzalez L, González-Tableros N, Valera I, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2005;80(1):47-51.
 17. Kessler M. Eritropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10 suppl 6:114-6.
 18. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1281-1287.

PROPOSAL FOR A PROGRAM TO ENHANCE RENAL TRANSPLANTATION OPPORTUNITY FOR HIGHLY SENSITIZED PATIENTS

Proposta de um programa para aumentar a oportunidade de transplante renal para pacientes hipersensibilizados

Érika Fernandes Campos^{1,4}, Ilias Ioannis Nikolaos Doxiadis³, Julia Temin⁴, Andrea Plothow⁴, Elaine Cristina Bellintani⁴, Yuriko Miyamoto⁴, Lidia Vieira Dantas⁴, José Osmar Medina-Pestana², Frans Claas³, Maria Gerbase-DeLima^{1,4}

ABSTRACT

Purpose: The accumulation of highly sensitized patients (HSP) on renal transplant waiting lists is a universal problem and finding donors for them represents a major challenge for organ distribution organizations. The purpose of this report is to describe a possible Brazilian version of the Eurotransplant Acceptable Mismatch program and the results of a study performed to test its efficiency. **Method:** The acceptable mismatches were defined with the single antigen beads Luminex assay, each test being individually interpreted with aid of the HLAMatchmaker algorithm. Negative-crossmatch prediction was validated in 86 T cell crossmatches using complement dependent cytotoxicity with anti-human globulin. **Results:** The estimation of the chances of 40 HSP to find a donor through the program showed that about 70% of them would be offered an ABO compatible, zero HLA-DR mismatched, T and B cell crossmatch negative graft within a two-year period after joining the program. On the other hand, for about 30% of the patients, the chances to find a suitable donor would be minimal, even after three or five years. **Conclusions:** We estimated that around 70% of the HSP would clearly benefit from the algorithm proposed in this study. On the other hand, those patients for whom it would be highly improbable to find a compatible donor would be primary candidates for desensitization/antibody reduction protocols. Therefore, we concluded that the information regarding the transplantability of each HSP provided by the algorithm herein described is a powerful tool for a proper management of highly sensitized patients in regional, national and international organizations as to deceased donor kidneys distribution.

Keywords: Antibodies, HLA, Kidney Transplantation, Histocompatibility.

INTRODUCTION

Highly sensitized patients (HSP) tend to accumulate on waiting lists for renal transplantation because they have a low probability of finding a negative crossmatch organ via standard allocation procedures. Performing crossmatches with every available ABO compatible blood group deceased donor has been implemented in some organ allocation programs,^{1,2} but this proved to be a method of limited efficiency and a time-consuming procedure, often leading to an increase in cold ischemia time. Presently, two different strategies are being most frequently considered: (1) finding a suitable donor based on HLA mismatches against which a negative crossmatch is expected, being used by Eurotransplant, and called the Acceptable Mismatch (AM) Program;³⁻⁶ (2) removal of the alloantibodies through desensitization/antibody reduction protocols.^{7,8}

Brazil, a country with more than 198 million ethnically diverse inhabitants, distributed in an 8.2 million square kilometer area has a successful transplantation program which is regulated, controlled and fully financed by the Public Health System. In 2009, 4259 kidney transplants were performed in Brazil, 60% of which with kidneys from deceased donors. More than 40% of the deceased donors kidney transplants were performed in the State of São Paulo (Registro Brasileiro de Transplantes, Ano XV, 4, 2009) where the deceased donors kidney allocation system is based on HLA-A, B and DR compatibility, in two tiers. In the first tier, all recipients on the waiting list (approximately 10,000 individuals) are considered for an ABO compatible and zero HLA-A, B, DR mismatched donor. The second tier considers patients from one of

Instituições:

¹ Immunogenetics Division, Pediatrics Department, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil,

² Nephrology Division/Hospital do Rim e Hipertensão, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil,

³ Eurotransplant Reference Laboratory, Department of Immunohaematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands,

⁴ AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Érika Fernandes Campos

Rua Loefgreen, 1235 - CEP 04040-031 - São Paulo, SP, Brazil

Tel: 55-11-21017100;

Fax: 55-11-55727669

E-mail: erika@igen.epm.br

This work was supported by a grant from the Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP), São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em: 30.03.2010

Aceito em: 09.04.2010

the two regional waiting lists and the kidney distribution criteria are ABO identity and HLA compatibility (maximum points of 1, 4 and 6, corresponding to zero HLA-A, B and DR mismatches (MM), respectively). Kidneys from donors up to 18 years of age go to recipients up to 18 years old. The only prioritization criterion is the lack of vascular access to dialysis. Equally eligible patients at any point in the priority order are differentiated by means of a point score that considers the waiting time level of HLA sensitization recipient age, and diabetes (http://www.saude.sp.gov.br/resources/cidadao/servicos/transplantes/e_rs-94_300605.pdf). Pre-transplant crossmatches include T cell crossmatch by complement dependent cytotoxicity with anti-human globulin (CDC-AHG), and B cell crossmatch by CDC. Flow cytometry crossmatch is not mandatory.

In order to enhance the chances of HSP finding a suitable donor, we propose the utilization in Brazil, of a program similar to the AM Program being use in Eurotransplant, in which the highest priority is given to HSP as soon as a compatible donor with the patient's antibody profile becomes available.³⁻⁶ Here, we describe an algorithm intended to be initially used in the State of São Paulo, and afterwards to be adapted for implementation in other states or regions in Brazil.

To assess the effectiveness of the proposed AM program to enhance the kidney transplantability of HSP, we calculated the chances of 40 randomly selected, ethnically diverse HSP from the São Paulo waiting list of finding a suitable donor, considering ABO and HLA-A, B, DR phenotypes of 1,705 actual kidney graft donors from the State of São Paulo, and the availability of 483 kidney donors per year, which corresponds to the actual amount of deceased donors in the State of São Paulo observed along one year period from September 1, 2008 to August 31, 2009.

METHOD

Patients

The study included randomly selected ethnically diverse 40 patients waiting for a kidney from deceased donors with class I panel reactive antibodies (PRAs) $\geq 80\%$, as defined by multiplex bead Luminex assay (LabScreen® PRA, One Lambda Inc, Canoga Park, USA) (Table 1). All patients were genotyped in our laboratory for HLA class I and II antigens by PCR-SSP or PCR-SSO, at a low to medium resolution level. Patients were considered homozygous for HLA-A, -B or -DR when the second antigen was not detected. This study was approved by the Institutional Medical Ethics Committee and all patients signed the informed consent.

Table 1: Patient characteristics

Variables	Highly Sensitized Patients (n=40)
Age*	43.5 $\pm$ 13.3
Gender, females	62.5%
Race, Caucasians	71.8%
PRA class I (%)*	92.4% $\pm$ 5.9%
PRA class I $\geq 95\%$	52.5%
PRA class II (%)*	41.6% $\pm$ 36.4%
Known sensitizing events	
≥ 1 pregnancy	80% of the females
≥ 1 blood transfusion	91.4%
≥ 1 prior transplant	50%

* Data are given as average $\pm$ SD

Determination of HLA-A, B acceptable mismatches (AMs)

By definition, AMs are HLA antigens against which no preformed antibodies are detected.³ Algorithm used to assess HLA class I AMs in the present study combines information derived from the HLAMatchmaker analysis with the results of the serum screening with single antigen beads Luminex assay.

HLAMatchmaker predicts antibody formation against HLA antigens, taking into account conformational epitopes, named "eplets",⁹ which are present in the HLA molecules of the patient. After inserting the HLA-A, B alleles of the patient into the program, it shows which allogeneic HLA-A, B alleles do not have eplet incompatibilities with the patient's HLA. It is assumed that it is not possible to form antibodies against a HLA allele with 0 MM at the eplet level. We used the ABC Eplet Antibody Analysis Version 1.3, freely available for download at <http://www.hlamatchmaker.net/>. As this version requires the entry of HLA alleles while the HLA typing of our patients was at low/ intermediate level, we used the most frequent allele of the corresponding specificity, respecting the ethnic group, according to HLA frequencies from Brazilian populations, available for public search at <http://www.allelefrequencies.net>.

The HLA-A, B AMs were defined by Luminex-single antigen (SA) beads assay (LabScreen® Single Antigen; One lambda Inc) and the eplet version of HLAMatchmaker. The cutoff of the SA assay was individually determined for each serum, accordingly to the following steps: (a) firstly, we considered reactions with nMFI (normalized median fluorescence intensity) <500 as truly negative¹⁰ and we checked whether the beads carrying the patient's own HLA antigens and antigens with 0 MM at the eplet level presented MFIs <500 ; (b) aiming to define a higher cutoff that could be used to discriminate acceptable from unacceptable MM, we selected the first pair of reactions corresponding to two different alleles of the same specificity that presented nMFI ≥ 500 and the cutoff was set immediately below the allele with the lowest nMFI; (c) for the other specificities represented by more than one allele, we considered as AMs only specificities with both alleles below the individualized cutoff; in order to validate this cutoff, the alleles present in beads with nMFI values below 500 were recorded as negative reactions in the HLAMatchmaker, and the alleles with the corresponding eplets were interpreted as additional AMs; (d) the additional AMs were then analyzed in terms of their nMFI value in the single antigen assay, and the individualized cutoff was accepted if only up to five beads carrying one of those additional alleles/specificities presented nMFI values above the cutoff. This number was chosen considering results regarding HLAMatchmaker prediction of negative reactions in the SA assay.¹¹ Otherwise, the individualized cutoff was not accepted and the original cutoff at 500 nMFI was considered. After establishing the AMs, we generated a list of phenotypes of potential donors for each patient against whom a negative crossmatch was expected, by combination of the patients' own HLA antigens with the acceptable mismatches (list of acceptable phenotypes).

In order to validate the prediction of a negative T cell crossmatch, we performed CDC-AHG crossmatches against T cells bearing phenotypes present in the list of acceptable phenotypes.

Calculation of the probability of finding a donor

The probability of finding a negative T cell crossmatch, HLA-DR and ABO compatible donor were calculated using the software developed by the Eurotransplant Reference Laboratory, Leiden University Medical Center.⁶ For the Brazilian version of the AM program, we used a 1,705 kidney donors database from the State of São Paulo containing information on ABO blood group and HLA-A,B,DR phenotypes, and we considered the availability of 483 donors per year corresponding to the actual amount of effective deceased kidney donors in the State of São Paulo in the 12 month period that preceded our analysis. Previous analysis in Eurotransplant had shown that the use of donor HLA phenotypes gives a better prediction of the chance to find a negative crossmatch donor than considering the HLA antigen frequencies among the donor population.

RESULTS

HLA-A, B AMs determination

Using only the HLAMatchmaker algorithm, we were able to set 1 to 5 AMs (total of 59) for 27/40 patients. In almost every case (94.9%) beads corresponding to these 59 AMs showed reactions in the single antigen assay with lower than 1,500 nMFI (normalized median fluorescence intensity), with 88.1% of beads presenting lower than 500 nMFI reactions.

The initially established cutoffs for single antigen assay were validated by the Matchmaker in 33/40 (82.5%) of the cases. The mean ($\pm$ SD) nMFI of these cutoffs was 1,509 ($\pm$ 927), and in 31 out of those 33 cases, the individualized cutoff was higher than 500 nMFI. In cases in which the initially set cutoff was not validated, we considered as AMs the alleles corresponding to beads that presented lower than 500 nMFI.

The combination of defined AMs, and patients' own HLA-A, B phenotypes generated from 25 to 64,638 acceptable phenotypes for each patient.

Validation of the prediction of negative CDC-AHG T cell crossmatch

In order to validate the prediction of negative T cell crossmatches, we performed 86 T-CDC-AHG crossmatches using sera from 18 patients and target cells with AMs, and all of them were negative.

Simulation of the application of the algorithm for increasing the chances of transplantation

We calculated the probability of 40 HSPs finding an ABO-compatible, fully HLA-DR compatible donor with an acceptable HLA-A, B phenotype, considering the ABO-HLA donor database in the State of São Paulo and the availability of 483 donors per year. Figure 1 show probabilities of finding a donor in one, two, and three years after entering the program.

For the 21 HSPs subgroup with class I PRA $\geq$ 95%, we compared their chances of finding an ABO-compatible, zero HLA-A, B, DR mismatched donor, with the chance of finding a suitable donor through the AM program. As shown in Figure 2, the AM program would provide a clear benefit for 13 of such patients (62%). On the other hand, 8/21 patients would not find a suitable donor even in a five-year period after entering the program.

Figure 1: Estimated numbers of donors offered to each patient within one, two, and three-year periods after entering the AM program. Each group of three aligned columns represents one patient.

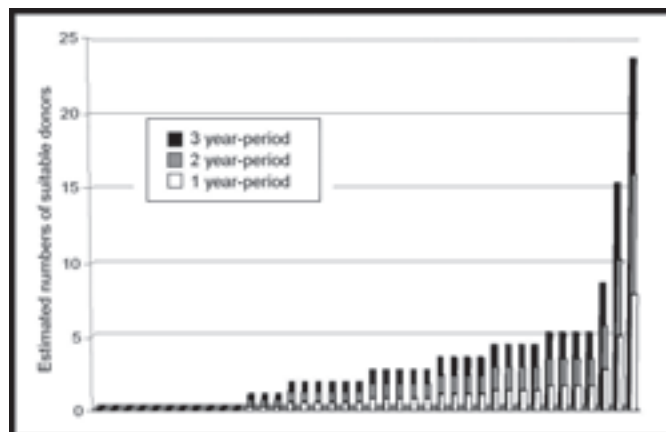
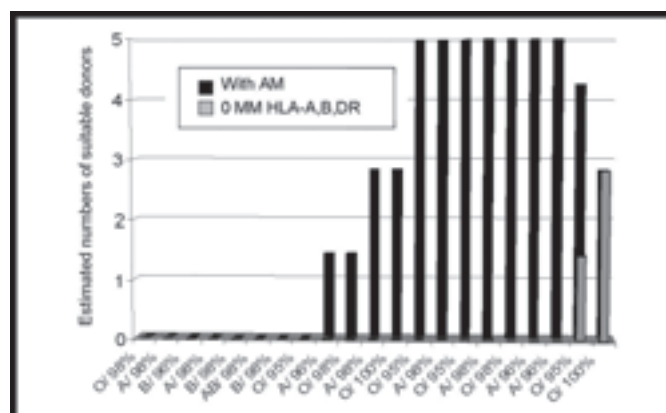


Figure 2: Estimated numbers of donors offered to patients with PRA $\geq$ 95% within a 5-year period after entering the program: comparison between the regular allocation system (gray column) and the AM algorithm (black column).



DISCUSSION

The purpose of the proposed algorithm is to select patients that should be mandatorily crossmatched against a given donor against who the crossmatch is predicted to be negative. The decision to perform the transplant according to the crossmatch results will depend on the transplantation center policy. Therefore, the proposed algorithm increases the transplantability without interfering in the transplant outcomes, since it does not interfere in the current transplantation practices of the donor selection by the transplantation team.

Since the mainstay of the AM program is the correct assignment of the absence of clinically relevant antibodies in the HSP sera, our first concern was to use the single antigen beads Luminex assay to correctly define the absence of missing antibodies against specific HLA antigens. By utilizing results of the single antigen bead assay conjugated to information of HLA eplets compatibility attained from the HLAMatchmaker algorithm, as suggested by Duquesnoy,¹² we were able to individualize the cutoff for negativity in the single

antigen assay for 33 out of the 40 sera tested (82.5%). As in the majority of cases the cutoff could be placed at a higher than 500 nMFI level, it was possible to include more specificities such as AMs than it would be possible strictly using the 500 nMFI cutoff.

This individualized cutoff enabled us to predict a negative T-CDC-AHG crossmatch in 100% of 86 crossmatches performed with sera from 18 HSP against T-cells with acceptable phenotypes. For allocation programs considering flow cytometry crossmatch positivity, a contra-indication for transplantation, it would be mandatory to test whether the cutoffs considered in the present study would also predict a negative flow cytometry crossmatch. We believe that this would be true, considering observations published by other authors.¹³⁻¹⁶

Our estimation of HSP chances for HLA class I antibodies to find a suitable renal graft from a deceased donor was that 37.5%, 65% and 72.5 % of them would find a donor within one, two, and three years after inclusion in the program, respectively. It should be noticed that such figures are derived from estimations based on the anti-HLA-A and -B evaluation, but not anti-HLA-C antibodies. Anti-HLA C antibodies could not be taken into account in our study because in our kidney allocation algorithm the donors were not HLA-C typed. In a recent survey from our laboratory (unpublished data) on 113 patients with class I PRA >80%, 53.1% had anti-HLA-C antibodies along with anti-HLA-A and/or HLA-B antibodies, and none had only anti-HLA-C antibodies. Similar data were reported in another study.¹⁷ Therefore, although sensitization to HLA-C is considerable less common than to HLA-A or B, we should expect some positive crossmatches due to these antibodies that it would lower the current estimation of finding a crossmatch negative donor.

The fact that some patients present anti-HLA-DQ antibodies and donors are not routinely typed for HLA-DQ poses another problem to predict negative B cell crossmatches. An analysis performed

in our laboratory on anti-HLA-DQ and anti-HLA-DP antibodies in patients on the waiting list for kidney transplant with class II PRA $\geq$ 80% (based on DRB1 specificities) showed that 84.8% had also anti-HLA DQ antibodies, while 8.1% had only anti-HLA-DQ, and 1% had only anti-HLA-DP antibodies (unpublished data). In order to minimize chances of positive B cell crossmatches due to anti-DQ antibodies, we only considered possible donors those with zero HLA-DR mismatches, since these donors would often present zero HLA-DQ mismatches, considering the existing high linkage unbalance between HLA-DR and DQ genes. Although being not the ideal approach, it was the best alternative to deal with the lack of HLA-DQ typing knowledge of donors. It should be noticed that this approach limits the donor pool and as a consequence leading to an underestimation of transplantability. Therefore, the inclusion of HLA-DQ typing of deceased donors in the algorithm to the recipient selection would be highly recommended, and, ideally, donors should be also typed for HLA-C and DP specificities.

CONCLUSION

We estimated that around 70% of HSP would clearly benefit from the Acceptable Mismatch program proposed in this study. On the other hand, those patients for whom it would be highly improbable to find a donor would be primary candidates for desensitization/antibody reduction protocols. Results of this study should encourage the discussion concerning the application of this program not only in Brazil, but also in other countries that do not have yet an effective program to enhance the transplantability of highly sensitized patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the State of São Paulo Health Secretariat for providing the donor ABO and HLA phenotypes database.

RESUMO

Objetivo: O acúmulo de pacientes hipersensibilizados nas listas de espera de transplante renal é um problema universal e achar doadores para os mesmos representa um grande desafio para organizações de distribuição de órgãos. O objetivo deste trabalho é descrever uma possível versão brasileira do programa “Eurotransplant Acceptable Mismatch” e relatar os resultados de um estudo realizado para testar sua eficiência. **Método:** As incompatibilidades aceitáveis foram definidas pelo teste Luminex com esferas recobertas por um único antígeno, sendo cada teste interpretado individualmente, com o auxílio do algoritmo “HLAMatchmaker”. A predição de prova cruzada negativa foi validada em 86 provas cruzadas negativas T, utilizando o método de citotoxicidade dependente de complemento sensibilizado com anti-globulina humana. **Resultados:** A estimativa das chances de 40 pacientes hipersensibilizados encontrarem um doador através do programa mostrou que para aproximadamente 70% dos mesmos haveria oferta de rim com compatibilidade no sistema ABO, sem incompatibilidades HLA-DR e provas cruzadas T e B negativas, dentro de um período de dois anos após a entrada no programa. Por outro lado, para cerca de 30% dos pacientes, as chances de encontrar um doador seriam mínimas, mesmo dentro de períodos de três a cinco anos. **Conclusões.** Nós estimamos que em torno de 70% dos pacientes hipersensibilizados claramente beneficiar-se-iam do algoritmo proposto neste estudo. Por outro lado, os pacientes para os quais o achado de um doador fosse altamente improvável seriam candidatos a protocolos de dessensibilização/redução de anticorpos. Concluímos que a informação a respeito da transplantabilidade de cada paciente fornecida pelo algoritmo aqui descrito é uma ferramenta poderosa para um adequado manejo de pacientes altamente sensibilizados em programas regionais nacionais e internacionais de distribuição de órgãos de doadores falecidos.

Descritores: Anticorpos, HLA, Transplante renal, Histocompatibilidade.

REFERÊNCIAS

1. Tardif GN, McCalmon RT Jr. SEOPF high-grade match algorithm: the effect of HLA matching with ROP trays in transplanting highly sensitized patients. Southern Organ Procurement Foundation. Clin Transplant. 1996;10:594.
2. MacQueen JM, Sanfilippo FP, Thacker L, Ward FE. Regional organ procurement (ROP) trays in renal allograft distribution and outcome. Clin Transplant. 1997;11:488.
3. Claas FH, de Waal LP, Beelen J, Reekers P, Berg-Loonen PV, de Gast E et al. Transplantation of highly sensitized patients on the basis of acceptable HLA-A and B mismatches. Clin Transpl. 1989;185.
4. Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. Transplantation. 2004;78:190.
5. Claas FH, Doxiadis II. Management of the highly sensitized patient. Curr Opin Immunol. 2009;21:1.
6. Claas FH, Rahmel A, Doxiadis II. Enhanced kidney allocation to highly sensitized patients by the acceptable mismatch program. Transplantation. 2009;88:447.
7. Jordan SC, Vo AA, Peng A, Toyoda M, Tyan D. Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. Am J Transplant. 2006;6:459.
8. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008;359:242.
9. Duquesnoy RJ, Marrari M. HLAMatchmaker-based definition of structural human leukocyte antigen epitopes detected by alloantibodies. Curr Opin Organ Transplant. 2009;14:403.
10. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. Transplantation. 2008;86:1111.
11. Goodman RS, Taylor CJ, O'Rourke CM, Lynch A, Bradley JA, Key T. Utility of HLAMatchmaker and single-antigen HLA-antibody detection beads for identification of acceptable mismatches in highly sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2006;81:1331.
12. Duquesnoy RJ, Witvliet M, Doxiadis II, de Fijter H, Claas FH. HLAMatchmaker-based strategy to identify acceptable HLA class I mismatches for highly sensitized kidney transplant candidates. Transpl Int. 2004;17:22.
13. Zachary AA, Sholander JT, Houp JA, Leffell MS. Using real data for a virtual crossmatch. Hum Immunology. 2009;70:574.
14. Ho EK, Vasilescu ER, Colovai AI, Stokes MB, Hallar M, Markowitz GS, et al. Sensitivity, specificity and clinical relevance of different cross-matching assays in deceased-donor renal transplantation. Transplant Immunology. 2008;20:61.
15. Watson N, Weston L, Abou-Daher F, Gavin R, Rosales B, Bryant J. Correlation of flow cytometric crossmatch and luminex for the detection of HLA antibodies. Hum Immunol 2009; 70, Supplement 1: S48.
16. Schmitz JL, Collins D, Crawford J, Petrarola R, Crawford T, Furmage N, Jimenez H. Prediction of flow cytometry and AHG-CDC crossmatch results by multiplex bead array MFI. Hum Immunol 2009; 70, Supplement 1: S38.
17. Bryan CF, Luger AM, Smith JL, Warady BA, Wakefield M, Schadde E, et al. Sharing kidneys across donor-service area boundaries with sensitized candidates can be influenced by HLA C. Clin Transplant. 2010;24:56.

COLOQUE SEUS PACIENTES NO CAMINHO DA PROTEÇÃO PLENA

Previne
a Rejeição
Aguda¹⁻³

Protege a
Longo-Prazo⁴

Melhora
os Sintomas
Gls^{* 5,6}



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

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



Informações Importantes de Segurança: myfortic® 180 mg e 360 mg - comprimidos gastro-resistentes. **Apresentação:** Micofenolato de sódio. Comprimidos gastro-resistentes contendo 180 mg ou 360 mg de micofenolato de sódio. **Indicações:** Profilaxia de rejeição aguda de transplante em pacientes recebendo transplantes renais alógenos em combinação com ciclosporina para micro-emulsão e corticosteróides. **Dosagem:** A dose recomendada é de 720 mg duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Os pacientes com insuficiência renal crônica severa (taxa de filtração glomerular < 25 mL/min-1 x 1,73 m-2), devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência muito limitada em crianças. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil, ou a qualquer um de seus excipientes. **Precauções / Advertências:** Risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e outras malignidades, especialmente da pele. Excesso de expressão do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada à infecção. Os pacientes com doença ativa séria do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipoxantina - guanina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar myfortic®. Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de depressão da medula óssea. Devem ser realizadas contagens de sangue total regularmente, para monitoramento de neutropenia. Risco aumentado de malformação congênita se usado durante a gravidez. Deve ser usada contracepção efetiva. A terapia de myfortic® não deve ser iniciada até que seja obtido um teste negativo para gravidez. myfortic® não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando claramente necessário. Não deve ser usado pelas mães durante a lactação, a não ser quando claramente justificado pela avaliação de risco / benefício. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas atenuadas. **Interações:** Não devem ser administradas vacinas vivas. Deve ser tomada precaução com o uso concomitante de colestiramina e medicamentos que interferem com a circulação enterohepática. Deve ser adotada precaução com o uso concomitante de aciclovir, ganciclovir, antiácidos contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, como também contraceptivos orais. Não deve ser usada azatioprina visto que a administração concomitante com myfortic® não foi estudada. A concentração sistêmica de myfortic® pode mudar por ocasião da mudança de ciclosporina para tacrolimus e vice-versa. **Reações adversas:** As reações adversas à droga associadas com a administração de myfortic® em combinação com ciclosporina para micromemulsão e corticosteróides incluem: Muito comuns: infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, enxaqueca, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, fadiga, pirexia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. Incomuns: infecção do ferimento, seps, osteomielite, linfocela, linfopenia, neutropenia, linfadenopatia, tremores, insônia, congestão pulmonar, sibilância, sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, hálitose, ileo, esofagite, úlcera péptica, sub-ileo, descoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do duto da parótida, doença de refluxo gastro - esofágico, hiperplasia da gengiva, peritonite, doença de gripe, edema dos membros inferiores, dor, calafrios, sede, fraqueza, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, contusão, taquicardia, edema pulmonar, extrasístoles ventriculares, conjuntivite, visão turva, artrite, dor de costas, câibras musculares, papiloma cutâneo, carcinoma celular basal, sarcoma de Kaposi, distúrbio linfoproliferativo, carcinoma de célula escamosa, sonhos anormais, percepção de desilusão, hematuria, necrose tubular renal, estreitamento da uretra, impotência. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico como efeitos da classe: colite, esofagite, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, ileo, infecções sérias, neutropenia, pancitopenia. **Embalagens e preços:** Específicos do país. Nota: Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate sodium in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2003;4:231-236. 2. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Am J Transplant 2003;4:237-243. 3. Massari P, Duro-Garcia V, Grön F, et al. Safety Assessment of the Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Stable Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2005;37:916-919. 4. Salvadori M, Holzer H, Cvat G, Sollinger H, Lien B, Tomlanovich S, Bertoni E, Seifu Y, Marrast AC, ERL B301 Study Group. Long-term administration of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS; myfortic) is safe in kidney transplant patients. Clin Nephrol 2006;66:112-119. 5. Chan L, Mulgaonkar, Walker R, et al. Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. Transplantation 2006;81:1290-1297. 6. Bolin P, Tannirver B, Zibari GB, et al. Improvement in 3-Month Patient-Reported Gastrointestinal Symptoms After Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Renal Transplant Patients. Transplantation 2007;84:1443-1451. 7. Sollinger H, Levenson G, Voss B, Pirsch J. University of Wisconsin Dept of Surgery/Division of Transplantation. Myfortic Vs. Cellcept: A Large, Single-Center Comparison. Am J Transplant 2008 vol. 8 suppl. 2 Abstract #1263. 8. Cooper M, Deering KL, Slakey DP, et al. Comparing Outcomes Associated With Dose Manipulations of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Versus Mycophenolate Mofetil in Renal Transplant Recipients. Transplantation 2009;88:514-520. 9. Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. Transp Int 2009;22:821-830.

MORTE ENCEFÁLICA: ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM

Brain death: nursing care

Cátia Millene Dell Agnolo¹, Rosane Almeida de Freitas¹, Diogo Fraxino de Almeida¹, Vanessa Paula Lanjoni², Magda Lúcia Félix de Oliveira³.

RESUMO

Morte encefálica representa a parada irreversível das funções encefálicas, e, quando constatada, possibilita ao familiar responsável pelo paciente a doação de órgãos e tecidos para fins de transplante. A manutenção hemodinâmica é essencial para a viabilidade da doação, sendo necessária assistência médica e de enfermagem adequadas. **Objetivo:** descrever a determinação da ME e a assistência de enfermagem na manutenção do potencial doador de órgãos, através de uma abordagem teórica sobre o assunto. **Método:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada através de levantamento de artigos, resoluções e manuais relacionados ao tema, em base de dados indexada. **Resultados:** O potencial doador é todo paciente com lesão encefálica grave, em coma Glasgow 3, de causa conhecida e sem contra-indicações para determinação de ME, submetido a dois exames clínicos e um exame complementar para confirmação. Cabe a toda a equipe de enfermagem conhecer as complicações clínicas que ocorrem na ME e tratar alterações visando a manutenção da viabilidade dos órgãos até o final de todo o processo. **Conclusão:** A ME envolve aspectos éticos e legais durante sua determinação até a decisão familiar sobre doação. A manutenção da viabilidade dos órgãos deve ser um dos principais objetivos da assistência médica e de enfermagem a potenciais doadores.

Descritores: Morte encefálica, Cuidados de Enfermagem, Transplantes.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de morte encefálica (ME) está longe de ser uniforme, variando conforme o país em que é realizado.¹ O Brasil segue o que determina o Conselho Federal de Medicina por meio da resolução nº 1.480/97, a qual define que *a parada total e irreversível das funções encefálicas equivale a morte, conforme critérios estabelecidos pela comunidade científica mundial.*²

Um único doador pode beneficiar mais de 10 pessoas através do transplante de diversos órgãos e tecidos, devendo, portanto, receber a mesma assistência que qualquer paciente de terapia intensiva, pois, para que todos os órgãos sejam viáveis para doação é necessário que estejam bem preservados no momento de retirada ao final de todo o processo.^{3,4} A equipe multiprofissional de terapia intensiva da qual a enfermagem faz parte, necessita conhecer todos os aspectos da ME, para tratar o potencial doador de forma adequada.⁵

O presente estudo foi realizado com o objetivo de descrever a determinação da ME e a assistência de enfermagem na manutenção do potencial doador de órgãos.

OBJETIVO

Descrever a determinação da ME e a assistência de enfermagem

Instituições:

¹ Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos Para Transplante do Hospital Universitário de Maringá – Maringá/PR.

² Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Maringá – Maringá/PR.

³ Diretoria de Enfermagem do Hospital Universitário de Maringá – Maringá/PR.

Correspondência:

Cátia Millene Dell Agnolo

Rua Nossa Senhora da Glória, nº 56-A – CEP 87080-620 – Maringá/PR

Tel: (44) 9124-4266

E-mail: catiaagnolo@yahoo.com.br

Recebido em: 19.10.2009

Aceito em: 09.04.2010

na manutenção do potencial doador de órgãos, através de uma abordagem teórica sobre o assunto.

MÉTODOS

Trata-se de pesquisa bibliográfica realizada através de revisão de literatura científica sobre a determinação de ME e a assistência de enfermagem na manutenção do potencial doador.

Foram selecionados estudos e artigos através de busca eletrônica em base de dados MEDLINE/PUBMED (National Library of Medicine, USA), EMBASE (européia) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Não houve restrição com relação ao idioma ou à data de publicação. A seleção das publicações foi restrita aos estudos relacionados à determinação de ME, aos cuidados ao potencial doador de órgãos e à assistência de enfermagem na manutenção do potencial doador.

Outros estudos como manuais e livros foram incluídos no estudo, quando considerados relevantes.

Os descritores utilizados para a busca foram: transplantes, doação de órgãos, morte encefálica (ME), manutenção do potencial doador, cuidados de enfermagem e assistência de enfermagem.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de janeiro a setembro de 2009. Foram incluídos artigos que preenchiam os objetivos do estudo, sendo analisados em seu contexto e interpretados para confecção deste artigo.

O texto foi construído com subtítulos sobre determinação de ME e assistência de enfermagem ao potencial doador de órgãos e tecidos para transplante, sendo este último apresentado na forma de quadro, incluindo as principais alterações, justificativas e cuidados a serem observados pela enfermagem.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram selecionados 12 artigos, duas resoluções do Conselho Federal de Medicina e o Manual de Transplantes do Ministério da Saúde.

Determinação de ME

Para o diagnóstico de morte encefálica é essencial o cumprimento de pré-requisitos básicos, tais como: comprovação de lesão encefálica catastrófica e irreversível, ausência de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base graves, intoxicação exógena, hipotermia ou ação de bloqueadores neuromusculares, benzodiazepínicos e outros sedativos.⁶ Diabetes insipidus com consequente hipernatremia ocorre em até 95% dos pacientes em morte encefálica. O diagnóstico de morte encefálica com teste de apnéia pode ser feito em vigência de hipernatremia, desde que a neuroimagem evidencie uma lesão incompatível com vida ou o teste complementar seja positivo.⁷

O exame clínico baseia-se na demonstração de coma profundo e irreversível (Glasgow 3), ausência de reflexos do tronco encefálico e presença de apnéia.⁸ Os reflexos de tronco testados incluem o fotomotor (resposta pupilar à luz), córneo-palpebral (estimulação da córnea com gaze ou algodão), oculocefálico (manobra dos olhos de boneca), oculovestibular (injeção de água gelada no conduto auditivo externo) e reflexo da tosse.¹ Achados não neurológicos comuns em pacientes com morte encefálica incluem: perda da flutuação normal da frequência cardíaca (tipicamente fixa em

uma determinada frequência), choque circulatório necessitando reposição volêmica e uso de drogas vasoativas, poliúria secundária a diabetes insipidus, coagulação intravascular disseminada, edema agudo de pulmão e acidose metabólica.⁸

A apnéia deve ser confirmada através do teste de apnéia, onde movimentos respiratórios espontâneos devem estar ausentes, com elevação adequada da $p\text{CO}_2$.⁹ Os pré-requisitos para realização do teste de apnéia incluem: temperatura $>36,5$, pressão sistólica >90 mmHg, balanço hídrico positivo, $p\text{O}_2 >200$ mmHg (mantendo FiO_2 em 100%, por pelo menos 10 minutos antes do início do teste). Se todos esses requisitos forem preenchidos, colhe-se uma gasometria arterial, retira-se o paciente da ventilação mecânica e coloca-se um cateter de oxigênio na cânula traqueal, com fluxo de seis a oito litros por minuto. Observa-se então o paciente por 10 minutos à procura de qualquer movimento respiratório. O teste de apnéia deve ser interrompido caso haja queda da saturação de $\text{O}_2 <89\%$ ou instabilidade hemodinâmica do paciente (pressão sistólica <70 mmHg). Caso ocorram movimentos respiratórios, o teste deve ser interrompido imediatamente e o paciente conectado novamente ao respirador; ele não está em morte encefálica. Caso não haja movimento respiratório após 10 minutos, uma nova gasometria deve ser colhida e o paciente novamente conectado ao respirador. O teste de apnéia é considerado positivo se o paciente não apresentar movimento respiratório e a $p\text{CO}_2$ no final do teste foi >55 mmHg ou subiu >20 mmHg do valor basal anterior ao teste. O teste é considerado negativo se houver qualquer movimento respiratório durante o procedimento. O teste de apnéia é considerado inconclusivo se não houver movimento respiratório durante o teste, porém se os níveis esperados de $p\text{CO}_2$ na gasometria não forem atingidos. Alguns autores sugerem que o teste de apnéia seja realizado apenas depois que o teste confirmatório comprovar ausência de fluxo sanguíneo cerebral, pois a realização do mesmo em paciente ainda com circulação cerebral pode ser fatal.⁷ Eles também sugerem iniciar o teste com $p\text{CO}_2$ 40 e 45 mmHg, podendo, portanto, reduzir o tempo de observação em apnéia para seis minutos, pois a $p\text{CO}_2$ sobe em média 3mmHg por minuto durante a apnéia, consequentemente reduzindo as complicações (arritmias, acidose metabólica, hipocalcemia, hipotensão).

Em adultos, se o exame clínico for compatível com morte encefálica, um segundo exame deve ser realizado após seis horas, geralmente por um segundo médico. Recomenda-se que pelo menos um dos exames seja feito por neurologista, neuropediatra ou neurocirurgião. No segundo exame clínico não há necessidade da realização do teste de apnéia. Crianças apresentam critérios de tempo entre exames diferentes de adultos: (a) é impossível obter diagnóstico de certeza com menos de sete dias; (b) entre sete dias e dois meses: 48 horas; (c) entre dois meses e um ano: 24 horas; (d) entre um e dois anos: 12 horas; (e) acima de dois anos: seis horas.⁹

A legislação brasileira obriga a realização de pelo menos um exame complementar confirmatório de morte encefálica. Os exames aceitos pelo Conselho Federal de Medicina como confirmatórios de morte encefálica são: angiografia cerebral (padrão-ouro), doppler transcraniano, eletroencefalograma e cintilografia cerebral.² Embora sejam utilizados em alguns países, potenciais evocados somatossensitivos, angiotomografia e angioressonância de crânio não são exames reconhecidos pelo CFM para confirmação diagnóstica de ME no Brasil.

Assistência de Enfermagem ao potencial doador de órgãos e tecidos para transplante

O potencial doador engloba todo paciente com lesão encefálica grave em coma Glasgow 3 de causa conhecida e compatível com o quadro clínico, em indivíduos sem contra-indicações para determinação de ME, a fim de manter os órgãos viáveis para possível transplante. Durante todo esse processo, a participação familiar deve ser incentivada para entendimento de todas as fases do processo e do conceito de irreversibilidade do quadro de ME.¹⁰

Nesse contexto, em Unidades de Emergência e Terapia Intensiva, todo paciente grave, mesmo depois da suspeição de ME, deve ser tratado com a mesma seriedade e engajamento por toda a equipe, pois negligências nesse período poderão acarretar disfunção de órgãos no paciente potencial doador, com contra-indicação ou impedimentos ao aproveitamento dos órgãos passíveis de doação.

O enfermeiro, como profissional envolvido diretamente no atendimento aos pacientes, deve auxiliar nos cuidados de potenciais doadores,¹⁰ evitando perda de órgãos por parada cardíaca durante o processo de determinação de ME.

Cabe à equipe de enfermagem auxiliar nos cuidados dos pacientes potenciais doadores, e, para tanto, o enfermeiro deve possuir domínio de todas as situações clínicas que podem ocorrer em decorrência da ME.³

A Figura 1 descreve as principais situações clínicas que ocorrem na ME, suas justificativas e cuidados a serem seguidos pela enfermagem.^{5,11}

Figura(s) 1. Principais complicações clínicas na ME, justificativas e cuidados de enfermagem.

CARDIOVASCULARES		
ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
Hipertensão	Ocorre geralmente nas primeiras horas da ME, devido à descarga de catecolaminas, hipertensão intracraniana (HIC) e Isquemia – tratamento com nitroprussiato de sódio.	- Controle rigoroso da pressão arterial (PA). Administração de nitroprussiato sob prescrição médica com controle rigoroso do gotejamento ou utilização de bomba de infusão contínua.
Hipotensão	Ocorre devido a causas prévias ao dano cerebral: desidratação, hipovolemia, diurese osmótica, hipertermia e lesão do centro vasomotor: redução da temperatura, depressão da função miocárdica.	- Manutenção da PA sistólica >100 mmHg. - Reposição de volume cpm. - Controle da pressão venosa central (PVC) (>10 cmH2O). - Administração de droga vasoativa cpm. - Administração de hemocomponentes cpm para manter a hemoglobina >10g/dl.

Arritmias	Alterações mais comuns: alterações segmento ST, onda T invertida, bloqueio atrioventricular e bradiarritmias. Ocorrem pela falta do estímulo simpático ao coração e perda da função do tronco cerebral. Tais deficiências de condução são secundárias à hipovolemia, hipóxia e isquemia miocárdica.	- Monitorização cardíaca. - Providenciar material para implante de marcapasso externo, quando necessário. - Manter suporte hidroeletrólítico. - Controle rigoroso das alterações nos exames laboratoriais.
Taquicardia	Ocorre devido à descarga de catecolaminas.	- Manter controle rigoroso de sinais vitais. - Monitorização cardíaca.

PULMONARES		
ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
Aumento do fluxo pulmonar Aumento da pressão do átrio	Durante descarga adrenérgica há aumento do retorno venoso ao ventrículo direito, aumentando o débito cardíaco e consequentemente o fluxo pulmonar.	- Suporte ventilatório adequado em modalidade controlada. - Manter oximetria de pulso >92%. - Acompanhar resultado de gasometria arterial. - Manter PaO ₂ >100 mmHg.
METABÓLICAS		
ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
Diabetes insipidus Hipocalemia Hipovolemia Hipernatremia	A falta de fluxo sanguíneo ocasiona necrose da neurohipófise na ME. Ocorre depleção ADH (hormônio anti-diurético), o rim deixa de concentrar urina e conservar água.	- Administração de solução hipotônica. Administração de vasopressina EV ou DDAVP EV ou intra-nasal. - Controle rigoroso da diurese. - Controle do balanço hídrico para repor perdas. - Dosagem sérica de sódio, potássio, cálcio e magnésio.
Hiperglicemia	Na ME há comprometimento na produção de insulina, além do aumento da resistência periférica à insulina.	- Controle glicêmico através da realização de glicemia capilar e exame sérico de glicemia. - Administração de insulina regular endovenosa e em bomba de infusão contínua cpm. - Manter níveis glicêmicos entre 140 a 200 mg/dl.

ALTERAÇÕES DA TEMPERATURA CORPORAL		
ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
Hipotermia	Temperaturas muito baixas podem provocar arritmias cardíacas, hipocontratibilidade cardíaca, alterações na coagulação e na função renal.	- Controle rigoroso de temperatura (manter >35°C). - Utilizar medidas de reaquecimento: infusão de soluções aquecidas (36-38°C), lavagens gástricas e vesicais com soro aquecido, uso de cobertores térmicos e nebulização aquecida.

RENAIS		
ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
Baixo débito urinário. Poliúria.	Utilizar sonda vesical de demora para controle rigoroso da diurese horária.	- Manter débito urinário em torno de 1ml/Kg/hora no adulto e 2 ml/Kg/hora na criança. - Avaliar hipovolemia, hipotensão, obstrução ou vazamento da sonda. - Acompanhar dosagem sérica de creatinina, para avaliação da função renal.
INFECCIOSAS		
ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
HIGIENIZAÇÃO Corporal e oral	Manter a higiene visando a boa aparência do paciente, diminuir a impressão de descuido e prevenir infecções. Pode ocorrer ressecamento, que pode ocasionar opacificação das córneas, além do acúmulo de secreções, predispondo à infecções.	Realizar higiene corporal e oral conforme rotina do setor. - Manter olhos umedecidos com soro fisiológico. - Utilização de pomada oftálmica com frequência após higiene ocular, cpm.

ALTERAÇÕES	JUSTIFICATIVA	CUIDADOS
Olhos	Complicações infecciosas devem ser evitadas.	- Manter precauções universais em todos os procedimentos. - Administração de antibióticos cpm.

O reconhecimento precoce das principais complicações proporciona maior preservação dos órgãos.⁵

Em caso de parada cardiorrespiratória (PCR), devem ser iniciadas as manobras de reanimação, as quais devem promover uma imediata e adequada perfusão dos órgãos, o que não contraindicaria a provável doação.¹¹

CONCLUSÕES

Todo processo de determinação de ME prolonga-se por várias horas até a confirmação do diagnóstico e definição sobre a doação pelos familiares do paciente.

A determinação da ME segue resoluções determinadas pelo Conselho Federal de Medicina, tendo caráter legal e objetivando definir o diagnóstico, determinar condutas médicas e/ou possibilitar a doação de órgãos e tecidos para fins de transplante.

Durante todo período de determinação, os cuidados médicos e de enfermagem devem ser continuados e direcionados para as principais complicações decorrentes do quadro de ME, visando a adequada manutenção dos órgãos e a viabilidade dos mesmos para transplante.

Trata-se de procedimento que envolve várias questões éticas relacionadas à sua determinação, abordagem e acompanhamento familiar, além de implicações legais em todo processo, seja na suspensão de medidas terapêuticas e de suporte quanto na captação de órgãos com a finalidade de doação.

Nesse contexto, o conhecimento por parte de toda equipe multiprofissional, entre elas o pessoal da enfermagem torna-se um diferencial necessário ao sucesso do objetivo final na doação.

Este estudo forneceu informações relacionadas à ME, questões éticas a ela relacionadas e à assistência de enfermagem nesses casos, visando melhorar e buscar excelência nos cuidados a esses pacientes.

ABSTRACT

Brain death means the irreversible end of every brain activity, and when it is determined following standard protocols, it poses the optimal opportunity to the organs donation, whenever there is the family members' consent. The adequate patient's hemodynamic maintenance performed both by the physician and the nursing staff is of utmost importance to the organs feasibility. **Purposes:** To describe the brain death determination criteria, as well as the standards to be used by the nursing care in keeping the organs feasibility. **Methods:** it was performed a search in the literature among the main international indexed database, looking for articles, resolutions and books covering such issue. **Results:** All patients with severe brain injury of known cause, Glasgow 3 coma, no brainstem reflexes, and apnea in two different clinical examinations and positive complementary test are potential organ donors. The nursing staff should be aware on the possible clinical complications that could damage the organs feasibility in brain death patients before these organs can be surgically removed. **Conclusions:** The brain death determination has ethical and legal aspects as to the organ donation. The maintenance of the organs feasibility of potential donors should be one of the main objectives in the medical care.

Keywords: Brain Death, Nursing Care, Transplants.

REFERÊNCIAS

1. Wijdicks EFM. Brain Death Worldwide: Accepted Fact but no Global Consensus in Diagnostic Criteria. *Neurology*. 2002;58: 20-25.
2. Conselho Federal de Medicina. Resolução. CFM nº 1.480/97 de 08 de agosto de 1997. Diário Oficial da União em 21 de agosto de 1997. Página 18227.
3. Araujo S, Cintra EA, Bachega EB. Manutenção do potencial doador de órgãos. In: Cintra EA, Nishide VM, Nunes WA. São Paulo: Atheneu; 2005.
4. Rech TH, Rodrigues Filho EM. Manuseio do Potencial Doador de Múltiplos Órgãos. *Rev Bras Ter Int*. 2007;19:197-204.
5. Guetti NR, MARQUES IR. Assistência de enfermagem ao potencial doador de órgãos em morte encefálica. *Rev Bras Enferm*. Brasília. 2008;61(1):91-7.
6. Wijdicks EFM. The Diagnosis of Brain Death. *New Eng J Med*. 2001;344:1215-21.
7. Andrade AF, Amorim RLO, Paiva WS, Figueiredo EG, Barros e Silva LB, Teixeira MJ. Proposta para revisão dos critérios clínicos de morte encefálica. *Rev Med*. 2007;86:132-37.
8. American Academy of Neurology Guidelines on the Determination of Brain Death. *Neurology*. 1995;45:1012-4.
9. Andrade AF, Paiva WS, Amorim RLO, Figueiredo EG, Barros e Silva LB, Teixeira MJ. O teste de apnéia no diagnóstico de morte encefálica. *Rev Med*. 2007;86:138-43.
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria do Estado de Saúde do Paraná. Manual de Transplantes. 2.ed; 2004.
11. Bachega EB, Hilário N, Oliveira. Lúcia MR. Manual de Enfermagem em Urologia. Captação de Órgãos: Papel do Enfermeiro. Campinas: UNICAMP, 2001. p. 51-62.

INFECÇÃO POR POLIOMA VÍRUS APÓS TRANSPLANTE RENAL: RELATO DE CASO

Post-renal transplantation Polyomavirus infection: A case report

Kellen Micheline Alves Henrique Costa¹, José Bruno de Almeida¹, Ricardo Humberto de Miranda Félix²,
Maurício Ferreira da Silva Júnior², Marcelo Fabiano de Franco³

RESUMO

A nefropatia por poliomavírus ocorre em 1,1% a 9,3% dos pacientes transplantados renais, causando perda do enxerto em mais de 40% dos casos. A infecção primária ocorre durante a infância e o vírus se mantém latente no organismo, sendo reativado em estados de imunossupressão. Relatamos o caso de uma mulher de 45 anos transplantada renal há três anos, em uso crônico de tacrolimo e micofenolato mofetil, que apresentou perda progressiva da função renal durante episódio diarreico, mesmo com tratamento adequado. Biópsia do enxerto renal revelou presença de células com inclusões por poliomavírus, sendo iniciado sirolimo e imunoglobulina humana. Com a terapêutica instituída, houve melhora da função renal e nova biópsia realizada após a internação não demonstrou alterações histológicas de poliomavírus.

Descritores: Vírus BK; Transplante de rim; Imunossupressão

INTRODUÇÃO

A Nefropatia pelo vírus polioma ocorre em quase 10% dos pacientes transplantados renais,¹ chegando a causar perda do enxerto em mais de 40% dos casos.² O vírus BK, que pertence à subfamília polioma e tem afinidade especial para o trato urinário tem sido reconhecido como um agente que pode causar perda ou disfunção do rim, especialmente em estados de imunossupressão.³ A infecção primária ocorre durante a infância⁴ e chega a infectar 80-90% da população adulta.^{2,5}

A maior parte das nefrites induzidas por poliomavírus ocorrem dentro do primeiro ano pós-transplante renal (TxR), embora 25% dos casos sejam diagnosticados tardiamente, com taxas de perda do enxerto superiores a 40%, segundo diferentes séries.² Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da nefropatia pelo BKV são: rejeição aguda e utilização de tacrolimo (TAC) e micofenolato mofetil (MMF) como manutenção terapêutica.¹

Relatamos a seguir um caso de Nefropatia por poliomavírus pós-TxR em uma paciente em uso de TAC e MMF, que evoluiu com nefropatia crônica grave.

Instituições:

¹ Serviço de transplante renal do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Natal/RN

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Doutorandos do 12º período do curso de Medicina, Natal/RN

³ Serviço de patologia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), São Paulo/SP

Correspondência:

Kellen Micheline Alves Henrique Costa.

Av Hermes da Fonseca, 1142, Apto.900, Ed. Pablo Neruda, CEP 59020-315, Natal, RN.

Tel: (84) 9991-3935

E-mail: kmahc@uol.com.br.

Recebido em: 11.02.2010

Aceito em: 23.03.2010

RELATO DE CASO

Paciente de 45 anos, sexo feminino, do lar, solteira, natural e procedente de Mossoró-RN, com história de insuficiência renal crônica há seis anos decorrente de nefropatia hipertensiva, em hemodiálise (HD) desde 2003. Foi submetida a TxR (doador cadáver) em fevereiro de 2007. Evoluiu com NTA (necrose tubular aguda), sendo necessário HD por 20 dias. Recebeu alta em uso de TAC (5mg/dia) e MMF (1g/dia), com Creatinina (Cr)=1,58 e diurese satisfatória.

Em setembro de 2007 foi admitida com quadro de diarreia (baixa e sem sinais de infecção) há uma semana, associado a dor abdominal, palidez cutâneo-mucosa, astenia e perda de peso (1,5kg em uma semana). Ao exame, apresentava estado geral regular, vígil e orientada, muito descorada, desidratada (+/4+), afebril, eupnéica, FC 71bpm, PA 120X80mmHg, emagrecida (peso 37,3kg), acianótica, anictérica, sem adenomegalias, exame cardiopulmonar e neurológico sem alterações. Abdômen era plano, pouco doloroso a palpação difusamente, sem visceromegalias, com rim transplantado palpável em fossa ilíaca direita.

Exames admissionais revelaram: Hb 7,39g/dl, Ht 22,3% (VCM 92 μ ³ e HCM 30,5pg), leucócitos 6660/mm³ (segmentados 4460mm³/linfócitos 1670/mm³), plaquetas 309000/mm³, Cr 2,2mg/dl, Ur 80mg/dl, Na⁺ 156mEq/l, K⁺ 5,4mEq/l, Ca⁺⁺ 8,1g/dl, Mg⁺⁺ 2,44mg/dl, P⁺⁺⁺ 7,4mg/dl, ácido úrico 5,5mg/dl, TGO 18U/l, TGP 5U/l, fosfatase alcalina 210U/l, gama GT 32U/l, bilirrubina total 0,39mg/dl, glicose 148mg/dl, colesterol total 145mg/dl, urocultura negativa. Sorologia para citomegalovírus (CMV) IgG positiva (sem aumento dos títulos, considerando a sorologia do início do transplante) e IgM negativa. Avaliação pregressa de exames laboratoriais pós-TxR revelou que houve melhora progressiva da função renal, com estabilização da Cr sérica dois meses pós-TxR com níveis de 1,5mg/dl, e proteinúria de 543mg/24h no mês anterior a internação, atribuída a nefropatia crônica do enxerto (NCE). Os níveis séricos de TAC variaram de acordo com esperado para o tempo de TxR, com algumas variações atribuídas ao uso incorreto da medicação pela paciente. Não houve evidência de queda abrupta da hemoglobina que pudesse sugerir aplasia medular por parvovírus, sangramento agudo ou anemia hemolítica, sendo a anemia relacionada à NCE (Figura 3). A variação do VCM no período foi de 80 a 89,4 μ ³, com ferritina de 152ng/ml e saturação de transferrina de 54% em julho.

Foi medicada com sintomáticos, eritropoetina recombinante humana e mantida em terapia imunossupressora com MMF (1g/dia) e TAC (4mg/dia), com melhora do estado geral e resolução do quadro diarreico no 2º dia de internação hospitalar (DIH). Entretanto, houve piora da função renal (Cr 7,73mg/dl no 4º DIH), sendo necessária terapia dialítica. Exame parasitológico e pesquisa de leucócitos nas fezes foram negativos. Nível sérico de TAC era de 4,5ng/ml.

Biópsia renal foi analisada no serviço de patologia da Unifesp e evidenciou rejeição aguda túbulo-intersticial leve Banff 97, tipo IA (escores g0, i2, t2, v0), nefropatia crônica moderada do enxerto Banff 97, grau II (escores cg0, ct2, ci2, cv1, ah1, mm0), pielonefrite aguda bacteriana e presença de células com inclusões por poliomavírus (figura 1). Imunohistoquímica com peroxidase anti-sv40 confirmou a presença do vírus (figura 2) e a imunofluorescência foi compatível com padrão de glomerulopatia não-imune e ausência de depósitos fluorescentes glomerulares. Pesquisa do vírus na urina não foi realizada.

Dessa forma, o MMF foi substituído por sirolimo associado à imunoglobulina humana na dose de 18,5g/dia (0,5g/kg/dia) por seis dias. Cefepime foi administrado devido à presença de picos febris intermitentes associados à pielonefrite sobreposta. Com a terapêutica instituída houve melhora progressiva da função renal, recebendo alta com Cr 2,1mg/dl, sem anemia e exame físico normal, em uso de prednisona 5mg/dia, sirolimo 3mg/dia e TAC 6 mg/dia. Biópsia renal após quatro meses da alta confirmou erradicação das lesões por polioma, mas revelou nefropatia crônica grave (Banff 97 grau III) e imunohistoquímica demonstrou ausência do vírus.

Figura 1: Alterações citopáticas em células de túbulo renal causadas por poliomavírus

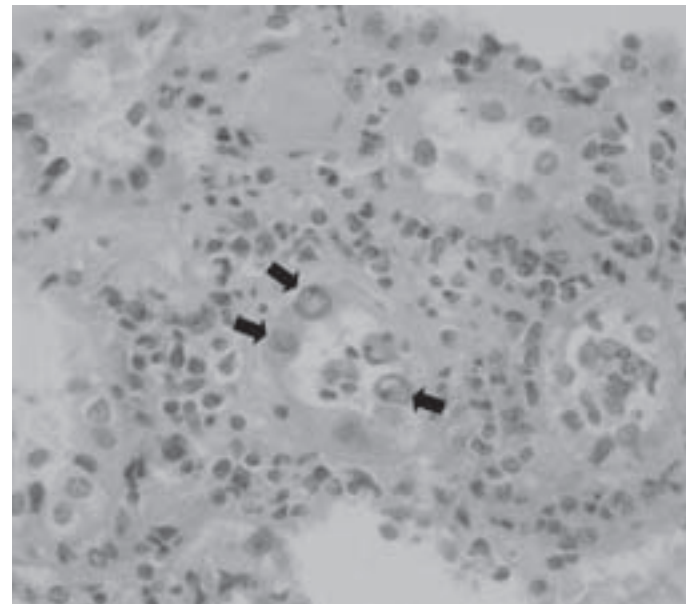


Figura 2: Imunohistoquímica anti sv40 positiva, confirmando infecção poliomavírus

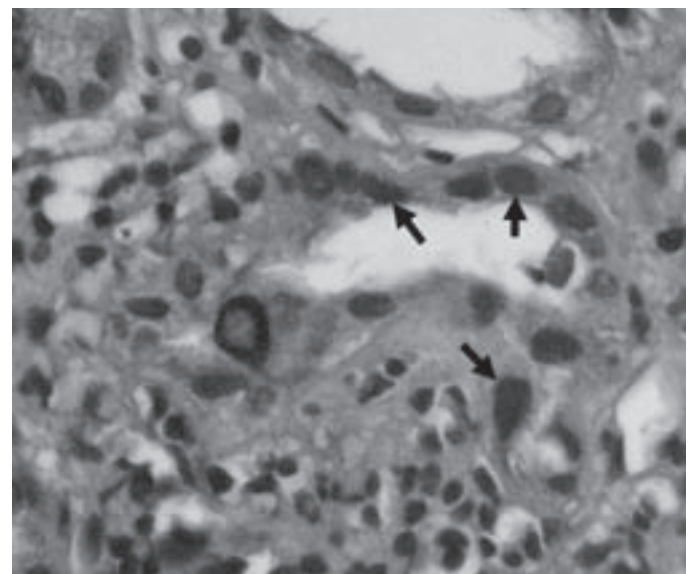
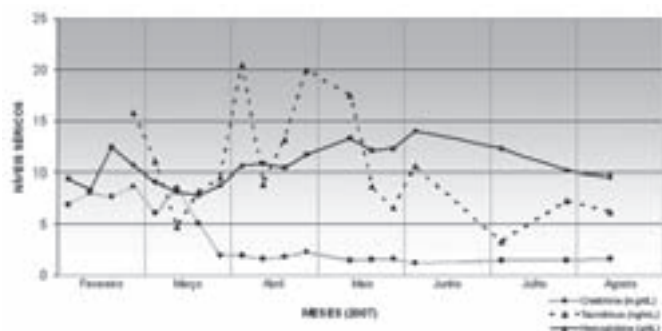


Figura 3: Valores da creatinina, hemoglobina e níveis séricos de tacrolimo pós transplante renal



DISCUSSÃO

Relatamos caso de Nefropatia pelo poliomavírus pós-TxR em uma paciente em uso de TAC e MMF, que evoluiu com nefropatia crônica grave.

A Nefropatia pelo vírus poliovírus ocorre em 1,1% a 9,3% dos pacientes transplantados renais,¹ causando perda do enxerto em mais de 40% dos casos.² Esses pacientes devem receber imunossuppressores por longo tempo, para evitar rejeição do enxerto, o que os tornam susceptíveis a infecções e neoplasias, causas importantes de morbimortalidade nesses doentes.³

Os poliovírus humanos pertencem à família papovavírus, subfamília poliovírus. O vírus BK (BKV) tem afinidade especial para o trato urinário, sendo reconhecido como um agente causador de perda ou disfunção renal. Já o vírus JC (JCV) é associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva.^{1,3} Este apresenta 72% de homologia na sua sequência de nucleotídeos com o vírus BK, enquanto o vírus simiesco 40 (SV40) apresenta 70% em partes homólogas com a sequência nucleotídica de ambos.⁶

A infecção primária pelo BKV ocorre durante a infância, por meio do trato gastrointestinal ou respiratório. É geralmente assintomática, embora possa ocasionalmente produzir sintomas no trato respiratório superior ou urinário.⁴ Após a infecção primária, o vírus se mantém latente em diferentes locais, principalmente no trato geniturinário (rins, bexiga, próstata, cérvix, vulva, testículos) e nos tecidos hemato-linfóides (amígdalas e células mononucleares do sangue periférico), e pode ser reativada pelo estado de imunossupressão desses pacientes. Dentre a população adulta, 80-90% é BKV-soropositivo.⁵

Em pacientes transplantados renais, pode produzir cistite hemorrágica, estenose ureteral e nefrite tubulointersticial com risco de progressão para perda do enxerto.^{4,5} Hematúria, disúria, proteinúria e sinais de infecção generalizada com envolvimento de vários órgãos e febre estão geralmente ausentes, o que dificulta a suspeição clínica.⁷ Como no caso em questão, a maior parte das nefrites induzidas por poliomavírus ocorrem dentro do primeiro ano pós-TxR, embora 25% dos casos sejam diagnosticados tardiamente. As taxas de perda do enxerto chegam a ser superiores a 40%, segundo diferentes séries.²

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da Nefropatia por BKV são rejeição aguda e utilização de TAC e

MMF como manutenção terapêutica.¹ Entretanto, devem-se avaliar fatores inerentes ao doador, ao receptor e ao enxerto.⁸⁻¹⁰ Assim, os fatores relativos ao doador incluem: presença de infecção ativa BKV, infecção por CMV, soropositividade para BKV, bem como doador vivo. Por outro lado, os fatores de risco relacionados ao receptor incluem: idade avançada, sexo masculino, infecção por CMV, diabetes mellitus, soronegatividade para BKV do receptor, e origem caucasiana. Já os fatores de risco relacionados ao enxerto incluem: órgão com danos, uso de stents ureterais e aparecimento tardio da função do enxerto.⁸⁻¹⁰ A paciente em questão, apesar de estar com nível de imunossupressão adequado, com níveis séricos de TAC normais, apresentava alguns fatores de risco, como o esquema de imunossupressão utilizado e rejeição túbulo-intersticial aguda pós-TxR.

Imunossupressão é o principal fator de risco para infecção ativa por BKV, especialmente com a manutenção de terapia combinada com TAC e MMF, bem como uso da terapia anti-linfocitária para rejeição aguda.^{1,8-12} O impacto real do tipo de imunossupressores, e particularmente suas combinações é claramente avaliado em um estudo prospectivo por Brennan, cujos dados assinalaram que é a intensidade da imunossupressão, mais do que o tipo de drogas, o que confere o risco mais alto de infecção por BKV, e, portanto, para a nefrite associada.¹¹ As maiores taxas de viremia foram observadas com a associação TAC e MMF e as menores com ciclosporina e MMF. Além disso, o estudo revela concretamente como o acompanhamento e a retirada rápida das medidas anti-metabólicas após a detecção da viremia foi associada à resolução da mesma e ausência de nefropatia sem ocorrência de graves eventos ou rejeição e perda do enxerto. Nível sérico de TAC superior a 8 ng/ml ou uma dose de MMF superior a 2g/dia foram associados a aumento do risco.¹²

A citologia urinária é muito conveniente, útil e sensível para a avaliação e acompanhamento de pacientes transplantados renais, e pode refletir a apresentação histológica da infecção viral indiretamente através da identificação de células com inclusões virais (decoy cells) podendo ajudar no diagnóstico de replicação ou infecção ativa.^{1,4,5,8,11,12} O uso de PCR estudando o RNAm das células do sedimento urinário tem sido descrito como um método acurado e não invasivo para estabelecer o diagnóstico. Usando-se ponto de corte de $6,5 \times 10^5$ cópias da região VPI do BKV por nanograma do total de RNA na urina, a nefrite pode ser prevista com sensibilidade de 93,8% e 93,9% de especificidade.¹⁰ Entretanto, é um exame disponível apenas nos grandes centros.

O padrão ouro para o diagnóstico da nefrite pelo poliomavírus é a detalhada avaliação da biópsia renal.^{1,8,10,11} Os achados histopatológicos incluem corpos de inclusão intranucleares nas células epiteliais, alterações tubulares e infiltrado intersticial.^{10,11} Esse padrão de nefrite muitas vezes mimetiza a rejeição, gerando dúvidas e tornando o tratamento um dilema.¹³ As técnicas de visualização direta têm o inconveniente de não ser capazes de diferenciar entre os três tipos de poliomavírus que infectam humanos (JCV, BKV, e SV40), e ainda apresenta potencialidade de erro identificando outros vírus, tais como CMV e adenovírus.¹⁰

O diagnóstico diferencial das inclusões celulares deve ser feito com CMV, adenovírus, e vírus herpes simples humano (HSV). O BKV apresenta inclusões intranucleares basofílicas sem halo circundante, enquanto CMV apresenta inclusões citoplasmáticas. Já as inclusões por HSV estão presentes tanto no núcleo quanto no citoplasma.¹⁴ As

alterações vistas à microscopia óptica não são patognomônicas de Nefropatia por BKV, sendo necessário outros métodos diagnósticos, dentre eles a imunohistoquímica, hibridização *in situ* e microscopia eletrônica.^{7,8}

Hirsch¹⁵ e Nickleit⁷ propuseram um modelo de patogênese para Nefropatia por BKV em que eliminação assintomática do vírus na urina é seguida por invasão precoce do enxerto com viremia detectável e, subsequentemente, por disfunção renal e lesão microscópica. O estágio mais precoce da lesão consiste em alterações citopáticas nas células tubulares da medula renal. A progressão da doença é caracterizada por invasão viral de todas as camadas de túbulos com degeneração tubular e infiltrado inflamatório. Mais tardiamente, há predominância de atrofia tubular e fibrose intersticial com poucas evidências de presença viral, o que torna difícil a diferenciação com Nefropatia crônica do enxerto.

O tratamento da Nefropatia por BKV é bi-facetada: por um lado, redução da imunossupressão, a fim de restabelecer a imunidade anti-viral, e, por outro lado, terapia específica anti-viral.^{7,10,16} A modificação do esquema imunossupressor tem sido a principal estratégia terapêutica.⁸ Esta tem sido centrada na redução da dose das drogas quando se tem diagnóstico de dano renal no acompanhamento contínuo da imunossupressão no momento do transplante e da modificação da terapêutica mediante a detecção de replicação viral no plasma e urina. Se ocorrer rejeição aguda do enxerto como resultado da redução da terapêutica imunossupressora, recomenda-se a administração de metilprednisolona em pulso. Nesses casos, o tratamento com drogas anti-linfocitárias não é recomendado, pois elas induzem uma maior disfunção imunológica, que promove maior reativação do vírus polioma.¹⁰

No caso em questão substituiu-se o MMF por sirolimo, minimizando o impacto deletério do primeiro sobre a infecção viral,^{1,8-12} além de melhorar a sobrevida do enxerto em longo prazo, por diminuir a progressão da NCE com o uso da segunda droga.¹⁷ Já a imunoglobulina humana foi empregada por ser uma opção de tratamento tanto para rejeição aguda, quanto para infecção por poliomavírus.¹⁸ O mecanismo de ação desta não envolve apenas transferências de anticorpos, mas também imunomodulação e expressão de receptores Fc, inibição dos danos mediados por complemento, interferências com a rede de citocinas inflamatórias, células dendríticas, macrófagos e linfócitos B e T.¹⁰ O real benefício da imunoglobulina humana na Nefropatia pelo poliomavírus ainda é desconhecido.¹⁸

Na terapêutica, os antivirais são necessários, já que a redução da imunossupressão por si só não pode melhorar significativamente a função do enxerto em pacientes com nefropatia já estabelecida. A terapia específica antiviral é realizada com o uso de leflunamida e, principalmente, com cidofovir, que inibe a síntese do DNA viral.¹⁹ Utiliza-se a dose de 0,25 a 1 mg / kg IV a cada três semanas, com anterior hidratação do paciente para reduzir os efeitos nefrotóxicos da droga.²⁰ O cidofovir é atualmente considerado como sendo uma alternativa terapêutica em pacientes não responsivos à redução da imunossupressão e mostrando evidências de deterioração progressiva da função renal.²⁰ Os antivirais não foram utilizados por não estarem disponíveis em nosso serviço, sendo a imunoglobulina mais acessível naquela ocasião.

No retransplante, após perda do enxerto renal devido a BKV, observou-se taxa de recidiva da infecção em cerca de 13% dos pacientes. A maioria deles (73%) recebeu o mesmo regime imunossupressor utilizado no primeiro transplante. Nesses casos, tem sido recomendado reduzir a intensidade da imunossupressão e evitar retransplante na presença de replicação do BKV.²¹

O rastreamento pesquisando a replicação do vírus BK é recomendado em doentes com enxerto renal com determinação da viremia, quer através de citologia urinária, quer por via de microscopia eletrônica e, preferencialmente, através de PCR quantitativo. A pesquisa deve ser feita de acordo com os recursos de cada centro de transplante mensalmente, durante os primeiros seis meses pós-TxR e, em seguida, trimestralmente ou sempre que for detectada disfunção do enxerto. Em caso de viremia positiva, deve-se realizar biópsia renal, e se existirem provas de Nefropatia por polioma, a imunossupressão deve ser diminuída, devendo ser considerada terapia com leflunomida ou cidofovir.¹⁰

Relatamos o caso de uma paciente com várias complicações secundárias a TxR, que apresentou quadro diarreico auto-limitado, que não justificava a perda rápida e progressiva da função renal, o que suscitou a necessidade de biópsia renal para elucidação diagnóstica. A associação de rejeição aguda e poliomavírus no enxerto dificulta a escolha da melhor opção terapêutica, já que o excesso de imunossupressão contribui para progressão da infecção viral e a minimização da mesma implica na piora da rejeição. Nesse cenário, a imunoglobulina é uma droga que tem ação benéfica nas duas situações,¹⁸ podendo ser uma opção para outros serviços cujo os pacientes necessitem de equilíbrio entre imunossupressão na presença de uma agente infeccioso.

ABSTRACT

Polyomavirus nephropathy (BKV) occurs in 1.1% to 9.3% of kidney transplant recipients, causing graft loss in more than 40% of cases. The primary infection occurs in the childhood, and the virus remains latent into the organism, becoming reactive under immunosuppressant conditions. We report a 45-year-old woman case recipient of a renal allograft three years ago, who was in chronic use of tacrolimus and mycophenolate mofetil, and presented progressive loss of renal function during a diarrheic episode despite the adequate treatment. Graft biopsy revealed the presence of cells with polyomavirus inclusions, being initiated sirolimus and human immunoglobulin. With the instituted therapeutic the renal function improved, and a new biopsy performed after hospital internment did not show histological alterations by polyomavirus.

Keywords: BK Virus; Kidney Transplantation; Immunosuppression

REFERÊNCIAS

1. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1024-33.
2. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus associated nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64(2):665-73.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-14.
4. Reploeg M, Storch G, Clifford D. BK virus: A clinical review. *Clin Infect Dis*. 2001;33:191-202.
5. Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):754-5.
6. McNees AL, White ZS, Zanwar P, Vilchez RA, Butel JS. Specific and quantitative detection of human polyomaviruses BKV, JCV, and SV40 by real time PCR. *J Clin Virol*. 2005;34(1):52-62.
7. Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(6):599-605.
8. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10): 1277-86.
9. Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2213-21.
10. Medeiros M, Alberú J, García GR, Fuentes Y, Velasquez L. Polyoma virus in transplant recipients. *Nefrología*. 2008;28(2):203-11.
11. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005;5(3):582-94.
12. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, et al. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1190-6.
13. Bohl DL, Koch MJ, Brennan DC. Viral Infections in Renal Transplantation: A Clue to Excessive Immunosuppression. *J Bras Nefrol*. 2007;29(3):185-90.
14. Brennan DC. Clinical manifestations and diagnosis of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em 28 de fevereiro de 2010.
15. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2:25-30.
16. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int*. 2006;69(4):655-62.
17. Wali RK, Drachenberg C, Hirsch HH, et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: Rescue therapy by sirolimus based immunosuppression. *Transplantation*. 2004;78:1069-73.
18. Brennan DC. Management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em 28 de fevereiro de 2010.
19. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation*. 2005;79(1):116-8.
20. Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(2):95-101.
21. Hirsch HH, Ramos E. Retransplantation after polyomavirus-associated nephropathy: just do it? *Am J Transplant*. 2006;6(1):7-9.

A IMPORTÂNCIA DO ASSISTENTE SOCIAL NAS COMISSÕES INTRA-HOSPITALARES DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTES

The importance of Social Workers Committees into the intra-hospital organ and tissue donation for transplantation.

Sílvia Franco Dórea Bandeira, Sandra Maria Melo Behrens

RESUMO

As mudanças no sistema de saúde promoveram transformações nas diversas áreas e profissões de saúde. No âmbito das CIHDOTT, o Assistente Social encontra mais um espaço profissional para desenvolver sua atuação, na perspectiva da garantia dos direitos sociais numa prática atuante e inovadora. O tema sobre o qual versa este artigo objetiva descrever a importância atual do Assistente Social junto ao Sistema Nacional de Transplantes. A metodologia utilizada foi a pesquisa bibliográfica e descritiva acerca do trabalho vivenciado pelas autoras na Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes no Estado da Bahia. Conclui-se que hoje, esse profissional de saúde atua como mediador junto às famílias, estando mais voltado para o processo de morte/morrer, colocando-se como um dos importantes suportes profissionais no momento da doação/transplante. O Assistente Social conquista mais espaço, renovando-se no âmbito teórico-metodológico e ético-político, inserindo uma nova dimensão ao Serviço Social na área de saúde.

Descritores: Serviço Social; Assistência Social; Saúde Pública-Organização e Administração; Serviços de Saúde; Transplante de Órgãos.

INTRODUÇÃO

Breve histórico do Serviço Social na área de saúde

A Revolução Industrial evidenciou a necessidade do reconhecimento dos direitos sociais provenientes das reivindicações populares resultantes dos problemas sociais e econômicos advindos da industrialização.

Bartolomei et al.¹ comentam que após essa tomada de consciência, em conjunto com o fato dos direitos individuais já terem sido garantidos pelo Estado Liberal, surgiram os direitos sociais. Após a segunda Guerra Mundial, em virtude das atrocidades sofridas durante o conflito, iniciou-se um questionamento sobre as condições humanas e a necessidade de garantia efetiva dos direitos humanos. Os Estados foram obrigados a concretizar os direitos sociais, o direito à educação, o direito à alimentação, o direito à moradia e o direito à saúde, entre outros.

Daremos ênfase ao direito à saúde, conceituando-o como o conjunto de normas jurídicas que regulam as atividades sanitárias estatais e definem os meios de que o Estado dispõe para concretizar esse direito, desde a definição dos aspectos organizacionais e

Instituição:

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, 4ª Avenida, Plataforma 6, lado B, nº 400, 4º 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

operacionais do sistema de saúde, o estabelecimento da forma e dos critérios a serem observados na formulação e implementação das políticas de saúde até normas específicas aplicáveis a bens e serviços de interesse à saúde.¹

A Reforma Sanitária brasileira ocorreu na década de 70, e a partir daí, foi redefinido o conceito de saúde disposto na Constituição de 1988:

A saúde não é um conceito abstrato. Define-se no contexto histórico de determinada sociedade e num dado momento do seu desenvolvimento, devendo ser conquistada pela população em suas lutas cotidianas. Em seu sentido mais abrangente, a saúde é a resultante das condições de alimentação, habitação, educação, renda, meio ambiente, transporte, lazer, liberdade, acesso e posse da terra e acesso a serviços de saúde. É assim, antes de tudo, o resultado de organização social da produção, as quais podem gerar grandes desigualdades nos níveis de vida.²

No âmbito da saúde, após a promulgação da Constituição de 1988, grande parte das reivindicações constantes no movimento da Reforma Sanitária foi atendida, sendo o SUS o ápice desse processo. Nortearam a reconceitualização da saúde as Leis 8.080/90 e 8.142.

A Lei nº 8.080/90, em seu artigo 4º, define o SUS como:

O conjunto de ações e serviços de saúde prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público.³

Observa-se assim, que essa lei tem a função principal de dar visibilidade e estrutura ao Sistema Único de Saúde (SUS), criado com o objetivo de prestar serviço de saúde a quem necessite.

A saúde integra diversos profissionais como: médicos, enfermeiros, radiologistas, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, assistentes sociais, cada um trabalhando em sua área, em prol do cuidado e da cura do paciente.

A função do Assistente Social na área de saúde está delineada no artigo 3º da Lei 8080, que insere esse profissional nas políticas sociais a nível intersetorial e interdisciplinar na questão da saúde, conforme abaixo descrito:

Artigo 3º: A saúde tem como fatores determinantes e condicionantes, entre outros, a alimentação, a moradia, o saneamento básico, o meio ambiente, o trabalho, a renda, a educação, o transporte, o lazer e o acesso aos bens e serviços essenciais; os níveis de saúde da população expressam a organização social e econômica do País.

Parágrafo único. Dizem respeito também à saúde as ações que, por força do disposto no artigo anterior, se destinam a garantir às pessoas e à coletividade condições de bem-estar físico, mental e social.³

Assim, entende-se que o papel do Assistente Social é de grande relevância na concretização do atual conceito de saúde, que destaca no art. 3º da lei citada acima os elementos determinantes do processo saúde-doença.

Consoante ao que reza a Resolução nº 218, de 06 de março de 1997 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, o Serviço Social passa a ser uma profissão reconhecida como inerente à área de saúde. Também o Conselho Federal de Serviço Social (CEFESS), através da Resolução nº 338/1999, confirma o assistente social como profissional de saúde.

O Assistente Social passou então a redefinir o seu papel profissional, assumindo novas funções: participando do processo de gestão da saúde, atuando nos conselhos de saúde, na formulação, planejamento,

execução, monitoramento e avaliação das políticas públicas.

O contexto histórico do Serviço Social norteia sua importância no âmbito da saúde, reafirmando os pressupostos ético-políticos e o compromisso da profissão em defesa dos direitos dos pacientes.

A Reforma Sanitária desencadeou profundas mudanças na saúde. Uma delas foi na área de Assistência Social, que passou a atuar como agente de interação entre o SUS e as políticas sociais, bem como interferindo positivamente nas contradições desse sistema de saúde. Além disso, estreitou mais seu foco social, desenvolvendo mais atividades de natureza educativa e de incentivo à participação popular/controlar social junto à comunidade.

As mudanças configuradas através do SUS tiveram avanços relevantes na ampliação da atenção básica, programas de saúde da família e agentes comunitários que alteraram a realidade das camadas populares, tendo o assistente social como um dos articuladores desse processo.

Essa visão da atuação do assistente social coloca-o na dimensão ideopolítica articulada com a perspectiva da garantia dos direitos sociais.

O Serviço Social vem historicamente alcançando destaque como uma profissão capaz de analisar criticamente a realidade em que se delineia, buscando avançar na proposição de uma práxis mais atuante e inovadora, sempre com entusiasmo no vivenciar experiências inusitadas, questionando preconceitos e criando novas diretrizes que norteiam a profissão.

O Papel do Assistente Social nas Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes

O Assistente Social que trabalha nas Comissões de Transplante tem um papel fundamental na composição da equipe multidisciplinar que lidará diretamente com a família do provável doador. O Assistente Social e o Psicólogo são os profissionais **mais indicados** (grifo nosso) para manter o contato inicial com a família do paciente que se encontra em morte encefálica.

Faz-se mister enfatizar que o atendimento humanitário, acolhedor, ágil e eficaz desse paciente **desde o momento da internação** (grifo nosso), proporcionará maior probabilidade da família aceitar a doação dos órgãos de seu ente querido. Os esforços empreendidos pela equipe médica para mantê-lo vivo serão uma atenuante que tende a fazer diferença no momento do contato com a família.

O Assistente Social deverá ter equilíbrio e serenidade emocional para lidar com o tema morte e com as reações adversas das famílias no momento inicial da entrevista. Cabe ao Assistente Social perceber qual o momento adequado para tratar do assunto doação. O ouvir é de extrema importância nos contatos iniciais, principalmente se o profissional ainda não conhece a família do provável doador. O acolhimento e o suporte emocional do profissional junto à família são imprescindíveis para criar um elo de confiança. A relevância do processo de acolhimento traduz-se através do conceito de Merhy.⁴

O encontro entre sujeitos se dá num espaço intercesso no qual se produz uma relação de escuta e responsabilização, a partir do que se constituem vínculos e compromissos que norteiam os projetos de intervenção. Esse espaço permite que o trabalhador use de sua principal tecnologia, o saber, tratando o usuário como sujeito portador e criador de direitos. O objetivo da intervenção seria o controle do sofrimento [...].⁴

No dia-a-dia do trabalho do profissional de saúde, a regra geral é dar muito de si mesmo em termos profissionais e humanísticos em qualquer área do hospital. O lidar constante com paradigmas como vida e morte, sucesso e fracasso (quando não se consegue reverter o processo da morte), o estar sempre a postos e com agilidade é uma obrigação, conforme evidenciam Codo; Jacques.⁵

Sobre o profissional de saúde e o seu espaço de trabalho, Lima; Carvalho,⁶ afirmam que:

O ambiente hospitalar gera estresse de várias naturezas e em vários níveis por lidar com o sofrimento e a dor e muitas vezes ter de presenciar a morte e o morrer, os profissionais de saúde podem ser levados a um crescente estresse decorrente de seu trabalho.⁶

A perda de alguém tende a provocar mudanças. A morte normalmente é um processo de difícil aceitação, mesmo após seu acontecimento. A família depara-se com comportamentos e sentimentos até então desconhecidos. Alguém que se ama morre, parte para sempre e deixa um vazio doloroso e indescritível para muitas famílias.

A questão da morte, enquanto um dos eventos presente na atuação do profissional na área da saúde e o modo como os profissionais são preparados para lidar com temas de tal complexidade devem ser questões a serem levantadas nas Faculdades de Serviço Social e trabalhadas durante a formação profissional. Será que os profissionais da área de saúde estão capacitados para entender e atuar quando se vêem diante de uma situação que envolva a morte? Como esses profissionais encaram a morte e a negação da família?

O Assistente Social deveria aprofundar-se nas questões que dizem respeito à morte. No entanto, no Curso de Serviço Social, como também em outros cursos da área de saúde, a morte ainda não é vista como prioridade no preparo do profissional. Constitui um tema considerado dispensável. Não se ensina como abordar a família, como comunicar o óbito. O assistente social e a maioria dos profissionais de saúde aprendem na prática cotidiana. Em geral, os profissionais são capacitados para lidar com a vida, e não com a morte.

Seminários e grupos de discussão podem colaborar na mudança desse quadro. A formação, que é vista como inadequada pelos profissionais, modificará a atitude do profissional frente a essa situação e poderá dar-lhe segurança e habilidade para dar suporte emocional mais adequado àqueles que se separaram de seu ente querido.

O conviver com a morte diariamente nos hospitais induz os profissionais da área de saúde a encararem com certa naturalidade, frieza ou indiferença o processo da morte. Esse comportamento se traduz em uma tentativa de se resguardar e não vivenciar sentimentos que possam desestabilizá-lo. Mas o assistente social, em particular, deve atuar de forma mais adequada à situação para que seu contato com a família não seja prejudicado. Os familiares não desejam ser acolhidos por profissionais frios e indiferentes, que se deixaram levar pelas rotinas da Instituição à qual pertencem.

Com a família, o profissional deverá inicialmente acolher devido à dor da perda. Posteriormente, poderá proporcionar aos familiares uma auto-avaliação, para que os mesmos possam rever todo o processo até o momento do óbito. Deverá também proporcionar oportunidade para que a família reveja seus conceitos acerca da morte e doação de órgãos, esclarecendo suas dúvidas, e informando sobre a realidade das pessoas que aguardam por esse ato de solidariedade.

Não cabe aos componentes das equipes das Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante,

principalmente ao Assistente Social, notificar os familiares da morte encefálica ou óbito do seu paciente. **Porém, o mesmo deverá compor a equipe do hospital no momento do diagnóstico e se fazer conhecer pela família** (grifo nosso). O primeiro contato da equipe só é mantido após a confirmação e comprovação da morte encefálica e a certeza das condições apropriadas para que ocorra a doação.

O correto posicionamento do Assistente Social poderá garantir o êxito da captação. Frases persuasivas, imposição, impaciência, questionamentos acerca da opção da família podem interferir negativamente no processo de doação. A família deve ser respeitada sobre sua decisão, mesmo que esta seja contrária à doação. O profissional deve usar todos os argumentos éticos que possam subsidiar a tomada de decisão pela família, atentando para o momento adequado de encerrar a entrevista e saber respeitar de forma serena a decisão final dos familiares.

O Assistente Social também deve ser capaz de perceber se a decisão foi consenso familiar ou se existe algum membro contrário que poderá prejudicar o processo de doação; saber intervir no momento oportuno para evitar constrangimento e situações delicadas e intermediar na decisão familiar, podendo suspender o processo de doação, caso não haja consenso.

Insta ressaltar que é crucial ter sensibilidade para lidar com temas como “morte e religião”. A crença de cada um deve ser respeitada, mesmo que seja contrária à doação de órgãos e tecidos. Trata-se de tema muito polêmico, que deve ser trabalhado preventivamente em escolas, universidades, centros comunitários, unidades de saúde e entidades religiosas. Enquanto esse processo não for prioritário, o trabalho desse profissional de saúde será de eterna luta. Semear o terreno árido e aguardar a colheita.

Destarte, fatores culturais também interferem nesse momento de comunicação. Respeitar as percepções e limitações dos familiares e tentar junto aos mesmos refletir a importância do ato são papéis do profissional comprometido com a causa. A maneira de pensar e sentir de cada um e sua realidade de vida estão ligados à decisão de doar ou não.

A abordagem familiar deve ser realizada em local tranqüilo no ambiente hospitalar, preferencialmente em sala específica para atendimento, conforme dispõe a RDC CFESS nº 493/2006. O assistente social deverá ter o cuidado de não ser interrompido. A equipe também deverá estar ciente da importância desse momento de abordagem e intervir, caso seja necessário. É importante que não se quebre o elo de envolvimento entre o assistente social e a família durante a entrevista.

As principais causas de recusa da família devem-se ao fato do paciente nunca ter expressado sua intenção de ser doador, a crenças religiosas contrárias ao assunto e ao atendimento inicial na Unidade Hospitalar. Quando os familiares deparam-se com a morte encefálica ou óbito de um parente e são abordados para pensarem na possibilidade de doação, muitos reavaliam atitudes, conceitos, crenças, posturas e decidem pelo que lhes parece mais coerente com seu modo de viver.

O tema morte encefálica ainda é desconhecido e mal entendido por muitas famílias, que questionam como o coração ainda bate e seu paciente está morto. A esperança é a última que morre, é o que muitos acreditam. É uma forma de não assumirem essa responsabilidade. Debates sobre o tema devem ser inseridos para esclarecimento nos Órgãos Públicos e demais espaços sociais de comunicação e educação em saúde.

Morte encefálica

Em virtude da doação de órgãos para fins de transplantes advir de óbito por morte encefálica, é necessário definir tal quadro clínico.

Sobre esse tipo de morte, Moura ⁷ ressalta que:

Constatada e documentada a morte encefálica, deverá o Diretor da instituição hospitalar ou a 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.⁷

A Resolução nº 1.480, de 08 de agosto de 1997, do Conselho Federal de Medicina, em seu artigo 9º, reza o seguinte sobre morte encefálica:

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.⁸

Nesse aspecto, algumas dificuldades são verificadas, posto que a CNCDO (Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos) não tem recebido as notificações de morte encefálica necessárias para desencadear o procedimento de doação de órgãos. Essas dificuldades perpassam, sobretudo, pela falta de cultura em doação/transplantes no nosso Estado, ausência de conscientização dos profissionais de saúde, além de negativa familiar.

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) através da Portaria nº 1.752/2005.

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.⁹

As Comissões Intra-Hospitalares para Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTTs) estão sendo constituídas, treinadas e já começam a produzir frutos, conscientizando técnicos de saúde e 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. Destacam-se recursos materiais e humanos não disponibilizados - muitas vezes por quantitativo insuficiente de servidores na assistência, que não podem ser disponibilizados para outras atividades pela Direção da Unidade, para não desfaltar 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 do seu ente querido, receber orientações sobre o procedimento e, quiçá, decidir-se pela doação de órgãos e tecidos.

Ainda sobre as CIHDOTT, a Portaria nº 1.262 de 16 de junho de 2006 determina sobre a Comissão, sua estrutura, constituição, obrigatoriedades e capacitação dos seus membros.

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 Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT).

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.¹⁰

As atribuições da CIHDOTT estão normatizadas na Portaria nº 1752 de 23 de setembro de 2005, artigo segundo e seus incisos, que tratam de formalizar os procedimentos desta comissão.

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 a avaliação do possível doador de órgãos e/ou tecidos;
- III. articular-se com os 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 uma 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.¹⁰

Vale ressaltar que a primeira CIHDOTT de que se tem notícia surgiu no Hospital Geral do Estado nos anos 90 e foi presidida pela Assistente Social Mara Rebouças, o que denota a importância do papel do Serviço Social na CIHDOTT, mesmo na qualidade de Presidente, o que vai ao encontro da atual legislação, conforme dispõe a portaria supra citada, determinando que as CIHDOTT sejam presididas por profissional médico ou de enfermagem.

A despeito da legislação atual que regulamenta a matéria, entendemos que não há que se falar em Presidência de CIHDOTT com exclusividade para os profissionais retro mencionados (médico

ou enfermeiro), posto que, a nosso ver, não entendemos o porquê de tal limitação. Tanto assistentes sociais como psicólogos ou outros profissionais da área de saúde estão aptos a exercer esse ministério, sem que o trabalho da CIHDOTT sofra solução de continuidade. Este é o nosso posicionamento. A formação da CIHDOTT do HGE com uma assistente social presidindo à época já denota na prática profissional o êxito da experiência.

Outro fator preponderante é a capacitação contínua desses profissionais que atuam em momento tão ímpar e decisivo para o processo doação / transplante. Tanto o Coordenador como os membros devem ser reciclados periodicamente e estar sempre motivados para desenvolver suas atribuições, principalmente no que concerne ao acolhimento e entrevista familiar.

CONCLUSÃO

Através das experiências vivenciadas pelos assistentes sociais que trabalham em hospitais, especificamente nas CIHDOTT, podemos afirmar que algumas inquietações e desafios movem esse profissional, que vem conquistando espaço, renovando-se no âmbito teórico-metodológico e ético-político, adequando sua prática profissional ao foco imediato de sua intervenção, que é o tema em pauta neste artigo: a morte, a família e a doação de órgãos.

O que foi observado através de nossa vivência como assistentes sociais da Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes e que destacamos é a necessidade de profissionais qualificados para atuar nessa área e produzir material que respalde a intervenção profissional, reforçando a abordagem educativa e reflexiva sobre o tema.

Por ser um profissional que está inserido em vários campos de atuação e que historicamente tem papel efetivo na concretização de políticas sociais, o Assistente Social que atua nas CIHDOTT começa a vestir uma roupagem capaz de colocá-lo como facilitador

nas relações com a família no âmbito da saúde. Além disso, em virtude das exigências do seu foco de trabalho, vem buscando capacitar-se, procurando incluir em sua formação a especialização em família e em lidar com a morte.

O trabalho desenvolvido na Central de Transplantes só terá sucesso com a parceria da equipe multidisciplinar. O aumento das captações não depende unicamente da atuação do assistente social, pois a aceitação da morte e a doação de órgãos são aspectos que sofrem interferências culturais e religiosas, e a mudança de percepção e comportamentos ocorre lentamente.

Importa repensar na possibilidade do Assistente Social também assumir a Coordenação dessas Comissões. O Assistente Social é profissional capacitado para desenvolver atividades de gerenciamento, competência em lidar com a morte e dinâmica familiar, além de ser um articulador junto a outros profissionais que partilhem dos princípios da CIHDOTT. Para o Serviço Social, o desafio é desenvolver uma gestão social, sem, no entanto, esquecer os elementos da eficácia organizacional.

Outro ponto a destacar é que historicamente, o profissional de Serviço Social tem tido pouca atuação na Gestão do sistema de saúde ou participado do processo decisório da Instituição Hospitalar em que trabalha, subordinando-se às decisões hierárquicas que, muitas vezes, não são focadas na qualidade da prestação de serviços à população. Esse aspecto deve ser repensado e modificado, visando maior êxito do programa de transplantes.

Desejamos ter alcançado nosso intuito de sensibilização dos técnicos de saúde, e, com isso, ampliar o quantitativo de profissionais para esse novo campo de trabalho que se delineia e vem tomando contornos mais nítidos, firmando-se como uma nova terapêutica, quando não é mais possível qualquer outra forma de tratamento que não seja o transplante. É o aprender a trabalhar com a morte, e não mais com a vida.

ABSTRACT

Changes in the health system have promoted changes in several areas and to health professions. As to the CIHDOTT, Social Workers have another professional field of action to develop their skills, changing from a merely ideological aspect towards a mean to assure some social rights towards a more active and innovative practice. The subject of this article aims to describe the importance of the present Social Worker as to the National Transplantation System. The methodology used was the literature review and to perform a description on the authors' job experience in the Transplant Coordination System in the State of Bahia. It was concluded that nowadays, the health professional actuates as a mediator to families, more focused on the death / dying process serving as a supporter to the donation / transplant process. Social Workers get more room, renewing themselves in the theoretical and methodological structure and policies, inserting a new step to the social services in the health care.

Keywords: Social Work; Social Assistance; Public Health - organization and administration; Organ Transplantation

REFERÊNCIAS

1. Bartolomei CEF, Carvalho MS, Delduque MD. A saúde é um direito. *Saúde Debate* 2003 Set./Dez; 27(65):184-91.
2. Anais da 8ª Conferência Nacional de Saúde. 1986 mar. 17-21 ; Brasília: Ministério da Saúde; 1987.
3. Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília: Presidência da República; 1990.
4. Merhy EE. O SUS e um dos seus dilemas: mudar a gestão e a lógica do processo de trabalho em saúde: um ensaio sobre a micropolítica do trabalho vivo. In: Fleury S. Saúde e democracia: a luta do Cebes. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p. 125-41.
5. Codo W, Jacques MG. Saúde mental e trabalho. Petrópolis: Vozes; 2002. p.13.

6. Lima EDRP, Carvalho DV. Estresse ocupacional: considerações gerais. *Rev Nurs.* 2002;3(22):30-4.
7. 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. p.10.
8. 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.
9. 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>.
10. 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 Intra-hospitalares 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>

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

ARTIGOS ORIGINAIS

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

ARTIGOS DE REVISÃO

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

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

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

CARTAS AO EDITOR

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

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES

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

OPINIÃO TÉCNICA

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

PRÓS E CONTRAS

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

IMAGEM EM TRANSPLANTE

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

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja

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

PONTO DE VISTA

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

ESPECIAL

Artigo, Documento, Trabalho, Parecer, que não se enquadre em nenhuma das especificações acima, publicado apenas por convite da Revista ou após parecer da Editoria, mas que venha trazer à comunidade transplantadora, informações de grande importância, e portanto, sem necessidade de seguir as normas clássicas da revista.

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 sequência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas. Se impresso, deverá ser enviada uma via, em papel tamanho ISO A4 (212x297mm), mais uma cópia digital (CD-ROM).

b) Permissão à ABTO para reprodução do material.

c) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,

d) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.

e) Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

1) Com exceção do item “a”, os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros co-autores.

2) Há em nosso site, modelo de carta para acompanhar os trabalhos, onde já constam as informações referentes aos itens b, c, d, e.

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

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;

b) Nome de cada autor - sem abreviatura, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);

c) Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;

d) Fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações.

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

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

TEXTO

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

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

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

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

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

LIVROS

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

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

CAPÍTULOS DE LIVROS

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

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid

tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1st World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

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

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

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

HOMEPAGE

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

PARTE DE UMA HOMEPAGE

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

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

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

• Tabelas: Devem ser confeccionadas com espaço duplo. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado. No máximo, quatro tabelas deverão ser enviadas.

• Figuras: (gráficos, fotografias, ilustrações): As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada. As figuras deverão ser enviadas em branco e preto.

• Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título.

ENVIO DO MANUSCRITO

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

ou

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

Rapamune® (sirolimo) - APRESENTAÇÕES: Cartucho com 1 frasco de vidro âmbar de 60 ml; 1 adaptador para frasco; 30 seringas de plástico âmbar descartáveis e tampas; 1 estojo para seringa. Cartucho contendo 60 drágeas de 1 mg. Cartucho contendo 30 drágeas de 2 mg. **INDICAÇÕES:** Rapamune® (sirolimo) é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes transplantados renais. Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado associado 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 benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao feto. **Lactação:** não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou do medicamento. **Uso Pediátrico:** se o sirolimo for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento dos níveis de sirolimo no sangue total. **Abuso e Dependência:** não há evidências de desenvolvimento de dependência com o Rapamune® (sirolimo). Os pacientes em uso de Rapamune® (sirolimo) devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas. Deve-se monitorar a função renal, considerando ajustes convenientes do esquema imunossupressor. Além disso, deve-se administrar profilaxia contra *Pneumocystis carinii* e contra CMV. Em mulheres é necessário usar método contraceptivo eficaz antes, durante e após o tratamento. Linfocite, Coatização de Fenda e Acúmulo de Fluidos, Câncer de pele, Hiperlipidemia, Rabdomiólise e Proteinúria, Conversão para Rapamune® (sirolimo) em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 ml/min, uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SJS/TTP/HAT), uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e Doença pulmonar intersticial são condições e/ou situações que podem ser observadas durante o uso de Rapamune® (sirolimo). **ADVERTÊNCIAS:** A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, sepsis e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, foram associadas à administração de sirolimo. Não se recomenda o uso de sirolimo como terapia imunossupressora para pacientes submetidos ao transplante de fígado ou de pulmão, pois a segurança e a eficácia nestas indicações ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não se recomenda a administração concomitante do sirolimo com inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, itraconazol, fluconazol, itraconazol, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, difluzem, nicardipina, verapamil, cispripina, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Hypericum perforatum e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em micronefróides. 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 altera a biodisponibilidade do sirolimo seja em solução oral ou drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente, com ou sem alimentos, para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e 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 dependentes da dose/concentração. A seguir descrevem os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: linfocite, edema periférico, coarctação anormal; edema; febre; infecções fúngicas, virais e bacterianas (como infecções por micobactéria, incluindo tuberculose, vírus Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster); herpes simplex; sepsis; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarreia; estomatite; anemia; hipercolesterolemia; trombocitopenia; hipertriglicidemia; leucopenia; neutropenia; púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome urêmica hemolítica; hipocalcemia; aumento da DHL; alterações nas provas de função hepática; aumento da TGO; aumento da TGP; artralgia; necrose óssea; epistaxe; pneumonia; pneumite; acne; erupção cutânea; infecção do trato urinário; pielonefrite; doença pulmonar intersticial e hepatotoxicidade. **POSOLOGIA:** Inicia-se o tratamento com Rapamune® (sirolimo) em associação à ciclosporina e corticosteroides. Rapamune® (sirolimo) deve ser administrado por via oral uma vez por dia. A dose inicial de Rapamune® (sirolimo) deve ser administrada assim que possível após o transplante. A redução e retirada da ciclosporina é recomendada entre 2 e 4 meses após o transplante em pacientes com risco imunológico baixo a moderado. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) e ciclosporina:** Receptores transplantados de novo: uma dose de ataque igual a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose diária de manutenção de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) após a retirada da ciclosporina:** Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas, e a dose de Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações sanguíneas mínimas variando de 15 a 24 ng/ml (método cromatográfico HPLC - UV) no primeiro ano. Após este ano, as concentrações pretendidas do sirolimo devem ser de 12 a 20 ng/ml (método cromatográfico). Atenção cuidadosa deve ser feita aos sinais/sintomas clínicos, biópsia e parâmetros laboratoriais. Após a retirada de ciclosporina, a dose de Rapamune® (sirolimo) necessitará ser aproximadamente 4 vezes maior para responder pela ausência da interação farmacocinética (aumento aproximado de 2 vezes) e a necessidade aumentada de imunossupressão na ausência de ciclosporina (aumentada em, aproximadamente, 2 vezes). Uma vez ajustada a dose de manutenção de Rapamune® (sirolimo), os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sanguínea. **Pacientes de alto risco imunológico: Terapia com Rapamune® (sirolimo) em Associação:** Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado em associação à ciclosporina e corticosteroides 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 alóxerto anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alto nível de anticorpos reativos [PRA; nível máximo de PRA > 80%]). Para pacientes que recebem Rapamune® (sirolimo) com tacrolimo, a terapia com Rapamune® (sirolimo) deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 10 mg nos dias 1 e 2 após o transplante. Com início no dia 3, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/ml. Para pacientes que recebem Rapamune® (sirolimo) com ciclosporina, a terapia com Rapamune® (sirolimo) deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 15 mg no dia 1 após o transplante. Com início no dia 2, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/ml. A dose inicial do tacrolimo deve ser de até 0,2 mg/kg/dia, administrada em doses divididas, e a dose deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas no sangue total de 10-15 ng/ml, até a semana 2, 5-10 ng/ml, da semana 2 à semana 26 e 3-5 ng/ml, da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada na dose de no mínimo 5 mg/dia. A dose inicial da ciclosporina deve ser de até 7 mg/kg/dia em doses divididas e a dose deve ser subsequentemente ajustada para atingir as concentrações mínimas no sangue total de 200-300 ng/ml, até a semana 2, 150-200 ng/ml, da semana 2 à semana 26 e 100-150 ng/ml, da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada em dose de no mínimo 5 mg/dia. Pode-se utilizar terapia de indução com anticorpos. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados em proporção simples: nova dose de Rapamune® (sirolimo) = dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Deve-se considerar uma dose de ataque além da nova dose de manutenção quando for necessário aumentar de modo considerável as concentrações mínimas de sirolimo: dose de ataque de Rapamune® (sirolimo) = 3 x (nova dose de manutenção - dose atual de manutenção). **Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a administração da ciclosporina solução oral e/ou cápsulas.** **Uso Pediátrico:** Ainda não se estabeleceu a segurança e a eficácia do Rapamune® (sirolimo) em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos. A segurança e a eficácia do Rapamune® (sirolimo) solução oral e drágeas foram estudadas em crianças com 13 anos ou mais consideradas como de risco imunológico baixo a moderado. **Uso em Idosos:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos. **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Recomenda-se redução da dose de manutenção do sirolimo em aproximadamente um terço da dose. Não é necessário modificar a dose de ataque do sirolimo. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. **Monitorização da Concentração Sanguínea:** Na maioria dos pacientes, não é necessária a monitorização de rotina dos níveis terapêuticos do medicamento. Os níveis sanguíneos do sirolimo devem ser monitorizados em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína P, se a dose da ciclosporina foi reduzida consideravelmente ou descontinuada. Recomenda-se que pacientes que estão passando de Rapamune® (sirolimo) solução oral para drágeas, na base de mg por mg, tenham a concentração de sirolimo sanguínea em 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação a fim de confirmar que a concentração esteja dentro da faixa recomendada. **Orientações para Diluição e Administração de Rapamune® (sirolimo) Solução Oral:** O sirolimo deve ser diluído apenas em água ou suco de laranja, somente em copos de plástico ou vidro. Não usar suco de pomelo (grapefruit) ou qualquer outro líquido para diluir o sirolimo. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS - 1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. - Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1.017 - 10º andar - Itaim Bibi, São Paulo - CEP 04530-001. Para informações completas, consultar a bula do produto. RPM1008DS21. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Referências Bibliográficas: 1. Legendre C, Bault 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. Campbell JM, Ellis 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, Keller P, 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.



Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Verbo Divino, 1.400 - Chácara Santo Antônio
CEP: 04719-002 - São Paulo - SP
www.wyeth.com.br





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®†

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



- **CERTICAN® É EFICAZ NA REDUÇÃO DO RISCO DE REJEIÇÃO AGUDA¹**
- **CERTICAN® PERMITE A REDUÇÃO PRECOCE DOS CNI²**
- **CERTICAN® É BEM TOLERADO DESDE O INÍCIO DO TRATAMENTO³**

APRESENTAÇÕES:

Embalagens com 60 comprimidos:

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



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

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

Certican®, everolimo: Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg; comprimidos dispersíveis de 0,1 mg ou 0,25 mg. Caixas com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante orgânico renal ou cardíaco. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróide. Posologia: O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Adultos: Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária deve ser administrada em duas doses divididas, de forma constante tanto com ou sem alimentos, concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão. Pacientes negros podem requerer uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros. Monitorização terapêutica: É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas da forma no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes que alcançarem concentrações sanguíneas de vale para everolimo 3,0 ng/mL apresentam uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentarem níveis menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para toxicidade é 11 ng/mL. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sanguíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C₂). Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco: A dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sanguíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar a função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contraindicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) e menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver infecções e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superimunossupressão predispõe a infecções especialmente a patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e lipídios séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídios e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada. Ver informações completas sobre o produto. Gravidez e lactação: Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 6 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estejam tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/P-gp) e a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4) e o pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a C_{max} em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiolise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores da CYP3A4 podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol; antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipina; outros substratos: cicloprida, metoprolol, bromocriptina, timetidine, dantrol, inibidores de HIV/proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. ervas de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutina). Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinacões e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções vias, bacterianas e fúngicas, sepsis, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, purpura trombocitopénica trombótica / síndrome urêmica hemolítica, hipertensão, infarto, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor Superficial: Relatos de experiências com superfície humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à dose médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis, Reg. MS: 1.0068.0959. Referências: 1- Wilk S, Margreiter R, Weir W et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2005;5:2521-2530. 2- Tedesco Silva H, Wilk S, Pascual J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. Transp Int 2007;20:27-36. 3- Albano L, Berthou R, Molat MC, et al. Incidence of Delayed Graft Function and Wound Healing Complications After Deceased Donor Kidney Transplantation Is not Affected by De Novo Everolimus. Transplantation 2009;88: 69-76.