



Jornal
Brasileiro de
Transplantes

JBT

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 13, Número 3, jul/set 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 enxerto**.

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



* Benefício diminui 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 (levo de castor polioxil 60 hidrogenado).

Interações Medicamentosas: Deve-se tomar cuidado ao administrar Prograf® com medicamentos que podem estar relacionados com disfunções renais. Fármacos que podem alterar as concentrações de tacrolimo: Drogas que podem aumentar as concentrações de tacrolimo no sangue: Biquetores do canal de cálcio (diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamil). Antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina, troleandomicina). Agentes antifúngicos (clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol). Agentes gastrointestinais pró-cinéticos: (cisaprida, metoclopramida). Outros fármacos (bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etilestradiol, metilprednisolona, onaprazol, inibidores de protease, nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio). Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue: Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína). Antimicrobianos (rifabutin, ciprofloxacina, rifampicina). Fitoterápicos (Erva de São João). Outras drogas (arrolimo). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. neflavir, 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 Farmacéutica e Apresentação: Embalagem com 50 cápsulas de 0,5 mg e 5mg, 100 cápsulas de 1 mg e solução injetável estéril concentrada em embalagem com 10 ampolas de 1 mL e 5 cartuchos com 10 ampolas de 1 mL (cada mL de solução injetável contém 5mg de tacrolimo). Uso Adulto e Pediátrico. Indicações e Posologia: Prograf® é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes que sofreram transplantes homogêneos de fígado e rins. É recomendado que Prograf® seja utilizado concomitantemente com corticosteróides adrenais. Prograf® SOLUÇÃO INJETÁVEL (Somente 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 8 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: 7-20 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. Transplante Hepático: 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" (POMELO) aumenta as concentrações mínimas de tacrolimo no sangue. A dose deve ser titulada com base na avaliação clínica de rejeição e tolerabilidade. Doses menores de Prograf® podem ser suficientes como terapia de manutenção. Transplantes Renais: A dose inicial de Prograf® pode ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser adiada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica <4mg/dL). 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 abaixo dessas faixas podem ser necessárias. A terapia de Prograf® usualmente deve ser iniciada em até 48 horas ou mais em pacientes com oligúria pós-operatória. Conversão de um Tratamento Imunosupressivo 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 ativar focos primários de tuberculose; a suscetibilidade aumentada à infecção e o possível desenvolvimento de leishmaniose podem ser resultado da imunossupressão. Somente médicos com experiência em terapia de imunossupressão e tratamento de pacientes com órgãos transplantados devem prescrever Prograf®. Vinte por cento dos pacientes receptores de transplante renal que foram tratados com Prograf® relataram Diabetes mellitus insulino dependente pós-transplante (DMPT), sendo que pacientes negros e hispânicos apresentaram um risco mais elevado. Os seguintes dados podem ser observados na bula completa: a incidência de DMPT por rapa e por grupo de tratamento durante o primeiro ano após o transplante renal em um Estudo Clínico Fase III, incidência de DMPT e uso de insulina em pacientes 2 anos após transplantes renais em Estudo Fase III e incidência de DMPT 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 diuréticos poupadores de 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 elevada concentração plasmática de tacrolimo. Como em pacientes recebendo outros imunossupressores, pacientes recebendo Prograf® tiveram um risco aumentado de desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente da pele. O risco parece estar relacionado à intensidade e duração da imunossupressão ao invés de estar relacionado à utilização de algum agente específico. Um distúrbio linfoproliferativo relacionado à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) foi relatado em receptores de órgãos transplantados imunossuprimidos, sendo que o risco é maior em crianças mais novas que estão sob o risco da infecção primária por EBV enquanto estão imunossuprimidas ou que passam a receber Prograf® 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 incluir, mas não são limitadas a sarampo, caurina, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela e tifoide TY21a. Precauções: Geral: hipertensão, a terapia hipertensiva pode ser necessária. Como Tacrolimo pode causar hipotensão, diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados. Agente biquetores 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 do miocárdio: 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 fêmeas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Tacrolimo é transferido através da placenta. 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 até 18 anos de transplante hepático foram observados casos bem sucedidos. Reações Adversas: Transplante Hepático: As principais reações adversas de Prograf® são tremores, cefaléia, diarreia, hipertensão, náuseas e disfunção renal. Ocorrem 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 (resultados combinados de dois estudos controlados) estão a seguir, por sistema e por ordem de frequência: cefaléia, tremor, insônia, parestesia, diarreia, náusea, constipação, teste de função hepática anormal, anorexia, vômito, hipertensão, função renal anormal, aumento da creatinina, aumento do nitrogênio da uréia sanguínea, infecção do trato urinário, oligúria, hipotensão, hipotermia, hipomagnesemia, anemia, leucocitose, trombocitopenia, dor abdominal, dor, febre, astenia, dor nas costas, ascite, edema periférico, efusão pleural, atelectasia, dispnéia, prurido, rash cutâneo. Transplantes Renais: As reações adversas mais frequentemente relatadas foram infecção, tremor, hipertensão, dor nas costas, diarreia, náusea, constipação, vômito, dispepsia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipertenção, Diabetes mellitus, hipotensão, hiperglicemia, edema, anemia, leucopenia, infecção, edema periférico, astenia, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispepsia, aumento da tosse, artralgia, rash cutâneo, prurido. Superdoses: A experiência disponível com superdoses é limitada. Superdoses agudas até 30 vezes a dose pretendida foram relatadas. Quase todos os casos foram assintomáticos e todos os pacientes se recuperaram sem sequelas. Baseando-se na pequena solubilidade aquosa e na extensiva ligação a eritrócitos e proteínas plasmáticas, se acredita que o tacrolimo não é dializável; não existe nenhuma experiência com hemoperfusão com carvão. O uso oral de carvão ativado foi reportado para o tratamento de superdoses agudas, mas essas experiências não foram suficientes para garantir a recomendação do 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 persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado. Janssen-Cilag Farmacêutica. Reg. MS: 1.1236.3347. Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. INFOC 0800 7013017 - www.janssen-cilag.com.br - Cód. R- 696808 - © Marca de Astellas Ireland 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 randomized trial data. BMJ 2005; 331:810 INFOC nº 16157605

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.3, p. 1329 - 1392, jul/ago 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	João Eduardo Nicoluzzi - PR
Alexandre Bakonyi Neto - SP	Jorge Milton Neumann - RS
André Ibrahim David - SP	Karina Dal Sasso Mendes - SP
Bartira de Aguiar Roza - SP	Marcelo Moura Linhares - SP
Cláudia Maria Costa de Oliveira - CE	Marilda Mazzali - SP
David Saitovitch - RS	Niels Olsen Saraiva Camara - SP
Elcio Hideo Sato - SP	Paulo Celso Bosco Massarollo - SP
Érika Bevilaqua Rangel - SP	Paulo Sérgio da Silva Santos - SP
Euler Pace Lasmar - MG	Rafael Fábio Maciel - PE
Huda Noujaim - SP	Renato Ferreira da Silva - SP
Ilka de Fátima S. Ferreira Boin - SP	Roberto Ceratti Manfro - RS
Irene Noronha - SP	Tércio Genzini - SP

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)	<i>Representantes da Societé Francophone de Transplantation</i>
F. Delmonico (Boston-USA)	D. Glotz (Paris-França)
G. Opelz (Heidelberg-Alemanha)	Y. Lebranchu (Tours-França)
H. Kreis (Paris- França)	
J. M. Dubernard (Lyon-França)	<i>Representantes da Organización Catalana de Trasplantes</i>
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)	J. Lloveras (Barcelona-Espanha)
J. P. Souillou (Nantes-France)	M. Manyalich (Barcelona-Espanha)
N. L. Tilney (Boston-USA)	
P. N. A. Martins	
T. B. Strom (Boston-USA)	

Diretorias Anteriores

1987/1988 - Diretor Executivo - Jorge Kalil	1997/1998 - Presidente - Valter Duro Garcia
1987/1990 - Presidente do Conselho Deliberativo - Emil Sabbaga	1999/2001 - Presidente - Henry de Holanda Campos
1989/1990 - Diretor Executivo - Ivo Nesralla	2002/2003 - Presidente - José Osmar Medina Pestana
1991/1992 - Diretor Executivo - Mário Abbud Filho	2004/2005 - Presidente - Walter Antonio Pereira
1991/1992 - Presidente do Conselho Deliberativo - Silvano Raia	2006/2007 - Presidente - Maria Cristina Ribeiro de Castro
1993/1994 - Diretor Executivo - Luiz Estevam Ianhez	2008/2009 - Presidente - Valter Duro Garcia
1995/1996 - Presidente - Elias David-Neto	

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.3, p. 1329 - 1392, jul/ago 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

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.....	1334
-----------------------	-------------

ARTIGO ESPECIAL

I FORUM DE BIOÉTICA EM TRANSPLANTE DA AMERICA LATINA E CARIBE: O DOCUMENTO DE AGUASCALIENTES.....	1336
--	-------------

Ashley Baquero, Josefina Alberú, Mario Abbud-Filho

ARTIGOS ORIGINAIS

IDENTIFICAÇÃO DE INDICADORES DE QUALIDADE PARA UM SERVIÇO DE TRANSPLANTE RENAL.....	1345
--	-------------

Patrícia Treviso, Flávio Henrique Brandão, David Saitovitch

DOADOR DOMINÓ DE CORAÇÃO: POSSIBILIDADE DE APROVEITAMENTO DAS VALVAS CARDÍACAS.....	1349
--	-------------

César Augusto Guimarães Marcelino, Carine Cristiane Fusco, Mara Nogueira Araújo e Andréa Cotait Ayoub

ESTIMATIVA DO NÚMERO DE POSSÍVEIS DOADORES DE ÓRGÃOS NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2007.....	1353
--	-------------

Thais Kuhn Rodrigues; Antônio Alves Júnior

TRANSPLANTE DE FÍGADO NO PROGRAMA DE TRATAMENTO FORA DE DOMICÍLIO NO ESTADO DE SERGIPE EM 2008. ANÁLISE DE DADOS CLÍNICOS E CUSTO.....	1362
---	-------------

Bianca Souza Leal, Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento, João Augusto Guimarães Figueiredo, Alex Vianey Callado França

IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO RESIDENTE EM UMA UNIDADE DE TRANSPLANTE HEPÁTICO E RENAL: INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS REALIZADAS.....	1368
---	-------------

Thalita Rodrigues de Souza, Diana Maria de Almeida Lopes, Natália Martins Freire, Geysa Andrade Salmito, Helaine Cristina Alves de Vasconcelos, Alene Barros de Oliveira, Alessandra Nunes Pinheiro, Eugenie Desirée Rabelo Néri, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes, José Huygens Parente Garcia.

ARTIGO REVISÃO

TRANSPLANTE RENAL NO PACIENTE DIABÉTICO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	1374
--	-------------

Irene de Lourdes Noronha, Pablo Girardelli Mendonça Mesquita, José Osmar Medina Pestana

RELATO DE CASO

DOENÇA DE WHIPPLE APÓS TRANSPLANTE RENAL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1383
--	-------------

Danielle Figueiredo da Cunha, Natalie Anderson Nasser, Olga Abrão Vieira, Carlos Frederico Ferreira Campos, José Carlos Lino da Silva, Tereza Azevedo Matuck, Deise De Boni Monteiro Carvalho

NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	1388
----------------------------------	-------------

EDITORIAL

A ética, ou a interpretação dela em transplantes de órgãos, recentemente passou a ser um caloroso tópico para debates, tornando-se um dos assuntos mais discutidos nessa área, sobrepujando até os avanços da imunobiologia e o aparecimento de novas drogas imunossupressoras.

A razão para essa mudança de foco e do crescente interesse na bioética, certamente foi devido à falta de órgãos obtidos de doadores falecidos, motivo suficiente para redirecionar o interesse dos transplantadores que passaram a ver o transplante entre – vivos como uma alternativa válida para aumentar a oferta de órgãos.

Entretanto, embora o risco de morte na doação de um rim ou fígado não ultrapasse 0,5% e 1%, respectivamente, esse risco ganha dimensão de tragédia para a família do doador que falece e de desastre irrecuperável para os programas de transplantes.

Outro aspecto que diz respeito direto à ética dos transplantes é o uso de doadores não-aparentados, invocando-se para isso, além do altruísmo, o princípio bioético da autonomia desses indivíduos que optam pela doação.

O uso inadequado desses doadores escancarou a porta para o comércio de órgãos e o que antes era encarado apenas como “rumores”, ganhou uma triste identidade revelada pela própria Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2007, a organização mostrou à comunidade internacional de transplantes, países e instituições ao redor do mundo envolvidos com o turismo para transplantes e o tráfico de órgãos e de doadores. Em sua resolução WHA57.18, a OMS reconheceu a existência do comércio de órgãos e solicitou aos países membros que tomassem medidas para proteger as pessoas mais pobres e vulneráveis ao turismo para transplante e venda de tecidos e órgãos.

A vulnerabilidade mencionada pela OMS referia-se diretamente à pressão exercida pela falta de órgãos sobre os pacientes necessitados de transplantes e à pobreza extrema existente em diversos países, fatores que associados facilitavam o desenvolvimento de um mercado internacional onde receptores e doadores passaram a movimentar-se ao redor do mundo, comprando e vendendo órgãos e criando o comércio em transplantes.

Em abril de 2008 as Sociedades Internacionais de Nefrologia (ISN) e de Transplante (TTS) promoveram um encontro de profissionais da saúde ligados aos transplantes, eticistas, cientistas sociais, filósofos e advogados, com o objetivo de definir tráfico, turismo e comércio de órgãos para transplantes. Esse encontro que resultou num manifesto denominado Declaração de Istambul foi endossado por dezenas de países e entidades de classe e tem causado modificações significativas em países onde antes proliferava o comércio de órgãos.

As implicações dessa Declaração são profundas, pois suas definições, princípios e recomendações pedem aos países membros da OMS a criação de estrutura profissional e legal que controle e governe a doação de órgãos e ofereça total transparência às atividades de transplante.

A América Latina e o Caribe, com populações bastante heterogêneas, mas unidas pelo laço comum da marcante desigualdade social, tornou-se um alvo importante aqueles interessados no comércio de órgãos. Nos últimos anos, alguns países latino-americanos tornaram-se bastante conhecidos dos turistas ricos, pois conseguiam comprar órgãos de doadores vivos ou mesmo de falecidos, simplesmente “passando na frente” na fila de espera.

O Brasil figurou na lista de exportadores de doadores

pagos durante muito tempo, até que em 2001 a polícia federal brasileira e a sul-africana intervieram e desbarataram as quadrilhas, prendendo os agenciadores e os potenciais doadores nas favelas de Recife.

O Registro de Transplantes da América Latina e Caribe (STALYC) mostra que nos últimos dez anos, em todos países da região, sem exceção, os transplantes estão crescendo de forma progressiva, e em ritmo mais acelerado que Europa e EUA, fato que torna esse continente extremamente atraente para a implantação ou expansão do comércio de órgãos.

Nesse contexto, a STALYC promoveu em Setembro de 2010, na cidade mexicana de Aguascalientes, o 1o Fórum de Bioética em Transplante, visando analisar os problemas existentes na região e sugerir propostas para algumas situações. Os países latino-americanos entenderam que a comunidade de transplantes não mais poderia permanecer alheia aos problemas existentes e estaria desempenhando um dever que jamais poderia ser abandonado.

O Documento de Aguascalientes, publicado neste número do JBT, tem a pretensão de servir como instrumento de expressão em nome dos grupos com

atividades de transplantes na América Latina e no Caribe, e seu objetivo é influenciar a realização de transplantes realizados com equidade e justiça.

Embora na mesma linha da Declaração de Istambul e das recentes Diretrizes da OMS, o Documento de Aguascalientes torna-se mais abrangente quando aborda quatro tópicos: Doador Vivo, Turismo para Transplante e Comércio de Órgãos, o papel do governo na Alocação de Órgãos, Legislação e Cobertura para Transplantes e o Acesso e Qualidade da Imunossupressão.

A leitura desse documento é de fundamental importância para todos os médicos envolvidos com transplantes, pois é a mais pura manifestação visando abolir, de uma vez por todas, a abominável prática do comércio de órgãos na América Latina e no Caribe. Além disso, a adoção dessas recomendações estabelece claramente nossa posição frontalmente oposta à essa prática e à pecha de continente exportador ou facilitador do turismo para transplantes e do tráfico de órgãos.

Bartira De Aguiar Roza
Profª Adjunta da UNIFESP
Editora convidada

I FORUM DE BIOÉTICA EM TRANSPLANTE DA AMERICA LATINA E CARIBE: O DOCUMENTO DE AGUASCALIENTES

First Latin American Forum in Transplant Bioethics: The Aguascalientes Document

*Ashley Baquero¹, Josefina Alberú², Mario Abbud-Filho³, pelos participantes do Forum**

RESUMO

Os questionamentos de ordem bioética relacionadas com transplantes de órgãos, colocados na segunda metade do século XX, tem motivado intensos debates e se tornaram um autêntico desafio nos âmbitos científicos, jurídicos, morais e religiosos durante todos esses anos. A questão que ainda permanece é por que razão, meio século mais tarde, ainda persiste o debate sobre a bioética dos transplantes? O 1o Fórum de Bioética em Transplante foi concebida pela STALYC e teve por objetivo fazer uma reflexão e analisar os problemas existentes na região. O Forum buscava encontrar soluções para alguns casos, tentaria estabelecer um posicionamento consensual em outros e em algumas situações se limitaria apenas a sugerir propostas. Dessa forma, a comunidade de transplantes da América Latina (AL) não permaneceria alheia aos problemas existentes e estaria desempenhando um dever que jamais poderia ser abandonado. O documento de Aguascalientes reafirma a sua identidade com os mais altos valores que definem a prática da Medicina; reafirma seu compromisso com a Dignidade, o Respeito pela Vida e de nunca deixar de exercer seu dever de ajudar aqueles que sofrem. Embora o documento de Aguascalientes admita que cada país e cada centro de transplante têm a prerrogativa de definir suas próprias práticas, ele tem a pretensão de servir como instrumento de expressão em nome dos grupos com atividades de transplantes na América Latina e no Caribe, e seu objetivo é influenciar a realização de transplantes em um ambiente de justiça e equidade.

Descritores: Ética; Transplantes; Bioética.

DOCUMENTO DE AGUASCALIENTES

EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS

Os avanços técnico-científicos obtidos ao longo das últimas seis décadas estabeleceram o transplante de órgãos como alternativa terapêutica para tratamento de pacientes com falência crônica de órgãos. A possibilidade de oferecer esses procedimentos para os pacientes exigiu grande generosidade e altruísmo por parte dos doadores e seus familiares.

Desde os anos 50, quando os primeiros transplantes em seres humanos foram executados,¹⁻³ surgiu uma série de dúvidas bioéticas relacionadas à realização dos transplantes,⁴⁻⁶ tanto pela necessidade de estabelecer critérios a respeito da morte, quanto pelo fato de ter sido incorporado pela prática da medicina dos transplantes um componente até então inédito: o doador de órgãos.

Os questionamentos de ordem bioética relacionados com transplantes de órgãos, colocados na segunda metade do século XX, têm motivado intensos debates, além de haver se tornado um autêntico desafio nos âmbitos científicos, jurídicos, morais e religiosos durante todos esses anos.⁴⁻¹¹

É preciso reconhecer que esses debates gradativamente levaram ao estabelecimento de uma ordem internacional para a prática de transplantes. Os critérios de morte encefálica foram claramente definidos,¹²⁻¹⁸ e durante as últimas quatro décadas foram aceitos de forma quase universal.¹⁹⁻²² Da mesma forma, foi também possível definir regras e condições ideais para a realização dos transplantes.

Instituição:

¹ Presidência, Sociedade de Transplantes da America Latina e Caribe, Republica Dominicana

² Departamento de Transplantes, Instituto Nacional e Ciências, Cidade do Mexico, Mexico

³ Diretoria, Centro de Transplantes, Hospital de Base/FUNFARME/FAMERP, S.J. Rio Preto, SP, Brasil

* Participantes do Forum:

COORDENADORES GERAIS DO FÓRUM: Ashley Baquero (República Dominicana), Josefina Alberú (México)

COORDENADORES DAS MESAS DE TRABALHO:

DOADOR VIVO: Eduardo Santiago Delpín (Puerto Rico), Eduardo Tanús (Argentina), Rafael Reyes-Acevedo (México).

TURISMO E COMERCIO DE TRANSPLANTE: María Amalia Matamoros (Costa Rica), Roberto Tanús (Argentina).

LEGISLAÇÃO E ALOCAÇÃO: Mariela Salome Bacile (Argentina), Sergio Orihuela (Uruguay).

COBERTURA PARA TRANSPLANTES E PARA IMUNOSSUPRESSÃO: Mario Abbud-Filho (Brasil), Maria del Carmen Bacque (Argentina), Domingo Casadei (Argentina).

PARTICIPANTES DO FÓRUM: Alger Aquino Figueroa (México), Roberto Barriga Arroyo (Bolívia), Martha Magalis Bello Bello (República Dominicana), Milka Bengochea (Uruguay), Jorge David Cancino López (México), Guillermo Rafael Cantú Quintanilla (México), Gilberto Castañeda Hernández (México), Irene Córdova (México), Ramón Espinoza Pérez (México), José Pablo Garbanzo Corrales (Costa Rica), Carmen Gracida Juárez (México), María de Jesús Gutiérrez Navarro (México), Mariela Mautone (Uruguay), José Luis Medina Cerriteño (México), Avelino Méndez Rangel (México), Arnoldo Mondragón Padilla (México), Cruz Netza Cardoso (México), María del Carmen Rial (Argentina), Ana Rodríguez Allen (Costa Rica), María de la Cruz Ruiz Jaramillo (México), Luciano Zylbuberg (México).

Correspondência:

Nome: Mario Abbud Filho

Endereço: Rua Raul de Carvalho, 2.735, CEP 15020-020, São José do Rio Preto/ SP

Tel.: (17) 4009-9191

E-mail: mabbud@terra.com.br

Recebido em: 08.09.2010

Aceito em: 30.09.2010

A questão que ainda permanece é: por que razão, meio século mais tarde, ainda persiste o debate sobre a bioética dos transplantes ?

Vários argumentos podem explicar essa situação e os mais importantes são aqueles que inspiraram a realização deste 1º Fórum Latino-Americano de Bioética em Transplante:

1. Os transplantes de órgãos consolidaram-se como procedimento terapêutico para uma grande quantidade de doenças consideradas terminais. Isso criou a necessidade de assegurar que os pacientes tenham acesso oportuno e justo à atenção médica e também aos tratamentos médicos com custo muito elevados.
2. Os órgãos para transplantes obtidos de pessoas falecidas ainda constituem um recurso escasso. Devido ao número crescente de pacientes que necessitam de um transplante, é absolutamente indispensável garantir que existam condições de equidade no acesso a esse recurso.
3. Transplantes com doadores vivos também não estão isentos de discussão, pois, em face da crescente demanda por órgãos para transplantes, há sempre a possibilidade dos centros transplantadores serem mais permissivos na aceitação de doadores e com isso comprometerem a segurança deles. Além disso, a pressão representada pela elevada demanda de órgãos pode favorecer práticas de comércio em transplantes.
4. Os países exigem sistemas legislativos que assegurem condições ideais para a doação e transplante de órgãos humanos.

A medicina dos transplantes é praticada com grande dignidade e profissionalismo em todo o mundo. Ela é uma ramificação da ciência médica contemporânea, sua contribuição científica tem sido vasta e generosa e milhares de seres humanos tem sido por ela beneficiados. Apesar disso, é necessário reconhecer que existem alguns pontos da prática de transplante que ainda merecem atenção cuidadosa.

Recentemente, a 63ª Assembléia Mundial de Saúde, por unanimidade, concordou com os Princípios da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre transplante de células, tecidos e órgãos, aprovando várias medidas para otimizar a segurança e eficácia dos transplantes. O documento da OMS “condena o tráfico de órgãos e turismo de transplantes e estimula os profissionais de saúde a notificarem essas práticas às autoridades competentes e, dessa forma, melhorar a segurança e eficiência na doação e transplante, promovendo as melhores práticas internacionais”.²³

No entanto, a desproporção existente em todo o mundo entre a demanda crescente e a oferta limitada de transplante de órgãos tem propiciado práticas indesejáveis, como o tráfico de seres humanos para serem usados como fontes de órgãos e turistas-pacientes de países ricos que viajam ao exterior para comprar órgãos de pessoas mais pobres, conforme apresentado e discutido no documento denominado Declaração de Istanbul.²⁴ Esse documento, que adotou como base os princípios da Declaração Universal dos Direitos Humanos,²⁵ ressaltou a necessidade imperiosa de uma colaboração internacional, visando obter consenso mundial com relação à otimização das práticas de doação e transplante. Sua elaboração foi fruto do trabalho de mais de 150 representantes de organizações médicas e científicas, funcionários de governo, cientistas sociais e eticistas de todo o mundo. Na Declaração de

Istambul foi enfatizado que “o legado dos transplantes deve ser a celebração da doação de saúde de uma pessoa para outra e não de indivíduos empobrecidos vítimas do tráfico de órgãos e do turismo de transplante”.²⁴ Deve-se acrescentar que o assunto em debate tem uma longa história e tradição e o seu principal objetivo é a proteção ao doador e à prática do transplante, realizada sempre nas melhores condições, com programas, pessoal e corpo docente devidamente instruídos e certificados.²⁶⁻³²

Os esforços para divulgar a Declaração de Istambul, desenvolvidos pelas autoridades sanitárias e outras organizações mundiais envolvidas com transplantes, têm sido meritórios e seu principal objetivo é ordenar e padronizar, em todo o mundo, as melhores práticas em matéria de doação e transplante de órgãos. Muitos países adotaram os princípios contidos na Declaração de Istambul e, após adoção de seus preceitos, observaram uma influência positiva nos programas de transplantes.

A América Latina e o Caribe constituem uma região multicultural de grande diversidade e contrastes, com pontos coincidentes com relação à prática do transplante, embora com um desenvolvimento desigual em educação e saúde. Entretanto, estudos dos últimos dez anos mostraram que em todos países da região, sem exceção, os transplantes estão crescendo de forma progressiva. Os resultados do Registro de Transplantes da América Latina, documento da Sociedade de Transplante da América Latina e Caribe (STALYC), mostram que em seis anos o número de órgãos obtidos de doadores falecidos aumentou 3,8 por milhão de população (pmp), com a perspectiva de, em 10 anos, alcançar a média de 20 pmp, com taxa de crescimento anual de 1-1,5 ppm.³³

A mesma tendência de crescimento foi observada nos transplantes de diferentes tipos de órgãos durante o mesmo período de análise (dez anos). Enquanto o crescimento anual do transplante renal aumentou de 7% para 15,7 pmp, os transplantes de fígado (3,4 pmp) e de coração aumentaram 11% e 5,8% respectivamente.³³

Essa potencialidade da região cria um cenário particularmente interessante, pois permite ao Fórum investigar os progressos obtidos e ainda possibilita o estudo dos pontos fracos do sistema, produtos da realidade socioeconômica e das políticas de saúde existentes em cada país. Esse fato também ressalta a necessidade da implantação de estratégias que garantam a transparência, acessibilidade e qualidade na atividade de transplantes na América Latina e no Caribe.

A idéia de realizar o 1º Fórum de Bioética em Transplante foi concebida pela STALYC e teve por objetivo fazer uma reflexão e analisar os problemas existentes na região. O Fórum buscava encontrar soluções para alguns casos, tentaria estabelecer um posicionamento consensual em outros e em algumas situações se limitaria apenas a sugerir propostas. Dessa forma, a comunidade de transplantes da América Latina (AL) não permaneceria alheia aos problemas existentes e estaria desempenhando um dever que jamais poderia ser abandonado.

O Fórum não se limitou a tratar exclusivamente dos aspectos relacionados com a bioética do transplante, que foram sua prioridade, mas buscou também avaliar as bases legais usadas nos países da

AL para estabelecer uma legislação de transplante e de alocação de órgãos provenientes de doadores falecidos, identificando suas virtudes e propondo soluções para suas deficiências, de modo a aplicar corretamente os princípios éticos fundamentais. Da mesma forma, tentou conhecer os métodos usados pelas diversas autoridades de saúde dos países para proporcionar uma cobertura médica universal e permanente, requerida pelos pacientes que recebem transplantes, incluindo a terapia imunossupressora e a qualidade dos medicamentos oferecidos, além do compromisso, no curto e longo prazo, de seguimento dos doadores vivos.

Com o propósito de produzir um documento suficientemente abrangente e útil, médicos envolvidos com a prática de transplantes e especialistas em bioética da América Latina e do Caribe foram convidados a participar do Fórum. O grupo teria que estudar em detalhes as práticas atualmente vigentes em nossos países, detectar deficiências e propor soluções que, no momento adequado, seriam discutidas por grupos de trabalho no decurso do I Fórum, realizado em Aguascalientes, México, de 2 a 4 de Setembro de 2010. Durante o evento, os coordenadores de cada uma das quatro mesas de trabalho e o grupo de participantes analisaram os pareceres e as propostas acordadas. Para conclusão das discussões, os participantes do Fórum reuniram-se em sessão plenária e os resultados e propostas para cada tema foram apresentados para discussão coletiva. Ao final, foi elaborado um esboço de documento, enviado posteriormente para todos os participantes para reavaliação e comentários finais, segundo os princípios de reflexão, critérios de análise e diretrizes de ação.

Por razões de logística e organização, quatro temas foram escolhidos para serem discutidos durante o I Fórum sobre Bioética de Transplantes:

- I. Doador vivo
- II. Turismo para Transplante e Comércio de órgãos
- III. O papel do governo na Alocação de órgãos, Legislação e Cobertura para Transplantes
- IV. Acesso e Qualidade da Imunossupressão

DOADOR VIVO

Embora a avaliação de um potencial doador deva ser circunscrita apenas aos aspectos biopsicológicos, é difícil não considerar todas as outras circunstâncias que poderiam influenciar na decisão final para doar.

No caso do doador de rim, nem o ato cirúrgico, nem a futura situação de uninefrectomizado estão isentas de riscos. Na verdade, algumas pessoas consideradas boas candidatas para a doação renal, de acordo com os critérios atuais, podem estar em situação limite para a doação em relação à idade, peso ou pressão arterial, e para essas pessoas haveria riscos em curto ou longo prazo. Situações semelhantes podem surgir em doadores vivos de outros órgãos como o fígado, por exemplo.

Portanto, considera-se responsabilidade de cada programa de transplante estabelecer um sistema que garanta uma avaliação criteriosa do doador, minimizando os riscos adicionais inerentes à operação. Idealmente, essa tarefa deve ser realizada por um grupo de

profissionais independentes e experientes em transplante para avaliar o doador em suas diversas fases: a pré-cirúrgica, a da cirurgia, a dos cuidados pós-operatórios imediatos e o acompanhamento em longo prazo para monitoramento da saúde do doador. Um comitê interdisciplinar de transplante também é indispensável para ajudar nessa decisão. O princípio de não prejudicar ou de não-maleficência (“do not harm”) deve ser assumido e sempre ser considerado acima dos outros princípios da bioética, visando proteger o doador de riscos adicionais, mesmo quando esse doador pretenda exercer sua autonomia e insistir na doação.

A. DEFINIÇÕES

1. Doador vivo de parente consanguíneo: doador geneticamente relacionado com o receptor do primeiro ao quarto grau de consangüinidade (pai, mãe, irmãos, avós, tios ou primos-irmãos).
2. Doador vivo não-aparentado:
 - A. doador emocionalmente relacionado ao receptor: são doadores que não têm parentesco ou relação genética mas que têm uma forte ligação emocional com o receptor, de uma forma perceptível e óbvia e que possa ser comprovada. Nessa categoria incluem-se cônjuges, concubinas, padrastos, madrastas e filhos adotivos.
 - B. doador não-relacionado: aqueles que não têm nenhum tipo de relação com o receptor e podem ser:
 - doador altruísta: a pessoa que se oferece para doar um órgão para qualquer outra pessoa enferma, mesmo sendo pessoa desconhecida, preocupada com o bem-estar dos outros e por razões puramente humanitárias.
 - doador pareado: quando um dos membros de uma dupla (par/casal) é utilizado como doador para outro indivíduo membro de outro par, de forma cruzada, em virtude da existência de incompatibilidade ABO, hipersensibilização, doença renal hereditária ou ausência de outro doador disponível entre os membros dos pares.
 - doador pago: inclui a pessoa que vende um de seus órgãos por meio “regulamentado” ou ilegal.

B. RECOMENDAÇÕES PARA ACEITAÇÃO DO DOADOR VIVO

Doador vivo aparentado por consangüinidade: o doador de primeiro, segundo, terceiro ou quarto graus é aceitável.

Doador pareado: são apenas aceitáveis entre pares com doadores vivos, relacionados por consangüinidade ou emocionalmente. Todos os pares devem ser avaliados por comissões hospitalares especializadas e devem obter autorização das autoridades judiciais e de saúde de seus países.

Doador vivo não relacionado, seja por consangüinidade ou emocionalmente, não é aceitável exceto os incluídos nas seguintes categorias:

Doador altruísta: poderá ser aceito quando não houver doação dirigida. Recomendamos que todos os casos sejam cuidadosamente avaliados por comissões de peritos, autorizados pelas comissões de ética e pelas autoridades de saúde e judiciais.

Emocionalmente relacionados: Inclui marido ou esposa, concubinas, padrastos e madrastas, filhos e filhas adotivos; são aceitáveis quando legalmente comprovados e após aprovação pelos comitês de ética e autoridades judiciais.

Doador pago: Esse tipo de doador não deve ser aceito em nenhuma circunstância.

PRINCÍPIOS BIOÉTICOS GERAIS RECOMENDADOS:

Os princípios fundamentais da bioética que devem ser contemplados são: dignidade e integridade, beneficência e não-maleficência, precaução e/ou vulnerabilidade, autonomia, responsabilidade e justiça distributiva local.

Bioética como ciência e arte está em contínua evolução. Consequentemente, novos princípios foram desenvolvidos para esclarecer os conflitos colocados pelo progresso das Ciências da Vida e outros previamente estabelecidos foram retomados. Se os primeiros princípios da beneficência, não-maleficência, autonomia e justiça foram desenvolvidos no contexto anglo-saxão, a globalização da bioética requer novas contribuições que têm sido feitas no campo do conhecimento humano.

Por **Dignidade Humana** entendemos que a pessoa vale por si só e não tem preço, não pode ser objeto de lucro. **Beneficência** significa agir no melhor interesse do doador e receptor. **Integridade e Não-Maleficência** são o direito do indivíduo preservar sua unidade funcional e a **Precaução e/ou Vulnerabilidade** é a ameaça para a fragilidade de uma totalidade em perigo biológico, psicológico e cultural.

Autonomia: a palavra é derivada do grego “autos” (Próprio) e “nomos” (Regra), autoridade ou lei. Ser autônomo significa assumir o direito de ter opiniões próprias, de escolher e tomar decisões baseadas em seus valores de crenças pessoais. Portanto, é fundamental respeitar os pontos de vista e os direitos das pessoas, desde que suas idéias e ações não impliquem em danos para os outros ou para si próprios.^{34,35}

O princípio da **Responsabilidade** é definido como a obrigação de todos aqueles que têm acesso à ciência e à tecnologia serem conscientes de suas próprias ações, agirem em conformidade e com respeito pela vida humana e para preservação da mesma.³⁶

Justiça Distributiva e Local: O termo justiça distributiva refere-se à fragmentação adequada dos bens e/ou dos encargos de uma sociedade para compensar as desigualdades em que vive a sociedade. Dessa forma, os recursos, os impostos e as oportunidades podem ser distribuídos de forma equitativa. O princípio da Justiça em Bioética inclui o acesso aos recursos e a promoção da saúde, com capacidade de responder às necessidades da comunidade e proteção do Estado. Para explicar a justiça distributiva nos serviços de saúde utilizamos os termos de mérito, equidade e participação no que se tem direito. Diz-se que a situação é justa quando a pessoa recebe

todos os benefícios que tem direito. A injustiça ocorre quando um indivíduo é privado da sua devida atenção por necessidade ou condição social.

A justiça distributiva visa ainda supervisionar os métodos utilizados na distribuição adequada das terapias substitutivas, tais como o transplante, e evitar discriminação.³⁷⁻³⁹

O documento de Aguascalientes assume uma estrutura hierárquica para os conceitos de **Solidariedade e Subsídios**.

Solidariedade: se todo ser humano tem o direito de encontrar o que precisa para seu crescimento e desenvolvimento, a solidariedade consiste em fazer nossas, as necessidades daqueles que não têm esses recursos, para que possam obter os meios de subsistência e os instrumentos para seu progresso pessoal. **Subsidiar:** Em uma realidade social com notáveis diferenças de oportunidades, esse princípio pretende estabelecer que, quem mais sabe, tem e pode, atenda aos necessitados. Isso não deve limitar a iniciativa ou a responsabilidade das pessoas ou dos grupos sociais que, ao contrário, devem valorizar, promover e aumentar esses subsídios. Além disso, é fundamental estabelecer uma responsabilidade conjunta com a equipe de tratamento e os pares de doador-receptor e seu ambiente social. Essa responsabilidade conjunta não isenta o Estado de sua responsabilidade. Assim, é imprescindível salientar o seguinte:

Consentimento Informado: No documento de Aguascalientes reiteramos a obrigatoriedade da utilização do **Termo de Consentimento Informado**, com todos os seus componentes, para salvaguardar a autonomia do doador e do paciente em todo o procedimento de transplante. Esses componentes são: **Voluntarismo:** deve garantir que as pessoas escolham livremente submeter-se a um processo, tratamento médico ou estudo clínico, sem que sua autorização tenha sido obtida por meio de persuasão, coerção ou manipulação. **O Direito à Informação:** deve ser de fácil entendimento e incluir o objetivo da análise médica, tratamento ou procedimento. Os benefícios e os riscos a curto, médio e longo prazo do procedimento ou tratamento médico devem ser claramente explicados às pessoas e, da mesma forma, as alternativas terapêuticas.

Compreensão: O nível de compreensão do paciente deve ser avaliado por pessoas diferentes, além do médico. Essas informações podem ser obtidas através do psicólogo, assistente social ou pessoal de enfermagem que entendem e conhecem em detalhes o procedimento que é oferecido ao paciente ou ao doador de órgãos. A informação deve ser dada ao paciente na sua própria língua ou dialeto da região. Um tradutor ou intérprete deve estar presente durante todo o tempo que o paciente estiver recebendo informações. Caso a autorização por escrito não seja na língua materna de quem assina concedendo sua autorização, o documento deve conter a assinatura do tradutor e de pelo menos dois funcionários da instituição. Ainda, deve ser atestado que o conteúdo do consentimento escrito é o mesmo que se encontra no documento traduzido. É necessário ter em conta o nível de escolaridade e o desenvolvimento social do doador para garantir que o mesmo conseguiu entender completamente o que foi explicado verbalmente e por escrito.

As Sociedades de cada país devem utilizar estratégias para que,

juntamente com seus legisladores, façam leis nacionais com base nas leis internacionais, com a finalidade de obter ou manter os bons resultados e de proteger os direitos dos receptores e doadores.

TURISMO PARA TRANSPLANTE E COMÉRCIO DE ÓRGÃOS

Associado ao sucesso dos transplantes de órgãos veio também uma facilitação na obtenção de doadores vivos não-aparentados e a utilização de órgãos de prisioneiros condenados à morte na China, provocando críticas de todo o mundo. Preocupada com a situação denunciada, a Sociedade de Transplante da América - Latina e Caribe considerou ser necessário manifestar-se sobre o turismo para transplantes e venda de órgãos.

As práticas não éticas em transplantes fomentam a desigualdade e a exploração das pessoas e são conhecidas.⁴⁰ Essas práticas antiéticas são baseadas em argumentos falsos, como o “benefício” e a “oportunidade” que uma pessoa pode obter para melhorar sua condição econômica. Da mesma forma, utilizam a “autonomia” para justificar o direito que as pessoas têm de vender os seus órgãos. No entanto, esse é apenas um disfarce para um “negócio ilícito”, onde não são as pessoas necessitadas de dinheiro que se beneficiam da venda de seus órgãos, mas sim os intermediários que enriquecem com esse tipo de venda. Está claramente definido que os pobres, por serem mais vulneráveis, submetem-se ao risco de participar desse tipo de procedimento. A situação de polarização na distribuição da riqueza nos países de nossa região, a elevada taxa de pobreza e o baixo nível de escolaridade exigem que a América Latina tome medidas necessárias para proteger sua população vulnerável dessa nova forma de exploração humana, que é o tráfico e o comércio de órgãos para transplantes.

Subscrevemos o documento de Aguascalientes com as seguintes definições provenientes da **Declaração de Istanbul**:²⁴

Tráfico de Órgãos é a obtenção, transporte, transferência, alojamento ou o acolhimento de pessoas vivas ou falecidas ou de seus órgãos por meio de ameaça ou uso da força, ou outras formas de coação, rapto, fraude, engano, abuso de poder ou pela vulnerabilidade, tanto por aquele que oferece como por quem recebe o órgão, incluindo pagamentos a terceiros ou benefícios para obter a transferência ou o controle sobre um doador em potencial, para fins de exploração através da remoção de órgãos para transplante. **Comércio de órgãos** é quando um órgão é tratado como um bem econômico que pode ser comprado, vendido ou usado como mercadoria. **Turismo para transplante** é o movimento de doadores de órgãos, receptores ou profissionais relacionados com o transplante que atravessam as fronteiras jurisdicionais para efeitos de realização de transplantes. Viagens para transplante tornam-se **Turismo para transplante** quando envolvem tráfico e/ou o comércio de órgãos ou de outros recursos, como profissionais ou centros de transplante que realizam transplantes em pacientes estrangeiros, comprometendo a capacidade do país de fornecer serviços de transplante adequados para a sua própria população.

O documento de Aguascalientes é enfaticamente contra qualquer idéia ou mecanismo que favoreça o comércio de órgãos e tecidos por parte de indivíduos ou dos Estados. Ele se opõe a qualquer mecanismo que disfarce o comércio de órgãos ou ao funcionamento

de qualquer tipo de organização que aceite órgãos como artigos comercializáveis, como por exemplo, o mercado regulamentado, a venda livre de órgãos, ou o pagamento para doadores de quantias superiores àquelas decorrentes das despesas com estudos de avaliação, procedimento cirúrgico, acompanhamento e complicações após o ato de doar um órgão.

O PAPEL DO ESTADO NA LEGISLAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E COBERTURA PARA TRANSPLANTE

Presumindo-se que nossos Estados são responsáveis pelo bem-estar dos cidadãos e devem promover o bem estar comum, vale ressaltar o papel do governo no financiamento, manutenção, fornecimento, controle e vigilância das atividades relacionadas com o transplante de órgãos, tecidos e células de origem humana.

A crescente demanda por doação de material biológico de origem humana para atender a situação de milhares dos nossos cidadãos exige de nossos países o desenvolvimento ordenado dos sistemas de doação e transplante e de políticas específicas enquadradas em um contexto ético e legal, contemplando o bem comum e o acesso universal.

Em cada um dos nossos países, em maior ou menor grau, existe um forte e crescente desequilíbrio entre oferta e demanda de transplantes de órgãos, uma fragmentação da atenção e um acesso parcial ou restrito ao transplante como uma alternativa terapêutica para grandes setores da população da América Latina e do Caribe.

Embora em muitos de nossos países ainda exista uma ampla margem para crescimento na taxa de doadores falecidos, outras alternativas usadas internacionalmente estão sendo analisadas e, se julgadas apropriadas, necessitarão de um rigoroso controle ético-legal e de cidadania.

Perante essa situação, a única atitude aceitável é a do compromisso dos diferentes segmentos de nossa sociedade, especialmente daqueles que têm grandes responsabilidades políticas, ético-legais, sanitárias, técnicas e econômicas. Nesse novo contexto, um papel muito especial corresponde à sociedade civil, com uma atitude mais ativa e organizada na defesa dos seus direitos.

A decisão política de incrementar essa política com objetivos claros, garantindo o direito ao transplante, aumento do número e melhoria nos resultados de transplantes e redução das listas de espera, deverá ser realizada com a elaboração de programas de doação e transplante, visando estabelecer com equidade, cobertura e atenção integradas. É necessário deixar claro que a correta aplicação dessas medidas exige que os Estados garantam a cobertura universal dos serviços de saúde a todos os cidadãos que necessitem de transplante. Essas medidas devem considerar as particularidades organizacionais de cada Estado, sempre obedecendo às diretrizes éticas.

Nos países onde não há nenhuma doação e atividade de transplante em vigor, as autoridades devem maximizar esforços para desenvolver sistemas que atendam às necessidades de sua população visando a auto-suficiência.

Em todos os casos, a população deve encontrar disponíveis todas as informações sobre o acesso aos programas de transplante vigentes, aos resultados de sobrevida dos pacientes e enxertos dos centros que realizam transplantes, disponibilidade, cobertura níveis e critérios de

alocação. O acesso à informação por parte dos vários intervenientes, incluindo os pacientes, permite a garantia de transparência na alocação e obriga a apresentação dos seus resultados.

ACESSO E QUALIDADE DOS IMUNOSSUPRESSORES

O objetivo é garantir a saúde dos pacientes com o uso de medicamentos de qualidade e eficácia comprovados, por meio de um processo definido e aprovado por uma instituição científico-acadêmica;⁴¹ isso não implica na aprovação ou desaprovação do uso de medicamentos genéricos, mas requer o cumprimento das condições mencionadas.

A cobertura para os transplantes deve incluir a implementação de estratégias de saúde que garantam o acesso, qualidade, equidade, transparência e eficácia na atenção ao paciente; permitir o rápido registro na lista de espera, permanecer na lista de espera por períodos breves e oferecer a possibilidade do paciente receber um transplante com perspectiva de reinserção plena na sociedade.

A atividade de transplante implica em um compromisso ético do profissional, não só com o paciente, mas com a comunidade, com o seu espírito de solidariedade que torna possível a doação de um órgão comum e escasso, e também envolve a responsabilidade com o paciente que permanece na lista de espera.

O Estado deve olhar para a manutenção do vínculo médico-paciente no âmbito ético, que pressupõe o respeito pela dignidade e autonomia do indivíduo. Qualquer alteração ou disposição que altere o equilíbrio ameaça o bem-estar psicofísico do paciente.

A problemática sobre a incorporação de medicamentos imunossupressores genéricos no mercado é de grande pertinência. Esse é um debate universal e até agora não há informação bibliográfica suficiente sobre a segurança terapêutica dos imunossupressores genéricos e muito menos sobre os resultados do intercâmbio entre eles.

A fiscalização da qualidade do medicamento imunossupressor que o paciente recebe é obrigação ética do médico de transplante. Portanto, deve-se garantir o respeito pela prescrição feita e também devem ser dadas ao paciente todas as informações para ele poder exercer sua autonomia e tomar uma decisão livre. Qualquer mudança no tratamento imunossupressor deve ser autorizada pelo paciente, por meio da assinatura do consentimento informado, legalmente previsto. Da mesma forma, deve haver um acordo sobre quem terá a responsabilidade legal pelas conseqüências devido à mudança na medicação.

Os imunossupressores formam uma categoria especial de medicamentos e apresentam características especiais que os tornam diferentes de outros grupos terapêuticos;⁴² são medicamentos com alto risco para a saúde, pois apresentam uma janela terapêutica reduzida e têm alto nível de variabilidade inter-populacional e intra-individual. Assim, erros na dosagem, mesmo quando pequenos podem resultar em: 1) falta de eficácia com perda do transplante, 2) imunossupressão excessiva acompanhada por infecções, ou 3) efeitos indesejáveis graves devido à toxicidade peculiar do medicamento. Isso resulta na grande variação da biodisponibilidade dos medicamentos imunossupressores em pacientes transplantados, significativamente maior do que em voluntários saudáveis.

Consequentemente, os resultados de estudos sobre a bioequivalência farmacocinética realizados em voluntários saudáveis não podem ser extrapolados diretamente para a população, altamente heterogênea, dos pacientes transplantados. Portanto, é necessária a realização de estudos clínicos sobre a eficácia e segurança dos imunossupressores genéricos que poderão fornecer provas de equivalência, ou pelo menos de não-inferioridade, com relação aos imunossupressores com patentes certificadas.⁴³

Consideramos que há necessidade das autoridades de saúde, por meio das entidades dedicadas à regulamentação de medicamentos, submeterem os medicamentos imunossupressores genéricos para estudos de monitoração das concentrações terapêutica no soro, plasma ou no sangue de pacientes transplantados, a fim de avaliarem a variabilidade intra- e inter-individual das diferentes formulações disponíveis. Além disso, estudos de farmacovigilância intensiva deverão ser iniciados visando reconhecer as variáveis que possam interferir na biodisponibilidade dos novos fármacos.⁴³

Também é necessário implantar e ajustar um sistema para registrar informações e torná-lo disponível para que todos os médicos possam fornecer dados sobre os efeitos adversos, e que isso seja facilmente encontrado em páginas da web de sociedades científicas, em conjunto com as autoridades reguladoras, para facilitar o cumprimento da farmacovigilância. Recomenda-se às sociedades científicas de cada país gerar um fluxo de informações sobre farmacovigilância para ser distribuído nos hospitais de transplante e nas unidades de saúde onde é feito o acompanhamento de pacientes com baixo risco imunológico.

O intercâmbio entre imunossupressores inovadores e imunossupressores genéricos não é recomendável se todo o processo de verificação do efeito clínico do genérico não tiver sido realizado. Pacientes pediátricos, adultos idosos e pacientes de alto risco imunológico representam grupos vulneráveis e não devem ser incluídos em qualquer protocolo de intercâmbio de drogas.⁴³

O argumento de aquisição de imunossupressores genéricos a preços mais baixos não é válido no âmbito dos princípios da bioética que devem ser cumpridos na atenção do paciente, tais como beneficência e não-maleficência. Além disso, deve ser levado em consideração que a Farmacoeconomia não inclui apenas os custos de aquisição, mas também os custos associados com a falta de eficácia e segurança de um medicamento. Se o uso de genéricos resultar em maior taxa de rejeição do transplante, a economia gerada pelo baixo preço do medicamento será superada pelos custos associados a uma falha terapêutica. Portanto, o uso de um imunossupressor genérico de má qualidade poderá gerar despesas adicionais. Em contraste, um imunossupressor genérico que apresenta eficácia e segurança, comparável com a do tipo inovador, mas com um custo menor, pode gerar uma economia significativa. Esse é o tipo de medicamento imunossupressor genérico que deve ser estimulado pelas autoridades regulatórias.⁴³

Finalmente, consideramos que é uma oportunidade para que as autoridades de saúde definam políticas que permitam garantir a cobertura universal do tratamento imunossupressor e que, em conjunto com as entidades reguladoras, autorizem a comercialização dos novos medicamentos genéricos, quando esses medicamentos tenham assegurado um padrão de qualidade.⁴⁴⁻⁴⁶

RECOMENDAÇÕES EM NÍVEL DE PAÍSES E DE PROGRAMAS.

São condições para o desenvolvimento de um sistema saudável de doação e transplante de cada país da região:

1. Contar com uma legislação específica com base em considerações bioéticas que contemple a regulamentação da doação, alocação de transplante e de seguimento.
2. Garantir o acesso universal aos serviços de saúde, incluindo o acesso ao transplante, em todos os países da região.
3. Estabelecer uma organização estatal nacional encarregada pela doação, procura, alocação e distribuição dos órgãos, e também da promoção e execução das políticas de transplantes em nível nacional.
4. Fomentar programas de doadores falecidos e utilização máxima dos recursos de cada país, a cooperação internacional, incluindo a troca de recursos médicos-clínicos, educacionais, científicos e bioéticos, além de investigação científica em imunologia, doação e transplante.
5. Dispor de uma lista nacional de espera para cada órgão ou tecido, e sistemas de alocação com critérios definidos que promovam a ordem, segurança, transparência, credibilidade e rastreabilidade no sistema.
6. Promover o estabelecimento de controles necessários nas instituições de saúde para a proteção da população vulnerável.
7. Fazer vigorar os princípios de Justiça Distributiva, Utilidade, Igualdade e Comunidade.
8. Criar/implementar sistemas de monitoração e fiscalização dos sistemas de alocação.
9. Promover a obrigatoriedade de relatórios ao sistema nacional de doação e transplante de cada país e aos correspondentes ministérios da saúde pública, com relação à realização de transplantes com doadores vivos, assim como informações que permitam o rastreamento e acompanhamento desses transplantes.
10. Criar comissões de avaliação para doadores não-aparentados nos hospitais que realizam transplantes.
11. Criar registros nacionais de doação e transplante, que permitam análise adequada dos resultados em curto e longo prazo.
12. Estabelecer critérios para certificação de hospitais onde os procedimentos de transplante são realizados.
13. Registrar e autorizar os programas de transplantes.
14. Estabelecer critérios e protocolos nacionais para a seleção de doadores falecidos.
15. Definir os critérios para certificação do pessoal dedicado a atividades de procura e transplantes.
16. Preparar equipes clínicas de transplante de diversos órgãos, competentes e qualificados, com programas de transplantes que contemplem o pré-transplante, o implante, e as atividades pós-transplante.
17. Treinar o pessoal para as atividades de procura e doação.
18. Estabelecer mecanismos para dar apoio e incentivo aos

programas de doador falecido e de procura de órgãos em todos países da Região.

19. Empresas que iniciam a tramitação junto aos ministérios da saúde para aprovação das formulações genéricas de drogas imunossupressoras deverão:
 - a. Apresentar as referências sobre a origem da droga e seu uso em outros países.
 - b. Submeter a droga genérica a estudos clínicos de transplante para garantir a segurança e a eficácia terapêutica, com supervisão de terceiros autorizados. Esses estudos devem ser delineados com adequada análise estatística.
 - c. O fornecimento do medicamento deve ser garantido por um período mínimo de um ano, a fim de evitar o risco de interrupções e intercambialidade dos medicamentos. É comum que o produtor de medicamentos genéricos tenha problemas de produção e / ou de distribuição que limitem o fornecimento adequado dos medicamentos.
20. Difundir o Documento de Aguascalientes em todos os fóruns de transplantes e congressos que se realizarem na América Latina e no Caribe.
21. Enviar este documento a todas as instituições estatais que participam da gestão da saúde na região.

CONCLUSÕES

Este documento contém o resultado das sessões de trabalho e mesas de discussão do Primeiro Fórum Latino-Americano de Bioética em Transplante. Sua publicação cumpre o objetivo de transmitir seu conteúdo para todos os profissionais de saúde que, dia a dia, envidam seus melhores esforços para atendimento de pacientes que necessitam de um transplante, a todas as sociedades médicas envolvidas em atividades de transplante e às autoridades de saúde de todos os países que formam a América Latina e Caribe.

O documento de Aguascalientes não pretende adotar um caráter dogmático, que censure o exercício dos transplantes; tampouco procurar assumir uma atitude maniqueísta para definir o que é ou não correto.

O documento de Aguascalientes reafirma a sua identidade com os mais altos valores que definem a prática da Medicina; reafirma seu compromisso com a Dignidade, o Respeito pela Vida e de nunca deixar de exercer seu dever de ajudar aqueles que sofrem.

Embora o documento de Aguascalientes admita que cada país e cada centro de transplante têm a prerrogativa de definir suas próprias práticas, ele tem a pretensão de servir como instrumento de expressão em nome dos grupos com atividades de transplantes na América Latina e no Caribe, e seu objetivo é influenciar a realização de transplantes em um ambiente de justiça e equidade.

Possivelmente o maior desafio e, conseqüentemente, a tarefa da qual todos os grupos envolvidos em transplantes terão nos próximos anos, será a implantação e manutenção das medidas necessárias sugeridas neste Documento, com objetivo de otimizar, dentro dos princípios éticos mais rígidos, os resultados em matéria de doação e transplantes que podem ser obtidos a partir do esforço conjunto dos países da região.

ABSTRACT

The questionings of a bioethical order, related to organ transplants, posed in the second half of the twentieth century, have motivated intense debates and have constituted an authentic challenge for the scientific, legal, moral and religious ambits during all these years. The question would then be asked as to why – half a century later – the debate regarding the bioethics of transplants is still open? The first Forum on Transplant Bioethics was conceived in the core of the Latin American and Caribbean Transplant Society. The Forum originated due to the necessity of creating a space that would permit the analysis of the existing problems in the region. The necessity for reflection was detected, solutions had to be looked for in some cases; in others, we would look to establishing a consensual positioning; in other aspects we would limit ourselves to proposing solutions. The transplant community of Latin America could not remain detached from such a series of problems; they considered it a duty never to be given up. The Document of Aguascalientes reaffirms its identity with the highest values defining the practice of medicine; it reaffirms its commitment with dignity, its respect for life and the never-to-be given up duty of helping those who suffer. Although the Document of Aguascalientes admits that each country and each transplant center have the prerogative of defining their own practices, it does pretend to serve as an instrument of expression on behalf of the groups with transplanting activity in Latin America and the Caribbean, and its aim is to influence the realization of the transplant activities in an atmosphere of justice and equity.

Keywords: Ethics; Transplants; Bioethics.

REFERÊNCIAS

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantations of human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160:277-82.
- René Küss, Pierre Bourget. An illustrated history of organ transplantation. Special Commemorative Edition by Laboratoires Sandoz; 1992, p. 18-77.
- Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;41:1271-4.
- Veatch RM. *Transplantation Ethics*. Washington, D.C.: Georgetown University Press; p. 46.
- Ramón Lucas Lucas. *Antropología y Problemas Bioéticos*. Capítulo VI. En: Muerte encefálica y muerte humana. Madrid: Estudios y Ensayos; 2001, p. 111.
- Ramón Lucas Lucas. *Antropología y Problemas Bioéticos*. Capítulo II. El valor del cuerpo humano. Madrid: Estudios y Ensayos; 2001, p. 15.
- Ruy Pérez-Tamayo. *Ética Médica Laica*. Fondo de Cultura Económica; El Colegio Nacional México 2002;17-63:250-74.
- Pius XII. To the delegates of the Italian Association of Cornea Donors and the Italian Union for the Blind (May 14, 1956). In: *Acta Apostolicae Sedis*. Vatican City 1956; 48:462-5.
- John Paul II. To the participants at the First International Congress on the Transplant of Organs (June 20, 1991). In: *Teachings of Jean Paul II*. Vatican City 1991; XIV/1: 1710-12.
- Pontifical Council for Pastoral Assistance to Health Care Workers. Charter for Health Care Workers. Vatican City 1995;ns 83-91.
- John Paul II. Encyclical letter "Evangelium Vitae". Vatican City 1995;ns. 15-86.
- Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. *Revue Neurologique* 1959;101:3-15.
- Harvard Medical School. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968;205:337-40.
- Diagnosis of brain death: statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *Brit Med J* 1976;2:1187-8.
- Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's commission for the study of ethical problems in medicine and biochemical and behavioral research. *JAMA* 1981; 246:2184-6.
- Uniform determination of death Act, 12 uniform laws annotated 589 (West 1993 and West suppl 1997).
- The quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology: Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). *Neurology* 1995;45:1012-4.
- Widjicks, EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. *Neurology* 2010;74:1911-8.
- Namihira E. Shinto concept concerning the dead human body. *Transplant Proc* 1990;22:940-1.
- Sugunasiri SHJ. The Buddhist view concerning the dead body. *Transplant Proc* 1990;22:947-9.
- Bulka RP. Jewish perspective on organ transplantation. *Transplant Proc*. 1990;22:945-6.
- Al Bar MA. Islamic view on organ transplantation. In *Proceedings of the 2nd International Conference of Middle East Society of Organ Transplantation*. Kuwait, 11-15 March 1990.
- SIXTY-THIRD WORLD HEALTH ASSEMBLY. WHA63.22. MAY 2010. apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63
- Declaración de Estambul. Cumbre Internacional sobre turismo de trasplante y tráfico de órganos convocada por la Sociedad de Trasplantes y la Sociedad Internacional de Nefrología en Estambul, Turquía del 30 de abril al 2 mayo de 2008. http://www.slanh.org/img/inicio/Declaracion_Estambul.pdf
- Declaración Universal de los Derechos Humanos, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 10 de diciembre de 1948, <http://www.un.org/Overview/rights.html>
- Barr, M. L., Belghity J, Villamil F. G. et al: A report of the Vancouver Forum of the Care of the Live Organ Donor: Lung, Liver, Pancreas and Intestines - Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 81:1373-87 2006
- A report of the Amsterdam Forum on the care of the Live Kidney Donor: data and medical guidelines, *Transplantation* 79(2S): S53-S66, 2005
- The Ethics Committee of the Transplantation Society: The consensus of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor, *Transplantation* 78: 491-492, 2004
- Constitución de la Sociedad de Trasplante de América Latina y el Caribe, según aprobada, Canela, Brasil 1999
- Pan-American Society of Dialysis and Transplantation: Document of Transplant Ethics, Bulletin South Eastern Organ Procurement Foundation, Feb/Mar 1989.
- Santiago-Delpin, E. A, Guidelines to Assist Authorities in Each Country with Regards to Transplantation, *Transplantation Society Bulletin*, 6:9-11, 1997
- Dossetor JB, Monaco AP, Stiller CR, Guest Editors, First International Congress on Ethics, Justice, and Commerce in Transplantation: A Global View, *Transplantation Proceedings*, 12(3):891-1056, June 1990.

33. Sociedad de Trasplantes América Latina y del Caribe. Registro Lationamericano. www.stalyc.net/
34. Kemp, P. La mundialización de la ética, Fontamara: México 2007.
35. Beauchamp, T. y Childress, J. (1999) Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Editorial Masson S.A., pp.113,114.
36. Jonas, Hans.(1995) El principio de responsabilidad: ensayo de una ética para la civilización tecnológica. Editorial Herder. México D.F.
37. Cantú, G., Medeiros, M. y col. "En hospitales de México: criterios de asignación de riñón de pacientes fallecidos" *Persona y Bioética*, 2009;13(32):20-33
38. Cantú, G., Orta Sibú, N., y col. "Patrones de suficiencia y prioridad de la justicia distributiva en atención de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal en América Latina y el Caribe" *Arch.Latin.Nefr.Ped.* 2010; 10 (1): 1-9
39. Cantu G. "Justicia Distributiva y trasplante renal" México 2009, en prensa
40. Firmenich B, Fontana R, Barone ME, Fernández M, Maglio I, Tanús E, Tanús R, Exeni R. Turismo de trasplantes: Una mirada desde la bioética. *Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* 2008;8(3):205
41. RAWLS, J. "Teoría de la Justicia" segunda edición, 1995. Homedes N. ¿Se puede hablar de políticas de genéricos en América Latina? *Revista de salud pública y nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León* 2004;5(1)
42. Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la donación y trasplante de órganos y tejidos-2000- Sección C Valores inc. 7 y Sección H Justicia en el acceso a los órganos y tejidos.
43. Homedes N. ¿Se puede hablar de políticas de genéricos en América Latina? *Revista de salud pública y nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León* 2004;5(1)
44. Magos-Guerrero GA, Lorenzana-Jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. *Rev Fac Med UNAM* 2009;52(6):260-4
45. Alloway RR, Isaaqes R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, Bunnapradist S, Leichtman AB, Bennett MW, Tejani A, Takemoto SK. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *American Journal of Transplantation* 2003;3(10):1211-5
46. Homedes N, Ugalde A. Multisource drug policies in Latin America. *Bulletin of WHO* 2005;83:64-70
47. Homedes N, López-Linares R, Ugalde A. Health, Nutrition and Population (HNP) Discussion Paper. Generic Drug Policies in Latin America. HNP, The World Bank, March 2005
48. Documento de Consenso en la Utilización de Nuevas Formas Farmacéuticas en Drogas Inmunosupresoras en Pacientes Trasplantados. Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Sociedad Argentina de Trasplante. 30 de junio de 2010

IDENTIFICAÇÃO DE INDICADORES DE QUALIDADE PARA UM SERVIÇO DE TRANSPLANTE RENAL

Identification of quality indicators to monitoring of a renal transplant service

Patrícia Treviso¹, Flávio Henrique Brandão², David Saitovitch³.

RESUMO

Objetivo: Identificar os principais indicadores de qualidade para um Serviço de Transplante Renal, na opinião de profissionais e pacientes. **Método:** Estudo exploratório, descritivo, análise quantitativa, coleta de dados através de questionário estruturado com perguntas abertas e fechadas. Amostra (n=133) composta por profissionais assistenciais, administrativos e pacientes. **Resultados:** Não houve diferença significativa quanto à importância dos indicadores apresentados, na opinião dos profissionais. A diferença estatística foi observada em: necessidade de mais indicadores, na opinião dos profissionais assistenciais (p=0,046) e na opinião dos profissionais administrativos (p=0,011). Os pacientes enfatizaram a necessidade de indicadores relacionados à humanização do cuidado. **Conclusão:** Os indicadores institucionais atuais a nível hospitalar são insuficientes e não contemplam a realidade atual de um programa de transplante. Este trabalho possibilitou a identificação de uma lista consistente de 23 indicadores específicos, que podem ser utilizados pelos Serviços de Transplante Renal.

Descritores: Indicadores; Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde; Transplante Renal; Garantia da Qualidade dos Cuidados de Saúde, Controle de Qualidade

INTRODUÇÃO

A busca constante pela qualidade na prestação de serviços tornou-se pré-requisito para a sobrevivência e competitividade das instituições.^{1,2} Nesse contexto, a adoção de um sistema de gestão da qualidade de serviços de saúde é uma decisão estratégica além de uma necessidade social e técnica, entendendo que a melhoria da qualidade leva diretamente à maior eficiência e redução de custos.²⁻⁷

A definição de qualidade segundo a literatura⁸ é que a qualidade aumenta o grau de chance dos serviços de saúde atingirem os desfechos desejados. Portanto, as chances das instituições de saúde manterem-se no mercado estão ligadas diretamente aos processos de melhoria contínua da qualidade e é baseado nessa hipótese que este trabalho se desenvolve, acreditando que os serviços de transplante renal podem dispor de ferramentas para se tornar ainda mais qualificados, sendo uma dessas ferramentas os indicadores de qualidade.

Indicador de qualidade é uma ferramenta desenvolvida para facilitar a quantificação e avaliação das informações,⁹ sendo utilizada para medir a qualidade em um aspecto concreto da atenção à saúde, podendo auxiliar no monitoramento de processos e seus resultados, bem como fornecer informações críticas sobre a eficácia destes.^{7,10}

O estudo proposto, que consideramos a primeira abordagem dessa temática ainda não estudada em profundidade na área de transplantes, objetiva identificar os principais indicadores de qualidade para um Serviço de Transplante Renal na opinião de profissionais e pacientes, podendo ser útil como instrumento para uma gestão baseada na melhoria da qualidade.

Instituições:

¹ Programa de Pós Graduação de Medicina e Ciências da Saúde – Nefrologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/RS

² Departamento de Administração, Instituto Brasileiro de Gestão em Negócios, Porto Alegre/RS

³ Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre/RS

Correspondência:

Patrícia Treviso

Rua Dr Tauphick Saadi, 33/601 - Porto Alegre / RS - Cep 90470-040

Fone: (51) 9644-1456

E-mail: ptreviso@ibest.com.br

Recebido em: 16.11.2009

Aceito em: 13.07.2010

MÉTODOS

Estudo contemporâneo transversal com análise quantitativa, realizado no Hospital São Lucas da PUCRS. A coleta de dados deu-se através de questionário estruturado com perguntas abertas e fechadas, diferenciado para profissionais e pacientes e efetuado no mês de dezembro de 2007. Amostragem aleatória, descrita na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização da amostra (n=133)

Variável	Amostra: n (%)	Universo (n)
Categorias profissionais		
Líderes administrativos	10 (71,0)	14
Auxiliares administrativos	6 (100,0)	6
Médicos	13 (100,0)	13
Enfermeiras	23 (72,0)	32
Técnicos de enfermagem	20 (12,0)	169
Pacientes pré-transplantados	21 (7,0)	297
Pacientes pós-transplantados	40 (12,7)	315
Total	133 (15,7)	846

Nota: Os dados são apresentados como frequência ou percentual.

Todos os profissionais atuantes na área assistencial ou administrativa do Serviço de Transplante Renal do HSL-PUCRS foram convidados a participar do estudo no período da coleta, bem como os pacientes que estavam internados ou realizaram consulta no ambulatório naquele período, tendo sido incluídos os que atenderam os aspectos éticos.

Após revisão da literatura, conversas com expertises na área de qualidade, diretores e/ou responsáveis pela gestão da qualidade de diferentes empresas, da área da saúde e outras, observamos que existem diferentes maneiras de se construir uma grade de indicadores para um serviço específico. No presente trabalho, resolvemos questionar os envolvidos com transplante renal: profissionais e pacientes. Com base nos indicadores do SIPAGEH (Sistema de Indicadores Padronizados para a Gestão Hospitalar) e em indicadores institucionais da PUCRS, organizou-se uma lista de indicadores gerais (assistenciais e administrativos) que se aplicariam ao serviço, lista essa que foi submetida à avaliação dos sujeitos através do questionário. Os indicadores foram pontuados de 1 a 5, conforme escala de Lickert. Para tabulação dos dados, essa pontuação foi dividida em dois grupos: não importantes (respostas 1 a 3) e importantes (respostas 4 e 5). Considerou-se também a sugestão de outros indicadores necessários para tal serviço, através de perguntas abertas.

Características de inclusão: maiores de 18 anos; alfabetizados,

pacientes em lista de espera ou que já realizaram transplante renal (doador falecido); profissionais atuantes no processo de transplante renal.

O início do estudo ocorreu após avaliação e emissão do Parecer Consubstanciado de Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS. Foram incluídos no estudo somente os indivíduos que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$. Para esses cálculos, usou-se o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, versão 15 para Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 133 (100%) sujeitos, sendo que destes, 72 (54,14%) eram profissionais assistenciais e administrativos, e 61 (45,86%) eram pacientes pré- e pós-transplante. Em relação às características demográficas dos participantes do estudo, 83 (62,4%) eram do sexo feminino e com idade média de $40,3 \pm 13,1$. Com relação à população de nível superior, 44,6% estavam distribuídas entre os profissionais administrativos e assistenciais e 1,6% entre os pacientes. Em relação ao tempo de atuação em transplante, 25% dos profissionais atuavam há mais de 10 anos nessa área. Entre os pacientes, 65% eram transplantados, dos quais 80% correspondiam a pacientes ambulatoriais.

Os indicadores assistenciais analisados pelos profissionais assistenciais foram: Índice de infecção hospitalar, taxa de mortalidade, tempo de permanência (Unidade de Internação/Unidade de Tratamento Intensivo), complicações cirúrgicas, complicações pós-transplante, intercorrências assistenciais, índice de reinternações, satisfação cliente interno, satisfação cliente externo.

Através da análise dos dados, observou-se que tanto para os técnicos, como para os enfermeiros e médicos, os indicadores assistenciais tiveram pesos relativamente similares. O indicador “complicações cirúrgicas” obteve maior pontuação, tendo apenas um indivíduo considerado não importante e o indicador “satisfação do cliente interno” foi o indicador com menor pontuação, tendo sido considerado não-importante por sete profissionais, não obstante todos indicadores foram considerados importantes numa taxa superior a 80%, tendo na maioria das vezes taxa de 90% ou maior.

Os indicadores analisados pelos profissionais administrativos foram: Índice de acidentes de trabalho, horas de treinamento, tempo de permanência (Unidade de Internação e Unidade de Tratamento Intensivo), taxa de ocupação, receita, custo, absenteísmo, satisfação cliente interno, satisfação cliente externo.

Os dados foram comparados entre os profissionais administrativos (auxiliar e líder administrativo). Não houve diferença estatística entre as categorias profissionais pesquisadas. O indicador “satisfação do cliente interno” foi considerado importante numa taxa de 100% pelas duas categorias profissionais; o indicador “índice de acidentes de trabalho” foi o único considerado não importante ou indiferente pela maioria dos sujeitos. Todos os outros indicadores foram considerados importantes, numa taxa igual ou superior a 60%, tendo na maioria das vezes taxa de importância de 100%.

Houve diferença estatística observada em relação à necessidade de mais indicadores na opinião dos profissionais assistenciais ($p=0,046$) e na opinião dos profissionais administrativos ($p=0,011$). Pacientes enfatizaram a necessidade de indicadores relacionados à humanização do cuidado.

Através das perguntas abertas obteve-se 227 citações, resultando numa lista de 50 novos indicadores sugeridos pelos profissionais e pacientes; destes, 27 são indicadores institucionais e apenas 23 são específicos para um Serviço de Transplante Renal, os quais estão destacados na Tabela 2.

Tabela 2 – Listagem dos indicadores específicos sugeridos pelos profissionais assistenciais, administrativos e pacientes.

Nº	Indicadores Sugeridos
1	Tempo em lista de espera
2	Número de doadores
3	Divulgação e Marketing focado na doação
4	Sobrevida do enxerto
5	Índice de retorno à diálise
6	Índice de rejeição do órgão
7	Índice de mortalidade do paciente pós-transplante
8	Índice de complicações pós-transplante
9	Sobrevida do receptor
10	Índice de falência do órgão
11	Número de transplantes realizados
12	Tempo de diálise pré-transplante e tipo de diálise
13	Uso de hemoderivados no processo de transplante
14	Reinternação pós-transplante
15	Número de pacientes em lista de espera
16	Perda primária do enxerto
17	Motivo falta de doadores
18	Função do enxerto nos 6 e 12 meses
19	Tempo de isquemia fria do órgão
20	Mortalidade em lista de espera
21	Retorno à atividade profissional pós-transplante
22	Número de atendimentos ambulatoriais pós-transplante
23	Tipo de terapia / tratamento pré-transplante

Os indicadores relacionados à assistência somaram o maior número de citações, ressaltando-se o indicador institucional relacionado à agilidade, capacitação e humanização do cuidado.

DISCUSSÃO

Tradicionalmente, os hospitais utilizam indicadores gerais ou institucionais, os quais possibilitam avaliar a instituição na sua totalidade, porém não considerando a especificidade dos serviços. No entanto, a especificidade e a complexidade dos serviços de saúde exigem indicadores específicos.¹⁰

Os indicadores administrativos, como por exemplo: horas de treinamento, absenteísmo e custo tiveram uma taxa de importância que oscilou entre 33,3 e 100%, sendo que os auxiliares pontuaram alguns indicadores como não importantes, e mesmo assim, não consideraram necessário incluir novos; já os líderes consideraram todos indicadores importantes e mesmo assim acharam importante incluir outros.

Na lista de indicadores sugeridos, os profissionais administrativos citaram itens relativos à assistência e não só às questões administrativas, o mesmo acontecendo com os profissionais assistenciais, demonstrando a ampla visão que estes profissionais têm dos processos desenvolvidos dentro da instituição, observando além do foco de sua atuação, avaliando o todo: a estrutura, os processos e os resultados.¹¹

A lista de indicadores sugeridos corresponde a 227 citações, onde a maioria deles é assistencial, isto é, que se reportam a aspectos da assistência no macro processo do transplante renal, salientando-se a assistência multidisciplinar, agilidade e humanismo, demonstrando prioridade da assistência sobre as questões administrativas.

O número de indicadores obtidos neste estudo é grande, o que implica em dificuldade de colocar todos em uso; a literatura menciona que não há necessidade de muitos indicadores, mas sim de utilizar os que são mais adequados a cada instituição. Os resultados deste estudo permitem oferecer um leque de indicadores específicos, dos quais diferentes serviços de transplante renal poderão fazer uso selecionando os indicadores mais adequados para a realidade da instituição em que atuam.

Não há um número exato de indicadores necessários para o controle da qualidade de um serviço, porém, é importante que exista um grupo onde a coleta de dados e a análise possam ser viáveis,^{12,13} e que esses dados possam ser úteis para tal serviço. Com base nisso, acredita-se que os Serviços de Transplante Renal possam eleger e usufruir dos indicadores elencados neste estudo, contribuindo assim para a melhoria de seus processos.

CONCLUSÕES

O presente estudo identificou os principais indicadores de qualidade para um Serviço de Transplante Renal com base na opinião de pacientes e profissionais, resultando numa lista de 50 indicadores, sendo 23 específicos para esse tipo de serviço.

Os profissionais assistenciais consideraram importantes todos os indicadores avaliados. Os profissionais administrativos demonstraram divergência de opiniões, contudo, consideraram a maioria dos indicadores administrativos importante.

Os indicadores institucionais atuais a nível hospitalar são insuficientes e não contemplam a realidade atual de um programa de transplante renal. Acreditamos que os indicadores específicos sugeridos neste estudo por profissionais e pacientes possam ser úteis no gerenciamento de qualidade para Serviços de Transplante Renal.

ABSTRACT

Purpose: To identify major quality indicators of a Renal Transplant Service, according to the professionals and patients' opinion. **Method:** Exploratory and descriptive study, quantitative analysis, information gathered through an aimed questionnaire with open and close questions. Sample (n = 133) consisted by assistant and administrative professionals and by patients. **Result:** There was no relevant difference concerning the importance of the indicators presented, according to the professionals' opinion. It was observed a statistic difference as to: the need of additional indicators, according to the assistant professionals (p=0,046) and the administrative professionals' opinion (p=0,011). Patients emphasized the need of indicators related to the humanization of the care. **Conclusion:** The present institutional indicators in hospitals are insufficient and they do not comply with the present reality of a transplant program. This study allowed the identification of a consistent list of 23 specific indicators that can be used by Renal Transplant Services.

Keywords: Indicators; Quality Indicators, Health Care; Renal Transplant; Quality Control, Health Care; Quality Assurance.

REFERÊNCIAS

1. Manfredi SR. Implantação e Aplicação Prática do Programa de Melhoria Contínua da Qualidade em uma Unidade Satélite de Hemodiálise [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.
2. Schout D, Novaes HMD. Do registro ao indicador: gestão da produção da informação assistencial nos hospitais. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12:935-44.
3. Turchi LM. Texto para Discussão n. 459. Qualidade Total: Afinal de que estamos falando?. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA; 1997.
4. Carvalho COM.. Desenvolvimento de um modelo de gestão da qualidade em um serviço de hemodiálise [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.
5. Campos VF. Gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia. Belo Horizonte: Editora de Desenvolvimento Gerencial; 1998.
6. Souza C. Clientividade. *Exame*. 2000;710:184-6.
7. Fernandes DR. Uma contribuição sobre a construção de indicadores e sua importância para a gestão empresarial. *Rev FAE* 2004;7:1-18.
8. Institute of Medicine of the National Academies. Crossing the Quality Chasm: The IOM Health Care Quality Initiative. [cited 2008 Sep 04] Available from: <http://www.iom.edu/CMS/8089.aspx>.
9. Organização Pan-Americana de Saúde. Indicadores básicos de saúde no Brasil: conceitos e aplicações / Rede Interagencial de Informações para a Saúde – RIPSa. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2002.
10. United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS. Monitoring the Declaration of Commitment on HIV/AIDS: Guidelines on construction of core indicators: 2008 reporting. Geneva: UNAIDS; 2007
11. Donabedian A. The criteria and standards of quality. In: Donabedian A. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Ann Arbor: Health Administration Press; 1982.
12. Van Waelegheem JP, Edwards P. European Standards for Nephrology Nursing Practice. Switzerland: European Dialysis and Transplantation Nurses Association – European Renal Care Association; 1995.
13. Kluck M. Indicadores de Qualidade para Assistência Hospitalar. [Acesso em dez. 2007]. Disponível em: <http://www.cih.com.br/Indicadores.htm>.

DOADOR DOMINÓ DE CORAÇÃO: POSSIBILIDADE DE APROVEITAMENTO DAS VALVAS CARDÍACAS

Domino donor heart: possibility of using cardiac valves

César Augusto Guimarães Marcelino, Carine Cristiane Fusco, Mara Nogueira Araújo e Andréa Cotait Ayoub

RESUMO

Introdução: As valvopatias destacam-se dentre as cardiopatias cirúrgicas, principalmente em nosso meio, sendo que muitas vezes a conservação da valva é difícil pelo extenso acometimento e a sua substituição torna-se imperativa. Entre os substitutos valvares, as próteses e biopróteses, os substitutos homólogos apresentam vantagens especiais; porém, seu maior fator limitante é a dificuldade de obtenção. Diante dessa situação, os corações nativos explantados nos transplantes podem representar importante fonte de oferta dos substitutos valvares.

Objetivo: Verificar a real possibilidade de aproveitamento das valvas cardíacas oriundas de corações nativos explantados de transplante cardíaco. **Método:** Estudo do tipo exploratório, descritivo e documental, realizado em hospital da rede estadual de São Paulo, referente ao atendimento a doenças cardiovasculares. **Resultados:** A amostra foi composta por 202 corações de pacientes submetidos a transplante, sendo 155 (76,7%) homens e 47 deles com idade entre 56-70 anos (31,1%). Em relação à etiologia da cardiomiopatia, encontravam-se assim distribuídas: 51 (25,2%) possuíam tal informação, e destes, a mais frequente foi cardiomiopatia dilatada em 16 casos (31,4%). Dos 202 corações analisados, 114 (56,4%) a avaliação foi possível, sendo que destes, 69 (59,6%) laudos relataram que as valvas não possuíam alteração, enquanto 46 (40,4%) informavam presença de alteração valvar. As valvas cardíacas com menos frequência de alterações foram as pulmonares, em 82 (71,9%) casos e aórtica em 81 (71,1%). **Conclusão:** O estudo anatomopatológico de corações retirados de receptores cardíacos mostrou a existência de valvas cardíacas que poderiam ser utilizadas em transplante valvar, em especial da valva aórtica.

Descritores: Valvas Cardíacas; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Doadores de Tecidos; Transplante de Coração; Transplante de Tecidos.

Instituição:

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

Aspecto Ético

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia com número de protocolo 3615 de 2008.

Correspondência:

César Augusto Guimarães Marcelino

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Prédio II, 3º andar – CEP: 04012-909, São Paulo-SP, Brasil.

Tel.: (11) 5571-8601 (comercial).

E-mail: cesaraugustomarcelino@bol.com.br, cesarg@dantepazzanese.org.br

Recebido em: 07.05.2010

Aceito em: 06.08.2010

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos e tecidos é um dos avanços mais audaciosos e revolucionários da Medicina. Superando dificuldades e gerando conhecimentos que impulsionaram a ciência médica, os transplantes popularizaram-se e diferentes órgãos e tecidos atualmente podem ser transplantados.^{1,2}

O primeiro transplante cardíaco humano foi realizado por Barnard em 1967, na África do Sul. No Brasil, em 1968, Zerbini realizou o primeiro transplante da América Latina e o paciente faleceu de infecção 28 dias após a operação, até que na década de 1980, com a introdução da ciclosporina A, os episódios de rejeição passaram a ter comportamento benigno e de mais fácil controle.

O transplante cardíaco é o tratamento de escolha para insuficiência cardíaca refratária a tratamento clínico ou quando não comporta outras opções cirúrgicas, exigindo-se criteriosa seleção na escolha de doador e receptor.²⁻⁵

O Brasil cada vez mais tem ocupado espaço no campo dos transplantes, destacando-se na América Latina e, sobretudo, sendo país referência no transplante cardíaco na doença de Chagas.⁴

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) é uma instituição do Estado de São Paulo especializada na assistência a pacientes portadores de doenças cardiovasculares. Realiza transplantes cardíacos, renais e hepáticos. Nele, o primeiro transplante cardíaco ocorreu em 1991 e, desde então, tornou-se um dos centros de referência no Brasil.

Dentro das diversas afecções cardíacas, destaca-se o mal funcionamento das valvas cardíacas humanas, sendo necessária sua substituição por valvas biológicas, metálicas, ou por meio do transplante de valvas humanas procedentes de doador falecido ou de doador dominó.

O conceito “doador dominó de coração” refere-se à modalidade de transplante onde são utilizadas as valvas ou o próprio coração nativo após análise anatomopatológica das estruturas doadas e com consentimento prévio ao transplante cardíaco.

As valvas cardíacas humanas são utilizadas como alternativa substitutiva nas disfunções valvares desde 1962, com vantagens quando comparadas às próteses convencionais, devido ao melhor desempenho hemodinâmico, baixa incidência de tromboembolismo, menores índices de infecções e não necessidade de anticoagulação. Tais vantagens resultam em melhor qualidade de vida no pós-operatório, e, algumas vezes, maior sobrevida tardia.^{4,5}

A durabilidade dos enxertos de valvas pulmonares e o desempenho hemodinâmico estão relatados na literatura, sobretudo quando usados para corrigir defeitos congênitos e na estenose de via de saída de ventrículo direito.^{6,7}

As valvas possíveis de transplante são aquelas oriundas de doadores com no máximo 65 anos para valvas aórticas e 60 anos para valvas pulmonares, sendo que as mais processadas são as valvas aórticas, seguida das pulmonares e mitrais.^{8,9}

O transplante de valvas cardíacas humanas segue o mesmo o processo de doação de múltiplos órgãos e tecidos, respeitando o estabelecido pela Lei nº 9434 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento.¹⁰

O primeiro banco de valvas cardíacas humanas no Brasil a ser cadastrado pelo Ministério da Saúde (para captação, processamento e distribuição de enxertos cardiovasculares) surgiu em 1996 no Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.^{6,8}

No Estado de São Paulo não há banco de enxertos valvares, o que impossibilita o processamento, estocagem e distribuição desse tecido.

OBJETIVO

Verificar a possibilidade de aproveitamento do tecido valvar presente nos corações explantados de pacientes submetidos a transplante cardíaco no período de 1991 a 2007 e inferir a taxa de utilização das valvas obtidas.

MÉTODO

O estudo foi do tipo exploratório, descritivo, documental e

retrospectivo realizado em uma Organização de Procura de Órgãos (OPO) de uma instituição pública da cidade de São Paulo referência em doenças cardiovasculares, considerada também uma instituição captadora e transplantadora cardíaca, renal e hepática.

Foram consultados os laudos dos exames anatomopatológicos de corações explantados de pacientes submetidos a transplante cardíaco no período de janeiro de 1991 a janeiro de 2007, tendo como variáveis de estudo: idade, sexo, diagnóstico da cardiomiopatia e alterações morfológicas das valvas (tricúspide, mitral, pulmonar e aórtica).

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do estatístico do Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE) do IDPC. Inicialmente, foi feita uma análise descritiva dos dados, com o objetivo de caracterizar a amostra quanto às variáveis: sexo, idade, diagnóstico e alterações morfológicas das valvas cardíacas (tricúspide, mitral, pulmonar e aórtica). Para comparação múltipla entre sexo, idade, diagnóstico e alterações morfológicas das valvas cardíacas foi utilizado o teste do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher, para avaliar se havia associação ou não dos dados obtidos.

RESULTADOS

Dos 202 corações estudados, 155 (76,7%) eram provenientes do sexo masculino e 47 (23,3%) do feminino, prevalecendo a faixa etária entre 56 a 70 anos, com 47 pacientes (31,1%).

O diagnóstico etiológico da causa base que levou esses pacientes ao transplante cardíaco estava disponível em 51 casos, dos quais 16 (31,4%) eram pacientes com Miocardiopatia Dilatada (MCP), 9 (17,6%) com MCP-Isquêmica, 7 (13,7%) com MCP-Chagásica, 6 (11,8%) divididos entre MCP-Idiopática (Idio), Hipertrofica (Hiper) e 13 (25,5%) Aterosclerótica (Ateros), outros diagnósticos em 151 (74,7%) casos.

Dos laudos possíveis de avaliação, de um total de 114 (56,4%), 68 (59,6%) relatavam que as valvas cardíacas não apresentavam alterações, enquanto 46 (40,4%) informavam alterações.

O levantamento dos laudos dos corações explantados mostrou alteração valvar morfológica em 41 valvas mitrais (36%), seguida de 38 casos de valva tricúspide (33,3%), 33 de valva aórtica (28,9%) e 32 (28,1%) de valva pulmonar (28,1%). Referente às valvas que não apresentavam alteração, observaram-se 82 casos na valva pulmonar (71,9%), 81 na valva aórtica (71,1%), 76 casos na valva tricúspide (66,7%) e 73 casos na valva mitral (64%).

O cruzamento da variável “alteração valvar” com as variáveis sexo, idade e diagnóstico de base mostrou:

Valva Tricúspide

Dos 114 laudos, 84 (73,7%) eram do sexo masculino e 30 (26,3%) do sexo feminino, sendo que em 26 (68,4%) casos do sexo masculino prevaleceram as alterações naquela valva. Com relação à variável idade, a faixa etária que prevaleceu foi 46 a 55 anos com 33 (31,4%) casos; porém, a faixa etária que apresentou mais alterações naquela valva foi 56 a 70 anos de idade, com 12 (32,4%) dos casos. Quanto ao diagnóstico de base e em qual deles essa valva mais apresentou alteração, obteve-se que o diagnóstico de Miocardiopatia Dilatada foi o que mais prevaleceu, aparecendo em 16 (31,4%) casos com alteração em oito (44,4%) casos. (Tabela 1)

Tabela 1 - Distribuição referente ao cruzamento da Valva Tricúspide com as variáveis: sexo, faixa etária, diagnóstico de base e presença de alteração valvar, dos corações avaliados, São Paulo, 2008. (N: 114)

		N (%)	Sem Alteração	Com Alteração
Sexo	Masculino	84 (73,7%)	58 (76,3%)	26 (68,4%)
	Feminino	30 (26,3%)	18 (23,7%)	12 (31,6%)
Faixa etária (anos)	10 a 15	10 (9,5%)	8 (11,8%)	2 (5,4%)
	16 a 35	13 (12,4%)	7 (10,3%)	6 (16,2%)
	36 a 45	21 (20%)	15 (22,1%)	6 (16,2%)
	46 a 55	33 (31,4%)	22 (32,4%)	11 (29,7%)
	56 a 70	28 (26,7%)	16 (23,5%)	12 (32,4%)
Diagnóstico de base	Dilatada	16 (31,4%)	8 (24,2%)	8 (44,4%)
	Isquêmica	9 (17,6%)	6 (18,2%)	3 (16,7%)
	Chagásica	7 (13,7%)	6 (18,2%)	1 (5,6%)
	Idio+ Hiper+ Ateros*	6 (11,8%)	3 (9,1%)	3 (16,7%)
	Outros	13 (25,5%)	10 (30,3%)	3 (16,7%)

*Idio: Idiopático, Hiper: Hipertrofica, Ateros: Aterosclerose
 Teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste de Fisher

Valva Mitral

Nesse tipo de valva, a população que prevaleceu foi o sexo masculino em 84 (73,7%) casos, onde também foram encontrados os maiores índices de alterações valvar com 28 (68,3%) casos. Quanto à idade, a faixa etária que prevaleceu foi 46 a 55 anos em 33 (31,4%) casos, com uma taxa maior de alteração na faixa etária entre 56 a 70 anos de idade, com 14 (35,9%) casos. Miocardiopatia dilatada (MCP) foi o diagnóstico de base mais prevalente em 16 (31,4%) casos com alteração valvar e em 9 (47,4%) desses casos. (Tabela 2)

Tabela 2 - Distribuição referente ao cruzamento da Valva Mitral com as variáveis: sexo, faixa etária, diagnóstico de base e presença alteração valvar, dos corações avaliados, São Paulo, 2008. (N: 114)

		N (%)	Sem Alteração	Com Alteração
Sexo	Masculino	84 (73,7%)	56 (76,7%)	28 (68,3%)
	Feminino	30 (26,3%)	17 (23,3%)	13 (31,7%)
Faixa etária (anos)	10 a 15	10 (9,5%)	6 (9,1%)	4 (10,3%)
	16 a 35	13 (12,4%)	8 (12,1%)	5 (12,8%)
	36 a 45	21 (20%)	15 (22,7%)	6 (15,4%)
	46 a 55	33 (31,4%)	23 (34,8%)	10 (25,6%)
	56 a 70	28 (26,7%)	14 (21,2%)	14 (35,9%)
Diagnóstico de base	Dilatada	16 (31,4%)	7 (21,9%)	9 (47,4%)
	Isquêmica	9 (17,6%)	5 (15,6%)	4 (21,1%)
	Chagásica	7 (13,7%)	6 (18,8%)	1 (5,3%)
	Idio+ Hiper+ Ateros*	6 (11,8%)	2 (6,3%)	4 (21,1%)
	Outros	13 (25,5%)	12 (37,5%)	1 (5,3%)

*Idio: Idiopático, Hiper: Hipertrofica, Ateros: Aterosclerose
 Teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste de Fisher

Valva Pulmonar

Referente ao sexo, observaram-se 84 casos (73,7%) do sexo masculino, prevalecendo também nesse sexo o número maior de

alterações, em 22 (68,8%) casos. A faixa etária que mais prevaleceu foi 46 a 55 anos em 33 (31,4%) casos, sendo que a faixa etária entre 56 a 70 anos foi a que mais apresentou alteração, em 11 (34,4%) casos. Miocardiopatia dilatada (MCP) foi mais prevalente como causa, sendo 16 (31,4%) casos, com alteração prevalecendo também nesse diagnóstico em 6 (42,9%) casos. (Tabela 3)

Tabela 3 - Distribuição referente ao cruzamento da Valva Pulmonar com as variáveis: sexo, faixa etária, diagnóstico de base e presença alteração valvar, dos corações avaliados, São Paulo, 2008. (N: 114)

		N (%)	Sem Alteração	Com Alteração
Sexo	Masculino	84 (73,7%)	62 (75,6%)	22 (68,8%)
	Feminino	30 (26,3%)	20 (24,4%)	10 (31,3%)
Faixa etária (anos)	10 a 15	10 (9,5%)	9 (12,3%)	1 (3,1%)
	16 a 35	13 (12,4%)	7 (9,6%)	6 (18,8%)
	36 a 45	21 (20%)	16 (21,9%)	5 (15,6%)
	46 a 55	33 (31,4%)	24 (32,9%)	9 (28,1%)
	56 a 70	28 (26,7%)	17 (23,3%)	11 (34,4%)
Diagnóstico de base	Dilatada	16 (31,4%)	10 (27%)	6 (42,9%)
	Isquêmica	9 (17,6%)	6 (16,2%)	3 (21,4%)
	Chagásica	7 (13,7%)	6 (16,2%)	1 (7,1%)
	Idio+ Hiper+ Ateros*	6 (11,8%)	4 (10,8%)	2 (14,3%)
	Outros	13 (25,5%)	11 (29,7%)	2 (14,3%)

*Idio: Idiopático, Hiper: Hipertrofica, Ateros: Aterosclerose
 Teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste de Fisher

Valva Aórtica

Prevaleceu sexo masculino, em 84 (73,7%) casos, e desses, 22 (66,7%) casos de valvas alteradas. Quanto à idade, a faixa etária foi de 46 a 55 anos em 33 (31,4%) casos, prevalecendo as alterações na faixa etária entre 56 a 70 anos em 11(34,4%) casos. Sobre o diagnóstico de base, prevaleceu Miocardiopatia Dilatada em 16 (31,4%) casos, e desses, 7 (53,8%) casos com valvas alteradas. (Tabela 4)

Tabela 4 - Distribuição referente ao cruzamento da Valva Aórtica com as variáveis: sexo, faixa etária, diagnóstico de base e presença alteração valvar, dos corações avaliados, São Paulo, 2008. (N: 114)

		N (%)	Sem Alteração	Com Alteração
Sexo	Masculino	84 (73,7%)	62 (76,5%)	22 (66,7%)
	Feminino	30 (26,3%)	19 (23,5%)	11 (33,3%)
Faixa etária (anos)	10 a 15	10 (9,5%)	7 (9,6%)	3 (9,4%)
	16 a 35	13 (12,4%)	9 (12,3%)	4 (12,5%)
	36 a 45	21 (20%)	16 (21,9%)	5 (15,6%)
	46 a 55	33 (31,4%)	24 (32,9%)	9 (28,1%)
	56 a 70	28 (26,7%)	17 (23,3%)	11 (34,4%)
Diagnóstico de base	Dilatada	16 (31,4%)	9 (23,7%)	7 (53,8%)
	Isquêmica	9 (17,6%)	6 (15,8%)	3 (23,1%)
	Chagásica	7 (13,7%)	6 (15,8%)	1 (7,7%)
	Idio+ Hiper+ Ateros*	6 (11,8%)	5 (13,2%)	1 (7,7%)
	Outros	13 (25,5%)	12 (31,6%)	1 (7,7%)

*Idio: Idiopático, Hiper: Hipertrofica, Ateros: Aterosclerose
 Teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste de Fisher

DISCUSSÃO

Na casuística apresentada, observou-se que não houve alteração estrutural em 82 (71,9%) casos na valva pulmonar, seguido de 81 (71,1%) casos na valva aórtica, 76 (66,7%) na valva tricúspide e 76 (66,7%) na valva mitral.

São motivos de exclusão: idade do doador superior a 55 anos, situações clínicas como sepse, neoplasias e doenças auto-imunes, bem como presença de Síndrome de Marfan, demência ou doença neurológica degenerativa.⁶

Em relação à valva aórtica, foram mais frequentes 7 (9,6%) casos sem alteração na faixa etária compreendida entre 10-15 anos, 9 (12,3%) casos entre 16-35 anos, 16 (21,9%) casos no intervalo de 36-45 anos e, por fim, 24 (32,9%) casos entre 46-55 anos, ou seja, passíveis de ser usadas de acordo com critérios estabelecidos por diversos bancos de valvas.⁸

Já com a valva pulmonar, 9 (12,3%) casos não apresentaram alterações morfológicas no intervalo de idade entre 10-15 anos, seguido por 7 (9,6%) casos entre 16-35 anos, 16 casos (21,9%) na faixa etária entre 36-45 anos e 24 (32,9%) casos entre 46-55 anos, com grande possibilidade de uso.⁸

A experiência do Banco de Valvas Cardíacas Humanas do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba mostra que o uso de valvas aórticas humanas tem sido extremamente

significante, com melhor qualidade de vida em relação a pacientes que usam próteses valvares mecânicas e biológicas.

Os dados obtidos sugerem que considerando somente corações explantados de transplantados cardíacos, existe no mínimo a justificativa de captação de valvas para transplante.

CONCLUSÃO

O estudo anatomopatológico de corações retirados de receptores cardíacos mostrou a existência de valvas cardíacas que poderiam ser utilizadas em transplante valvular.

Em virtude de dificuldades na obtenção de valvas procedentes de doadores falecidos bem como a escassez de banco de tecidos humanos no Brasil, abre-se a possibilidade com este estudo de pensar na criação de um banco de tecido, em virtude da grande quantidade de valvas que, ao longo dos 16 anos analisados, foram descartadas, pois os enxertos homólogos, sobretudo aórticos, surgem como a melhor alternativa para substituição da valva aórtica em locais com alta incidência de doença cardíaca reumática, como no Brasil.

A crescente demanda por valvas cardíacas humanas (homoenxerto) tem favorecido e justificado a criação do banco de valvas por todo o mundo.

ABSTRACT

Introduction: Among several heart diseases, the malfunctioning of the human heart valves is outstanding, requiring replacement with biological or metal valves or their replacement by transplantation of human valves coming from deceased donors or living donors as native heart from heart transplant domino donor recipient. **Purpose:** To investigate the possibility of using the valve tissue from hearts removed in transplantation during the period between 1991 and 2007. **Method:** This exploratory, descriptive and documentary study was performed in a Public Hospital in Sao Paulo/Brazil, which is reference in cardiovascular disease assistance. **Results:** The sample consisted of 202 transplanted hearts, prevailing male with 155 (76.7%) cases, and 47 with age between 56-70 years old (31.1%). As to the base diagnosis, only 51 (25.2%) had such information, and from these, the most frequent was dilated cardiomyopathy in 16 cases (31.4%). From 202 hearts assessed, 114 (56.4%) presented anatomopathological report; from these, 69 (59.6%) reported that valves had no alteration, while 46 (40.4%) informed the presence of altered valves. Heart valves with less frequency of alterations were: pulmonary in 82 cases (71.9%) and aortic valves in 81 cases (71.1%). **Conclusion:** The anatomopathological study of hearts collected from heart receptors showed the existence of heart valves which could be used in valve transplants, mainly aortic valve.

Keywords: Heart valves; Heart Valve Prosthesis Implantation; Tissue Donors; Heart Transplantation; Tissue transplantation.

REFERÊNCIAS

- Camargo et al. Doação de Órgãos – Uma responsabilidade de todos. Vol. 5, pg. 1095, 1994.
- Pereira WA. et al. Manual de Transplante de Órgãos e Tecidos; Rio de Janeiro, Editora Guanabara-Koogan, 3ª Edição, 2004.
- Filho AP; Martins MP; Andrade, VS. Transplante Cardíaco. [Monografia]. São Paulo, 2002.
- Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2009;94(1 supl.1):e16-e73
- Luckraz H, Sharples L, Charman S, Tsui S, Wallwork J, Parameshwar J, et al. Does heart transplantation confer survival benefit in all risk groups? J Heart Lung Transplant. 2005; 24 (9):1231-4.
- O'Brian MF, Harrocks S, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, Tesar PJ et al. The homograft aortic valve: a 29 year, 99.3% follow up of 1,022 valve replacements. J Heart Valve Dis. 2001;10(3):334-45.
- Ross, DN. Aortic root replacement with a pulmonary autograft – Current trends. J Heart Valve Dis. 1994;3:358-60.
- Costa, MTBA; Costa, FDA; Nazareno, LCF; Domachoski, J; Peruzzo, AM; Colatusso, C. et al. IA. Análise das atividades dos oito anos iniciais do Banco de Valvas Cardíacas Humanas do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba. Braz J Cardiovasc Surg. 2005;20(4):398-407.
- Vergheze, S; Padmaja, P; Sindhu, B; Elizabeth, SJ; Lesley, N; Cherian, KM. Homograft Valve Bank: Our Experience in Valve Banking. Indian Heart J. 2004;56:299-306.
- Lei 9.434 de 04 de Fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção dos órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências.

ESTIMATIVA DO NÚMERO DE POSSÍVEIS DOADORES DE ÓRGÃOS NO ESTADO DE SERGIPE NO ANO DE 2007

Estimation of the Amount of possible organ donors in Sergipe/Brazil in 2007

Thais Kuhn Rodrigues; Antônio Alves Júnior

RESUMO

O transplante é a melhor opção de tratamento para a doença terminal de alguns órgãos e a única opção para interferir na evolução natural de alguns tipos de insuficiência. Porém, a principal fonte de órgãos para transplante é o doador falecido e esse número é insuficiente para atender a demanda, por falhas em diversas etapas do processo doação-transplante. **Objetivos:** Estimar o número de possíveis doadores de órgãos e tecidos no estado de Sergipe, identificar o perfil desses possíveis doadores, calcular as taxas de doação, notificação e aproveitamento de doadores de órgãos no estado. **Métodos:** Estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo, utilizando dados coletados nos laudos necroscópicos do Instituto Médico Legal de Sergipe e nos prontuários de pacientes notificados à Central de Transplantes do Estado no mesmo período. **Resultados:** Foram analisados 1388 laudos necroscópicos referentes aos óbitos ocorridos entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2007, dos quais se destacaram 128 (9,22%) possíveis doadores; destes, 108 (84,4%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 30,95 anos e a faixa etária predominante foi de 21 a 40 anos, com 54,4% dos indivíduos. As vítimas foram em sua maioria (86%) atendidas no Hospital de Urgências de Sergipe, referência em trauma no estado e a causa de óbito foi acidente de trânsito em 78 casos (60,94%). Nesse período, houve 89 notificações à Central de Transplantes, tendo sido 28 por morte encefálica e tendo havido correspondência entre os dados do IML e da CNCDO/SE em apenas 22 casos. Foram efetivadas 50 doações, das quais apenas 41 foram de córneas, oito de córneas e rins e uma de múltiplos órgãos. O índice de notificação foi 1:5,82; a taxa de aproveitamento das notificações foi de 56,18%; a taxa de notificação foi 0,46 pmp e a taxa de doação 0,26 pmp. **Conclusão:** Houve baixa taxa de notificação e baixo aproveitamento do número de potenciais doadores e, portanto, são necessárias medidas que envolvam todas as esferas da sociedade, com o objetivo comum de aumentar a doação e os transplantes em Sergipe.

Descritores: Doação de Órgão; Transplantes; Traumatismos Encefálicos.

INTRODUÇÃO

A importância dos transplantes é indubitável para pacientes com insuficiência renal crônica, por apresentarem resultados superiores à diálise¹⁻⁴ e menor custo social. Para os hepatopatas, cardiopatas e pneumopatas terminais, passa a ser de maior importância, pois nesse caso o transplante é a única opção para adiar a morte certa que sobreviria em poucos meses.⁵

“A história dos transplantes é um dos capítulos de maior êxito na história da Medicina, tendo evoluído de um procedimento muito arriscado, realizado apenas em casos de doença renal grave para uma terapêutica eficaz em pacientes terminais de coração, fígado e pulmão num período inferior a três décadas”.⁵

No Brasil, o primeiro transplante de órgão sólido (rim) bem sucedido foi realizado em 1965⁶ e o primeiro transplante cardíaco foi realizado em 1968 por Zerbini.^{7,8} Atualmente, cerca de 3200 transplantes renais são realizados anualmente.⁹ Para o sucesso alcançado, contribuíram os avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados intensivos, o aprimoramento das soluções de preservação de órgãos e, em particular, a introdução de drogas imunossupressoras mais modernas e com menos efeitos deletérios.

Instituição:

Departamento de Medicina do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – Aracaju, Sergipe, Brasil.

Correspondência:

Thais Kuhn Rodrigues
Rua João Santana, 215 – bloco A, ap. 204 – CEP 49025-480 – Aracaju-SE, Brasil
Tel.: (79) 3217-7309
E-mail: thaiskuhnrodrigues@yahoo.com.br

Recebido em: 10.08.2010

Aceito em: 29.09.2010

Em conjunto, tais medidas levaram a uma significativa melhora nos resultados dos transplantes de rim, coração, pulmão e fígado, de modo que os pacientes alcançaram sobrevida de 80% em dois anos.¹⁰ E foram justamente esses melhores resultados que tornaram a indicação de transplante de órgãos sólidos cada vez mais liberais, englobando idosos e pacientes com doenças sistêmicas associadas¹¹ o que, por outro lado, contribuiu para acentuar a disparidade entre a pequena oferta de órgãos e a grande necessidade de transplantes.

O processo doação-transplante, no entanto, é bastante complexo,¹²⁻¹⁴ passando por várias etapas, desde a identificação do potencial doador, sua notificação, manutenção e abordagem à família, antes de chegar ao procedimento de retirada dos órgãos e implante no receptor.¹⁴ Cada uma dessas etapas apresenta suas particularidades e dificuldades inerentes e, permeando todas elas, há os aspectos bioéticos e legais.¹⁵

Com relação à regulamentação dos transplantes no Brasil, em 1997 foi criada a chamada Lei dos Transplantes (Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997)¹⁶ e o Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997 que a regulamentou e criou o Sistema Nacional de Transplantes (SNT).¹⁷ O transplante com doador vivo é também regulado pelo Estado, que financia mais de 95% dos transplantes realizados no Brasil, além de subsidiar os medicamentos imunossupressores para todos os pacientes.¹⁸ O processo de doação e transplante depende também do reconhecimento da morte encefálica, de acordo com o protocolo do Conselho Federal de Medicina (CFM).¹⁹

O Brasil possui hoje um dos maiores programas públicos de transplante de órgãos e tecidos do mundo. Com 548 estabelecimentos de saúde e 1376 equipes médicas autorizados a realizar transplantes, o Sistema Nacional de Transplantes está presente em 25 estados do país por meio das Centrais Estaduais de Transplantes.²⁰

O bom desempenho alcançado pelo Brasil fica evidente quando se verifica que ele é o segundo país em número absoluto de transplantes renais no mundo, perdendo apenas para os Estados Unidos. Em relação aos outros órgãos, o número de transplantes de fígado e pâncreas vem crescendo entre 20% e 30% ao ano. Exceção ocorre com relação aos transplantes cardíacos, que cresce em menores proporções.¹⁸

Apesar disso, a captação de órgãos com finalidade de transplante é bem menor no Brasil, quando comparada com outros países²¹ (em especial a Espanha, com seus excelentes índices),²² sendo incapaz de suprir as necessidades da população, como se pode perceber pelas crescentes listas de espera por órgãos.^{9,20}

Vários são os fatores apontados para impedir o incremento dos transplantes, principalmente na rede pública de saúde. Segundo Marinho, são oito os limitadores da expansão do número de transplantes no SUS: 1) problemas de compatibilidade e incentivos à doação; 2) número limitado de doações a partir de mortos; 3) limitação de doação entre vivos; 4) tamanho (estrutura) dos hospitais; 5) deterioração dos órgãos e expansão da demanda; 6) taxa de mortalidade nas filas; 7) discriminação das minorias e 8) administração e gerência das filas.²³

Outro grande entrave à doação de órgãos é a subnotificação dos potenciais doadores às CNCDOs.²⁴⁻²⁶ Na tentativa de minimizar a disparidade entre a necessidade e a disponibilidade de órgãos, algumas atitudes acenam no sentido de aumentar a oferta de órgãos, como a inclusão de doadores ditos “estendidos”, pelo fato de não se enquadrarem nos critérios de “doadores ideais”.²⁷

Também nessa direção há o aprimoramento no cuidado ao potencial doador, reduzindo tanto quanto possível os efeitos deletérios que a síndrome inflamatória da morte encefálica produz sobre os órgãos que poderão vir a ser doados, através do manejo hemodinâmico, laboratorial e hormonal mais rigoroso.^{28,29}

Para tentar superar a grande dificuldade que é a obtenção de órgãos de doadores falecidos, estão sendo pesquisadas fontes alternativas de órgãos. Já se estuda o xenotransplante³⁰ (transplante entre espécies) e a utilização de células-tronco,³¹ mas os resultados ainda estão aquém do esperado, de modo que o melhor caminho parece ser intervir positivamente em cada uma das complexas etapas do processo doação-transplante. Para tanto, é necessário conhecer profundamente a problemática que envolve cada uma dessas etapas para poder apontar caminhos no intuito de corrigir as possíveis falhas e obter, ao final, melhores resultados.

Considerando a importância da doação de órgãos para a sociedade, essa pesquisa tem como objetivos:

- Estimar o número de possíveis doadores de órgãos e tecidos no Estado de Sergipe;
- Identificar o perfil dos possíveis doadores de órgãos em Sergipe;
- Calcular as taxas de doação, de notificação e o aproveitamento de doadores de órgãos no Estado.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caráter quantitativo, descritivo e retrospectivo.³²

Para sua elaboração foram analisados retrospectivamente os laudos necroscópicos no Instituto Médico Legal de Sergipe (IML/SE), referentes aos óbitos ocorridos no período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2007. Para otimizar a coleta desses dados foi elaborado um protocolo no qual constavam os critérios de inclusão e exclusão e ainda aspectos demográficos (idade, etnia, sexo) e epidemiológicos (local da ocorrência, data e hora da internação, causa e hora do óbito).

Para os cálculos de taxas e índices de notificação, doação e aproveitamento das notificações, foi obtido o número de notificações e de doações no período na Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos de Sergipe (CNCDO/SE), onde também foram analisados os prontuários dos possíveis doadores de órgãos que foram notificados, onde se encontravam pacientes em morte encefálica por traumatismo crânio-encefálico (TCE). De forma semelhante, utilizou-se um protocolo para coleta desses dados onde, além dos aspectos demográficos e epidemiológicos, constavam informações acerca do tipo de notificação (busca ativa versus passiva) e causa da não efetivação da doação, quando esse fosse o caso.

Todas as informações foram coletadas após prévia autorização pelas instituições participantes e do projeto ter sido enviado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 0068.0.107.000-10).

Os critérios de inclusão utilizados para considerar um possível doador de órgãos na casuística deste trabalho foram:

- Idade máxima de 65 anos;
- Indivíduos com óbito relacionado a TCE;
- Pacientes que receberam atendimento hospitalar antes do corpo

ser encaminhado ao IML para necropsia;

- Pacientes que tivessem registro de morte encefálica por TCE nos arquivos do IML/SE e/ou CNCDO/SE, no período estudado.

Foram excluídos indivíduos que apresentavam algum dos seguintes critérios:

- Pacientes que, além do TCE, apresentassem lesões descritas na região tóraco-abdominal;
- Potenciais doadores cuja causa de morte tenha sido um evento não traumático, como acidente vascular cerebral (AVC) ou neoplasias primárias do sistema nervoso central;
- Presença de infecções associadas, tais como pneumonia, meningite ou sepse;
- Pacientes com sorologia positiva para patologias como Síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatites, sífilis e infecções por HTLV I e II;
- Pacientes com neoplasias associadas,

Os resultados de idade e tempo de internamento são fornecidos na forma de média e desvio-padrão. A análise estatística foi executada pelo teste de qui-quadrado nas variáveis: faixa etária, motivos do óbito e mês do óbito. Resultados foram considerados significantes quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados 1388 laudos necroscópicos referentes ao ano de 2007 no Instituto Médico Legal de Sergipe, dos quais 128 (9,22%) foram considerados possíveis doadores, sendo 108 (84,4%) do sexo masculino e 20 (15,6%) do sexo feminino. A média de idade foi 30,95 anos, com desvio padrão de 14,424 numa faixa etária até 65 anos (Tabela 1).

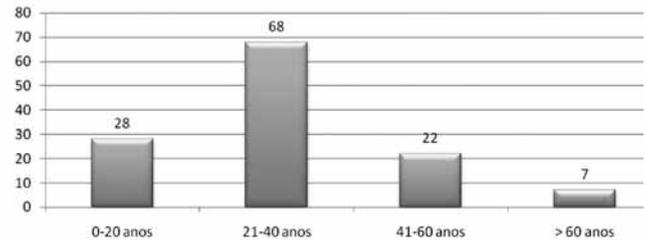
Tabela 1 - Dados sobre idade, tempo de internamento e sexo dos potenciais doadores obtidos no IML/SE.

Dados 2007	Idade (anos)	ΔT (minutos)	Sexo
Mínimo	1	1440	M: 108 (84,4%)
Máximo	65	41550	F: 20 (15,6%)
Mediana	28,00	7526,00	
Média	30,95	8783,16	
Desvio padrão	14,424	7179,12	

M: Masculino; F: Feminino; ΔT : Tempo de internamento.

Em relação à distribuição por faixa etária, tem-se que 68 deles (54,4%) encontravam-se na faixa entre 21 e 40 anos, valor que não foi estatisticamente significativo ($p=0,289$). Na faixa de um a 20 anos localizavam-se 22,4% dos indivíduos (Figura 1).

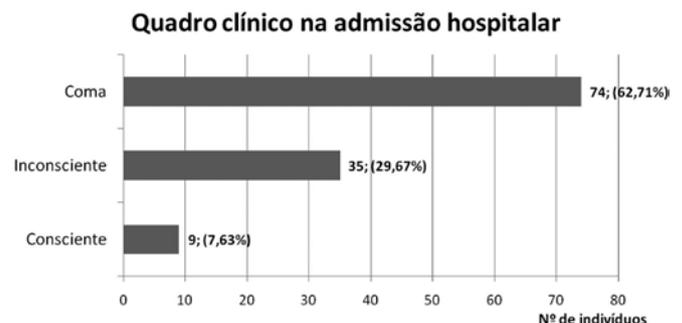
Figura 1 - Representação gráfica da distribuição dos possíveis doadores de órgãos por faixa etária.



Do total dos potenciais doadores, 108 (86,4%) foram admitidos no Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE) antes do óbito, hospital que é referência em trauma no Estado. O tempo médio de internamento foi de 8783,16 minutos (equivalente a 6 dias), sendo o tempo mínimo de 1440 minutos e o máximo de 41550 minutos (28,8 dias), conforme demonstrado na Tabela 1. Em relação ao turno do óbito, tem-se que 62 deles (53%) ocorreram durante o plantão diurno (7 às 19 h) e, destes, seis efetivaram-se doadores, e 55 óbitos (47%) ocorreram durante o plantão noturno, não havendo nenhum doador dentre eles. Houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,18$).

Com relação ao quadro clínico na admissão hospitalar, observou-se que a maioria ($n=74$; 62,71%) foi admitida em coma. Trinta e cinco (29,67%) estavam inconscientes e apenas nove pacientes (7,63%) chegaram ao hospital ainda conscientes (Figura 2).

Figura 2 - Representação gráfica do quadro clínico em que os indivíduos chegaram ao hospital.



Outras lesões além de TCE estavam presentes em 29 indivíduos (22,66%), sendo que destes, 22 (17,19%) eram politraumatizados. Entre as causas do óbito, acidentes de trânsito foram responsáveis por 78 (60,94%) mortes, seguidos pelos homicídios, que vitimaram 27 pessoas (21,09%) e quedas, responsáveis por 19 óbitos (14,84%). Considerando apenas os homicídios, armas de fogo foram a causa em 15 (11,72%) das mortes, armas brancas foram usadas em dois (1,56%) e espancamento foi responsável por 10 (7,81%) óbitos. A causa "suicídio" foi incluída em "outros", que totalizaram quatro óbitos (3,13%) (Figura 3).

Figura 3 - Representação gráfica das causas de óbito encontradas nesta casuística.



Em relação ao período, observou-se que os óbitos foram uniformemente distribuídos ao longo do ano, como pode se observar na figura 4.

Figura 4. Representação esquemática do período de 2007 em que ocorreu o óbito.



Dessa população de 128 possíveis doadores observados no IML/SE, apenas 22 (17,19%) casos foram notificados à CNCDO/SE; destes 22, apenas seis (27,27%) efetivaram-se como doadores de órgãos, enquanto que em 18 casos notificados, por motivos diversos, a doação não foi efetivada.

O perfil desses possíveis doadores notificados pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados sobre idade, tempo de internamento e sexo dos potenciais doadores notificados à CNCDO/SE.

Dados 2007	Idade (anos)	ΔT (minutos)	Sexo	Etnia
Mínimo	14	2099	M: 18 (81,81%)	B: 6
Máximo	49	18210	F: 4 (18,18%)	N: 2
Mediana	23,5	4914		P: 5
Média	26,04	7533,18		sem dados:9
Desvio padrão	9,26	5591,77		

M: Masculino; F: Feminino; ΔT: Tempo de internamento; B: Brancos; N: Negros; P: Pardos

Nesse mesmo ano, foram realizadas 89 notificações à Central de Transplantes de Sergipe, sendo 61 por parada cardiorrespiratória (PCR) e 28 decorrentes de morte encefálica por diversas etiologias. Das 89 notificações, foram efetivadas 50 doações, das quais 41 foram de apenas córneas, oito de córneas e também rins e um caso de múltiplos órgãos. Nesse caso, foram aproveitados para doação fígado, rins e córneas.

Considerando a população do Estado no referido ano de 1.939.426 habitantes, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o total de óbitos em 2007 igual a 9632, de acordo com a Secretaria Estadual de Saúde (SES/SE), as taxas e índices podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 - Taxas e índices de notificação e de doação

Taxa ou índice	Valor
Índice de notificação	1 : 5,82
Taxa de aproveitamento das notificações	56,17%
Taxa de notificação	0,46 pmp/ano
Taxa de doação	0,26 pmp/ano

Pmp: por milhão de população.

Por fim, em relação ao tipo de busca de doadores, observou-se que em 31,42% casos com registro houve busca ativa por parte dos funcionários da CNCDO/SE, e em 62,58% houve busca passiva, seja através de notificações do próprio hospital onde ocorreu o óbito ou doação espontânea, por iniciativa da própria família, em alguns casos.

DISCUSSÃO

O fato de o transplante ter se tornado uma terapêutica altamente eficaz na insuficiência terminal de alguns órgãos,¹⁰ quando não a única alternativa de sobrevivência, fez com que “o transplante se tornasse vítima do seu próprio sucesso”,⁵ pois pode ser observado um crescente distanciamento entre a demanda para transplante e a disponibilidade de órgãos para tal fim.

Muitos são os fatores que se somam para culminar nesse pequeno número de órgãos e tecidos disponíveis para transplantes. De início, sabe-se que apenas 1 a 4% dos pacientes de um hospital geral apresentam quadro clínico compatível com morte encefálica, de acordo com os critérios estabelecidos pelo CFM.¹⁸ Quando são considerados apenas os que vão a óbito em unidades de terapia intensiva, esse índice gira em torno de 10 a 15%.⁵

Além dos fatores já citados, somam-se outros, como é o caso da dificuldade que muitos médicos possuem em diagnosticar a morte encefálica, inclusive entre intensivistas, que mais se deparam com essa situação. Estudo realizado demonstrou que a prevalência de desconhecimento do conceito de morte encefálica entre eles pode chegar a 17%.³³ Tais achados demonstram a necessidade de melhor preparo por parte dos profissionais envolvidos no que concerne ao diagnóstico e aspectos legais da morte encefálica.

Além disso, sabe-se que apenas uma parcela dos possíveis doadores

converte-se em doadores efetivos por diversos motivos, como contra-indicação médica, instabilidade hemodinâmica, parada cardiorrespiratória irreversível e a recusa familiar.³³

Os motivos mais frequentes de recusa familiar para doação de órgãos e tecidos para transplante são: (1) desconhecimento do diagnóstico de morte encefálica; (2) desconhecimento do desejo do falecido; (3) inadequação da entrevista familiar na solicitação da doação; (4) problemas com a integridade ou imagem do corpo após a extração dos órgãos e tecidos; (5) questões religiosas; e (6) recusa em vida por parte do falecido.¹⁴

A subnotificação dos possíveis doadores às instituições competentes é outra realidade observada e os motivos apontados para tal vão desde o não-conhecimento da obrigatoriedade de comunicar a existência de pacientes em morte encefálica ou o desinteresse em fazê-lo,³⁴ até o esquecimento e sobrecarga de trabalho, referidos pelos enfermeiros responsáveis pela notificação.³⁵

Sabendo que em Sergipe a realidade nacional se repete, havendo doadores insuficientes para atender às necessidades de transplante, este trabalho foi realizado com o intuito de ser instrumento útil na avaliação da realidade local.

Essa pesquisa foi realizada através de laudos necroscópicos obtidos no IML/SE, por onde devem obrigatoriamente passar todas as vítimas de óbitos por causas externas, tendo sido obtido que, dos 1388 laudos necroscópicos analisados, 128 (9,22%) foram considerados possíveis doadores. Alguns autores sugerem que esses levantamentos sejam realizados em unidades de terapia intensiva ou hospitais de referência em urgência e trauma, mas, visto que os prontuários médicos não são padronizados e muitas vezes encontram-se incompletos, esses dados poderiam ser subestimados. Além disso, observa-se que muitas vezes a morte encefálica não é diagnosticada por profissionais de Saúde.³⁶ Por outro lado, permitiria incluir os potenciais doadores cuja morte encefálica não foi devida à TCE, e sim à AVE, tumor primário do sistema nervoso central (na ausência de metástases), crises convulsivas, encefalopatia e outras, que, em algumas casuísticas, já superam as causas traumáticas. Em estudo conduzido numa Organização de Procura de Órgãos (OPO) do Estado de São Paulo, o AVE como causa de morte encefálica foi responsável por 53,48% dos casos, enquanto o TCE foi responsável por 32,09% deles.³⁷ Levantamento realizado num hospital de urgências de Sergipe entre 2005 e 2007, no entanto, ainda apontava o TCE como principal causa de morte encefálica,²⁵ talvez pelo perfil do hospital em que foi realizada a pesquisa.

No entanto, é necessário que a atenção primária à saúde não seja menosprezada, uma vez que certas condições como hipertensão arterial e diabetes são grandes causas de lesão terminal de órgãos e, portanto, causas de transplantes.

Esta pesquisa, que considerou apenas a morte encefálica decorrente de TCE indicou que as principais causas de óbito foram os acidentes de trânsito, responsáveis por 78 (60,94%) mortes, seguidos pelos homicídios, que vitimaram 27 pessoas (21,09%) e as quedas, responsáveis por 19 (14,84%) óbitos. Considerando-se apenas os homicídios, armas de fogo foram a causa de 15 mortes (11,72%), e espancamento foi a causa de 10 óbitos (7,81%). Tais dados estão em consonância com a literatura nacional. Estudo levado a efeito entre 2004 e 2005 pela OPO da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) encontrou que acidentes de trânsito foram responsáveis por 44,45% dos óbitos, havendo apenas uma inversão

nas causas que ocuparam o segundo e terceiro lugares nas duas casuísticas. Nesta, a segunda causa foi ocupada por homicídios (de qualquer natureza) e naquela por queda acidental, responsável por 27,27% dos óbitos; homicídios (ferimentos por arma de fogo e agressão física) representaram a terceira causa, com 24,75% dos óbitos.³⁸

Pesquisa realizada em outra capital do Nordeste com metodologia semelhante à aqui utilizada, encontrou acidentes de trânsito como a causa de 60,3% dos óbitos, seguida por homicídios, com 24,5% e queda acidental com 11,3% dos óbitos.³⁴

Em relação ao sexo dos potenciais doadores, 108 (84,4%) deles eram do sexo masculino e 20 (15,6%) do sexo feminino e a média de idade foi de 30,95 anos. Esse perfil do potencial doador como indivíduo jovem, do sexo masculino, que morre principalmente em decorrência de TCE, reflete os perfis encontrados em outras casuísticas tanto a nível nacional como mundial^{13,24-26,34} e provavelmente a maior exposição desses indivíduos a situações de risco. Quando se consideram indivíduos cuja morte encefálica tenha sido devida à AVE e a outras causas naturais, pode-se observar a prevalência do sexo feminino e uma média de idade mais elevada, provavelmente por tratar-se da população mais acometida por tais agravos.³⁷

Em relação à distribuição por faixa etária, tem-se que 68 deles (54,4%) encontravam-se na faixa dos 21 aos 40 anos, enquanto na faixa de um a 20 anos localizavam-se 22,4% dos indivíduos. Essa mesma predominância foi observada em outra casuística de Sergipe referente ao ano de 2002.²⁶ Estudo realizado em São Paulo, considerando apenas vítimas de trauma, demonstrou que 47,48% dos indivíduos tinham entre 0 e 25 anos e 33,33% deles tinham entre 26 e 45 anos; não foi possível realizar uma comparação entre esses dados, visto que o ponto de corte das faixas etárias não é o mesmo.³⁸

Com relação ao quadro clínico na admissão hospitalar, observou-se que a maioria (n=74; 62,71%) foi admitida em coma, o que era esperado, pois se tratava de pacientes vítimas de trauma. Outras lesões além do TCE estavam presentes em 29 indivíduos (22,66%), sendo que destes, 22 (17,19% do total) eram politraumatizados, porém sem lesões descritas em tórax ou abdome que pudessem ser consideradas como critérios de exclusão.

Em relação ao período em que os óbitos ocorreram, foi observado que eles foram uniformemente distribuídos ao longo do ano, com discreta predominância no primeiro trimestre. Tal achado pode ser justificado pelo fato de tratar-se de um período que engloba férias, o feriado do Carnaval e época de uma tradicional festa local de grandes proporções e, infelizmente, não isenta de vítimas.

Do total de possíveis doadores, 108 (86,4%) foram admitidos no Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE) antes do óbito, enquanto que os demais foram atendidos em outros hospitais da capital ou do interior do Estado. Essa grande proporção de atendimentos nesse mesmo hospital já era esperada e condizente com estudos anteriores,²⁶ pois se trata de hospital referência em trauma no Estado.

O tempo médio de internamento foi de 8783,16 minutos (equivalente a seis dias), sendo o mínimo de 1440 minutos e o máximo de 41550 minutos (28,8 dias). A média do tempo de internamento foi superior ao intervalo mínimo de seis horas necessário para o diagnóstico clínico de morte encefálica, de acordo com o protocolo do CFM¹⁸, portanto, o excesso de tempo e não a sua falta poderia ser considerada como justificativa para a não notificação.

Desses 128 potenciais doadores detectados, apenas em 22 casos (17,19%) houve correspondência com os dados levantados na Central Estadual de Transplantes e apenas seis tornaram-se

doadores efetivos. Esse baixo índice de notificação em Sergipe já havia sido demonstrado anteriormente²⁶ e também ocorre em outros estados brasileiros.⁹ Apesar de baixo, o índice de detecção de potenciais doadores (e, conseqüentemente de doadores efetivos) encontrado no Maranhão é inferior ao de Sergipe.³⁴ Tal fato demonstra que a sub-notificação é um problema de nível nacional que precisa ser corrigido. Talvez o melhor método para conseguir tal objetivo seja investir na atualização dos profissionais de Saúde, para que conheçam os aspectos legais que envolvem o assunto, como a questão da obrigatoriedade, e para que reconheçam a importância da notificação para o sucesso de todo o processo.

Em relação aos dados levantados na Central Estadual de Transplantes, tem-se que no ano de 2007 houve 89 notificações de possíveis doadores de órgãos e tecidos, sendo que 61 delas eram devidas a óbitos por parada cardiorrespiratória (PCR) e 28 eram decorrentes de morte encefálica por diversas etiologias. Em relação ao tipo de busca dos doadores, observou-se que em 31,42% dos casos com registro houve busca ativa por parte dos funcionários da CNCDO/SE, e em 62,58% houve busca passiva.

Com relação à população do estado no referido ano (1.939.426 habitantes), verificou-se uma taxa de 0,46 notificações/milhão de população (0,46 pmp/ano) e de 0,26 doações/milhão de população (0,26 pmp/ano), valores bem abaixo do necessário para atender às necessidades de transplantes.

Observa-se que houve baixas taxas de notificação, aproveitamento e doações efetivas, demonstrando a necessidade urgente de intervenções no sentido de aumentar a disponibilidade de órgãos para transplante.

Toda ação no sentido de procurar aumentar o aproveitamento dos

potenciais doadores deve, portanto, ser empreendida. Deve-se buscar conscientizar os profissionais de saúde sobre a importância da notificação do potencial doador; treiná-los para que seja feito o diagnóstico de morte encefálica, o manejo adequado do potencial doador e uma boa abordagem da família do paciente; investir em campanhas para esclarecimento da sociedade, principalmente sobre o conceito de morte encefálica, na tentativa de reduzir a recusa familiar e investir em hospitais e centrais de transplantes, para permitir a operacionalização efetiva de todo o processo.

CONCLUSÃO

Baseando-se nos resultados deste trabalho, pode-se concluir que o número estimado de potenciais doadores de órgãos no Estado de Sergipe em 2007 foi de 128 casos, sendo que o perfil do possível doador do Estado foi um indivíduo do sexo masculino, adulto jovem, cuja principal causa de óbito foi acidente automobilístico. A maioria foi admitida em coma no hospital e não tinha lesões associadas além do TCE. Os óbitos foram uniformemente distribuídos ao longo do ano e o Hospital de Urgências de Sergipe foi responsável pela maioria dos atendimentos antes do óbito.

O índice de notificação (1:5,82), a taxa de aproveitamento das notificações (56,17%), a taxa de notificação (0,46 pmp/ano) e a taxa de doação (0,26 pmp/ano) foram baixos.

Houve baixo aproveitamento do número de possíveis doadores de órgãos em Sergipe, de onde se pode inferir que há a necessidade de ações político-administrativas que incrementem as doações e transplantes no Estado.

ABSTRACT

Transplant is the best treatment option for some terminal diseases in organs and the only option to interfere in the natural evolution of some kind of insufficiencies. Still, the main source of organs for transplantation is the corpse donor and this amount is not enough to attend the demand due to failures in many parts of the donation-transplant process. **Purpose:** To estimate the amount of possible organ and tissue donors in Sergipe; identify the profile of these possible donors; to calculate donation rates, notification and the reclamation of organ donors in this state. **Methods:** Quantitative, descriptive and retrospective research in which data gathered from the necropsy reports of the Forensic Institute of Sergipe and from the patient's charts reported in the state Transplant Center on the same period was used. **Results:** 1388 necropsy reports related to the deaths occurred from January 1st to December 31st 2007 were analyzed, from which 128 (9.22%) possible donors were selected, being 108 (84.4%) of the male gender. The average age was 30.95 years old and the uppermost age group was from 21 to 40 years old, represented by 54.4% persons. In the majority (86%), victims were attended at the Emergency Hospital of Sergipe, which is the reference in trauma in this state, and the cause of the death in 78 cases (60.94%), was traffic accident. In such period, there were 89 notifications to the Transplant Center, being 28 due to brain death. 50 donations were executed: 41 were strictly corneas, 8 corneas and kidneys and 1 of multiple organs. The notification index was 1:5.82; the utilization rate of notifications was 56.17%; the notification rate was 0.46 pmp and the donation rate 0.26 pmp. **Conclusion:** There was a low utilization in the amount of potential donors, and therefore, actions involving all society levels are necessary with the overall purpose to increase the amount of donations and transplants in Sergipe.

Keywords: Organ Donation; Transplants; Brain Injuries.

REFERÊNCIAS

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs. cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;(270):1339-43.
2. Schunuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;(9):2135-41.
3. Simmons RG, Abress L. Quality of life issues for end-stage renal diseases patients. *Am J Kidney Dis*. 1990;(15):201-8.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL. Comparison of a mortality in all patients on dialysis,

- patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 1999;(341):1725-30.
5. Garcia VD. A política de transplantes no Brasil. *Rev da AMRIGS.* 2006;50(4):312-20.
 6. Salomão A. Atualização em Transplante renal. *J Bras Nephrol.* 2000;(22):244-8.
 7. Silva PR. Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(1):145-52.
 8. Jatene AD, Stol NAG. História do Transplante cardíaco. *Rev. Soc. Cardiol.* 1995;(6):609-61.
 9. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro brasileiro de transplante de órgãos, ano XV, nº4, jan-dez-2009. <Disponível em <http://www.abto.org.br>> (acesso em 10/01/2010).
 10. Pereira WA. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000.
 11. Garcia VD, Abrahão MRC, Hoefelmann N. Procura de órgãos. In: Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD. Transplante de Órgãos e Tecidos. São Paulo: Sarvier. 1997; 91-102.
 12. Matesanz R. Meeting the organ shortage: an European Consensus Document. *Newsletter Transplant.* 1999;(4):4-17.
 13. Miranda B, Segovia C, Sanches M, Felipe C, Naya MT, Matesanz R. Evolution of organ procurement and donor characteristics in Spain. *Transp. Proc.* 1995;(27):2384-8.
 14. Moraes EL, Massarollo MCKB. A recusa familiar para a doação de órgãos e tecidos para transplante. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2008;16(3):458-64.
 15. Cunha TR, Garrafã V, Machado AC, Portillo JAC. Filas para os transplantes de órgãos no Brasil: uma questão bioética. Disponível em <www.unesco.org.uy> (acesso em 15/03/2010).
 16. BRASIL, Leis, etc. Lei nº 9.434 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Seção 1, Brasília, 5 fev. 1997.*
 17. BRASIL, Leis, etc. Decreto nº 2.268 de 30 de junho de 1997. Regulamenta a Lei nº 9.434 de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Seção 1, Brasília, 1 jul. 1997.*
 18. Transplantes de órgãos no Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003. 49. (1) [Editorial]. Disponível <http://www.scielo.br/scielo.php> (acesso em 10/05/2010).
 19. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n.º 1480, de 08 de agosto de 1997. Define os critérios aplicados para o diagnóstico de morte encefálica no Brasil. *Jornal do Conselho Federal de Medicina, p. 7, out. 1997.*
 20. BRASIL. Ministério da saúde: ações e programas /doação de órgãos. Disponível em www.saude.gov.br (acesso em 20/05/2010).
 21. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Lusk R, Weber P, Eakin M et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Eng J Med.* 2003;(349):667-74.
 22. Matesanz R. Organización Nacional de Trasplantes: La consolidación de una estructura. *Rev Esp Trasp.* 1992;(1):81-4.
 23. Marinho A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde Brasileiro. *Cad. Saúde Pública.* 2006;22(10):2229-39.
 24. Boni RC, Delmonte CA, Pestana JOM. Estimativa do número de potenciais doadores de órgãos na cidade de São Paulo em relação à situação do transplante de órgãos no Brasil. *J Bras Transpl.* 2002;(5):59-64.
 25. Nogueira EC, Pereira CU. Potencial para obtenção de órgãos em um hospital de urgência de Sergipe. *J Bras Transplant.* 2007; (10): 756-61.
 26. Alves-Júnior A, Cardoso ES, Figueiredo-Neto PB, Costa PSR, Sarasqueta DFO, Farias TWS et al. Estimativa de potenciais doadores de órgãos e tecidos no estado de Sergipe. *J Bras Transpl.* 2003;(6):208-10.
 27. D'Imperio F. Morte encefálica, cuidados ao doador de órgãos e transplante de pulmão. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2007;19(1).
 28. Rech TH, Rodrigues-Filho EM. Manuseio do potencial doador de múltiplos órgãos. *Rev Bras Ter. intensiva.* 2007;19 (2).
 29. Fagioli FGD, Botoni FA. Tratamento do potencial doador de múltiplos órgãos. *Rev. Med Minas Gerais.* 2009;19(3):242-7.
 30. Platt JL. Xenotransplantation: new risks, new gains. *Nature.* 2000;407:27.
 31. Strom T. Stem cells: a replenishable source of cellular transplants. *Proceedings of a Transplant Odyssey.* 2001;23.
 32. Severino, AJ. Metodologia do Trabalho Científico. São Paulo: Cortez; 2002.
 33. Schein AE, Carvalho PRA, Rocha TS, Guedes RR, Moschetti L; La Salvia JC et al. Avaliação do conhecimento de intensivistas sobre morte encefálica. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2008;20 (2).
 34. Santos ALGA, Silva AAM, Santos RF. Estimativa do número potencial de doadores cadavéricos e da disponibilidade de órgãos e tecidos para transplantes em uma capital do nordeste do Brasil. *J Bras Nephrol.* 2006;28(1):25-30.
 35. Moraes M, Silva RCMA, Ramalho HJ, Silva RF, Abbud-Filho M. As Organizações de Procura de Órgãos (OPOs) são efetivas? Análise de sete anos de atividade de uma OPO brasileira. *Arq Ciênc Saúde.* 2004;11(4):225-9.
 36. Darpon J, Arrieta J, Elorrieta P, Olaizola P, Lavari R, Aranzabal J. Evaluation of a small organ procurement organization in the Basque Country. *J Transpl. Coord.* 1996;6(4):167-70.
 37. Moraes EL, Silva LBB, Moraes TC, Paixão NCS, Izumi NMS, Guarino AJ. O perfil dos potenciais doadores de órgãos e tecidos. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2009;17(5).
 38. Moraes EL, Silva LBB, Glezer M, Paixão NCS, Moraes TC. Trauma e doação de órgãos e tecidos para transplante. *J Bras Transpl.* 2006;(9):561-5.

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 microemulsão e vice-versa. **Reações adversas:** As reações adversas à droga associadas com a administração de myfortic[®] em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróides incluem: Muito comuns: infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, exaureca, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, fadiga, piroxia, 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, hálito, íleo, esofagite, úlcera péptica, sub-íleo, descoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do duto da parótida, doença de refluxo gastro - esofágico, hiperplasia da gengiva, 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 desidusão, hematuria, necrose tubular renal, estreitamento da uretra, impotência. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico como efeitos da classe: colite, esofagite, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, íleo, infecções sérias, neutropenia, pancitopenia. **Embalagens e preços:** Específicos do país. Nota: Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant 2003;4:231-236. 2. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Am J Transplant 2003;4:237-243. 3. Massari P, Duro-Garcia V, Girón F, et al. Safety Assessment of the Conversion From Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Stable Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2005;37:916-919. 4. Salvadori M, Holzer H, Cvatí 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, Tannöver 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.

TRANSPLANTE DE FÍGADO NO PROGRAMA DE TRATAMENTO FORA DE DOMICÍLIO NO ESTADO DE SERGIPE EM 2008. ANÁLISE DE DADOS CLÍNICOS E CUSTO

Liver transplantation in the out of home treatment program in the state of Sergipe in 2008. Clinical analysis and costs.

Bianca Souza Leal¹, Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento², João Augusto Guimarães Figueiredo³, Alex Vianey Callado França².

RESUMO

No Brasil, a maioria dos transplantes de fígado é realizada na região Sudeste. Nos estados em que não há serviço de transplante de fígado, como Sergipe, os pacientes usuários do Sistema Único de Saúde são encaminhados para outros estados e as despesas com deslocamento e ajuda de custo são financiadas pelo Programa de Tratamento Fora de Domicílio (TFD). **Objetivo:** Avaliar os principais aspectos dos pacientes cadastrados para transplante de fígado (pré- e pós-) e custos dos serviços financiados pelo TFD em Sergipe no ano de 2008. **Método:** Análise dos prontuários de 55 pacientes cadastrados no TFD em Sergipe que viajaram em 2008. Foram avaliados: idade, gênero, procedência, naturalidade, presença de cirrose e evolução com óbito em 2008. Compararam-se as características e custos gerados pelos pacientes, acompanhantes e doadores e ainda entre os pacientes transplantados e não-transplantados. **Resultados:** Predominaram pacientes do gênero masculino (63,6%), com idades entre 12 e 59 anos (61,8%) procedentes da capital - Aracaju/SE - (50,9%) e do interior de Sergipe (49,1%). Apresentaram cirrose 80% dos pacientes e 12,7% evoluíram para óbito em 2008. As principais causas da cirrose foram Hepatite C e Alcoolismo, com 15,9% dos casos cada uma. Foram transplantados 30,9% dos pacientes, sendo 76,5% desses transplantes realizados em São Paulo. Os acompanhantes formaram o grupo que gerou maior despesa para o TFD, com gasto de R\$ 217.575,72, em um total de R\$ 442.088,43 incluindo pacientes e doadores. O custo médio de cada paciente financiado pelo TFD foi de R\$ 8.037,97 e quando incluídas despesas adicionais, a média foi de R\$ 10.590,49 por paciente. Os pacientes viajaram em média 4,76 vezes em 2008 e os transplantados geraram despesa 1,8 vezes maior do que os não-transplantados. **Conclusão:** Cirrose hepática foi a principal causa de indicação de transplante de fígado. Em 2008, o custo do programa foi de cerca de R\$ 8.000,00 por paciente, valor que poderia ser investido, em parte, na estruturação de serviço especializado no acompanhamento tanto no pré- quanto no pós-transplante no estado de origem do paciente.

Descritores: Transplante de Fígado, Gastos em Saúde, Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

O primeiro transplante de fígado bem sucedido da América Latina foi realizado no Brasil, no ano de 1985, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.¹ Desde então, vários outros centros passaram a realizar esse procedimento, sendo atualmente procedimento de rotina em muitos serviços hospitalares. Até o primeiro trimestre do ano de 2009 existiam 36 equipes que realizavam transplante de fígado em atividade no Brasil.² A grande maioria dessas equipes atua na região Sudeste, a qual é responsável por cerca de 72% de todos os transplantes de fígado no Brasil.² No estado de Sergipe não existem equipes que realizam transplante de fígado.³ Por essa razão, pacientes portadores de doença hepática terminal que necessitam do procedimento são encaminhados a outros estados, e suas despesas são custeadas pelo Programa de Tratamento Fora de Domicílio (TFD).⁴

O TFD é um benefício estabelecido pela Portaria SAS/Ministério de Saúde nº 055 de 24/02/1999 (D.O.U. de 26/02/1999, em vigor desde 01/03/1999) que consiste no fornecimento de passagens para atendimento médico especializado de diagnose, terapia ou tratamento cirúrgico de alta complexidade, a ser prestado à

Instituição:

¹ Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju/SE

² Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju/SE

³ Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe da Universidade Federal de Sergipe, Arac

Correspondência:

Prof. Dr. Alex Vianey Callado França.

Departamento de Medicina, Hospital Universitário,

Rua Cláudio Batista, s/n, CEP 49060-010 - Aracaju-SE, Brasil.

Fone: (79) 2105-1802.

E-mail: avcfranca@ufs.br

Recebido em: 24.08.2010

Aceito em: 30.09.2010

pacientes atendidos exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em outros estados e entre municípios situados a mais de 50 km de distância. Também está previsto pagamento de ajuda de custo para alimentação e pernoite do paciente e acompanhante, somente após comprovação de tal necessidade mediante análise sócioeconômica efetuada por assistente social do município de origem do paciente.⁴

O repasse do SUS para instituições que realizam transplante de fígado a partir de novembro de 2008 é de R\$ 57.089,41 por procedimento com doador cadáver.⁵ Dessa forma, pacientes usuários do Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe (TFD/SE) que foram submetidos a transplante de fígado agregaram a esse valor o custo de seus deslocamentos, gerando despesa ainda maior para a Saúde Pública do Brasil. Não há estudos locais ou nacionais para dimensionar os custos do TFD com pacientes que necessitam de transplante de fígado. Por esse motivo, faz-se necessário o conhecimento dos principais aspectos desses pacientes e seu impacto econômico para o TFD, uma vez que pode ser possível determinar novas estratégias para diminuir os gastos da saúde pública no estado de Sergipe.

MÉTODOS

Os dados foram obtidos de forma retrospectiva, a partir dos prontuários do Centro de Atenção à Saúde de Sergipe (CASE), localizado em Aracaju-SE. Foram selecionados os 55 prontuários dos pacientes atendidos pelo Programa de Tratamento Fora de Domicílio (TFD) registrados como transplante de fígado e que viajaram para avaliação pré- e pós-transplante ou para realização do mesmo em centros de referência fora do estado de Sergipe no ano de 2008.

As informações adquiridas através dos prontuários foram: gênero, data de nascimento, idade, procedência, naturalidade, ano em que o paciente ingressou no TFD, paciente já transplantado ou não ao ingressar no TFD, presença de cirrose, etiologia da cirrose, outras etiologias para a hepatopatia, indicação do transplante, ano de realização do transplante, local do serviço de avaliação/transplante e caráter público ou privado do serviço de origem. As informações próprias dos pacientes atendidos pelo TFD em 2008 foram: número de viagens realizadas, valor das passagens, valor da ajuda de custo, dias de permanência e dias de internamento no serviço transplantador, medicações utilizadas, despesa com medicações, evolução com óbito e despesa com auxílio funeral. As informações obtidas dos acompanhantes e doadores desses pacientes foram: número de viagens, valor das passagens, valor da ajuda de custo e tempo de permanência no serviço transplantador. Todos os valores foram calculados baseados nos comprovantes de passagens e nos relatórios de ajuda de custo, considerando o valor da diária R\$ 24,751*. As medicações tiveram seus custos calculados de acordo com a tabela de valores dos medicamentos fornecida pelo Centro de Atenção à Saúde de Sergipe (CASE).

Esses dados foram analisados descritivamente e suas variáveis tiveram as frequências calculadas através do programa SPSS versão 11.5 para Windows.

O presente estudo foi desenvolvido pelo Serviço de Hepatologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob número 0043.0.107.000-09 e segue os preceitos da declaração de Helsinque e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram avaliados os 55 prontuários dos pacientes cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe (TFD/SE) para transplante de fígado, que viajaram em 2008. Dentre esses, 20 (36,4%) eram do sexo feminino e 35 (63,6%) do sexo masculino. A idade média foi de 30,4 anos, variando de 10 meses a 68 anos de idade. Quando analisada a faixa etária, notou-se que 15 pacientes (27,3%) tinham idade menor ou igual a 11 anos, 34 (61,8%) apresentaram idade entre 12 e 59 anos e havia 6 pacientes (10,9%) com idade superior ou igual a 60 anos. A maior parte da população estudada (50,9%) foi procedente da cidade de Aracaju/SE, enquanto 27 pacientes (49,1%) relataram proceder do interior de Sergipe, não tendo sido registrado pacientes residentes em outro estado. Quanto à naturalidade, prevaleceram pacientes naturais do interior de Sergipe (41,8%), seguidos pelos naturais de Aracaju/SE (34,6%), sendo 13 (23,6%) pacientes nascidos em outros estados. Em relação à presença de cirrose, constatou-se que 44 (80%) desses pacientes apresentavam cirrose, cinco (9,1%) não possuíam fígado cirrótico e 6 (10,9%) não tiveram esse dado registrado no prontuário. A evolução com óbito no ano de 2008 ocorreu em sete (12,7%) dos pacientes avaliados, sendo todos antes da realização do transplante. Na tabela 1 estão relacionados alguns dos principais aspectos dos pacientes cadastrados no TFD/SE, não sendo observada diferença significativa em relação ao gênero, idade, procedência, naturalidade, presença de cirrose ou ocorrência de óbito em 2008 quando comparado os grupos de pacientes transplantados ou não ($p > 0,05$).

Tabela 1 - Associação entre os principais aspectos dos pacientes cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe em 2008 e a realização do transplante de fígado.

Variáveis	Realização do Transplante			p ^a
	Sim N %	Não N %	Total N %	
Gênero				
Masculino	12 34,3	23 65,7	35 100,0	0,473
Feminino	5 25,0	15 75,0	20 100,0	
Total	17 30,9	38 69,1	55 100,0	
Faixa Etária				
≤ 11 anos	8 53,3	7 46,7	15 100,0	0,083
12-59 anos	8 23,5	26 76,5	34 100,0	
≥ 60 anos	1 16,7	5 83,3	6 100,0	
Total	17 30,9	38 69,1	55 100,0	
Procedência				
Aracaju/SE	10 35,7	18 64,3	28 100,0	0,432
Interior/SE	7 25,9	20 74,1	27 100,0	
Outro estado	-	-	-	
Total	17 30,9	38 69,1	55 100,0	
Naturalidade				
Aracaju/SE	6 31,6	13 68,4	19 100,0	0,740
Interior/SE	6 26,1	17 73,9	23 100,0	
Outro Estado	5 38,5	8 61,5	13 100,0	
Total	17 30,9	38 69,1	55 100,0	

Variáveis	Realização do Transplante			p ^a	
	Sim		Total		
	N	%			
Cirrose					
Sim	13	29,5	44	100,0	0,883
Não	2	40,0	5	100,0	
Total	15	30,6	49	100,0	
Óbito em 2008					
Sim	0	0,0	7	100,0	0,058
Não	17	35,4	48	100,0	
Total	17	30,9	55	100,0	

^a Análise por provas de Qui-quadrado de Pearson.

As demais características do grupo estudado foram sintetizadas na tabela 2, onde se observou que as principais etiologias da cirrose foram Hepatite e Alcoolismo com sete (15,9%) casos cada uma. Em seguida, foram relacionadas Atresia de Vias Biliares, a Hepatite B e Síndrome de Budd-Chiari, com 04 (9,1%) casos para cada etiologia. Os outros 18 (40,9%) pacientes portadores de cirrose tiveram etiologias diversas, destacando-se Hepatite Auto-imune, Doença de Wilson, Colangite Esclerosante Primária, Doença Hepática Gordurosa Não-alcóolica, Hemocromatose, Doença de Byler e outras. Dentre os 11 (20%) pacientes que não possuíam cirrose ou cujos prontuários não especificaram tal fato, a causa mais prevalente da hepatopatia foi Atresia de Vias Biliares em 04 (36,4%) casos, seguida de Síndrome de Alagille em outros 2 (18,2%) casos. Os 5 (57,1%) pacientes restantes tiveram etiologias diversas, como Amiloidose, Doença de Niemann-Pick, Hemangioendotelioma Infantil e Síndrome de Caroli. Os pacientes do presente estudo iniciaram o cadastro no TFD/SE principalmente nos anos de 2007 (23,6%) e 2008 (32,7%), anos que concentram mais da metade dos pacientes analisados; os demais (43,7%), foram introduzidos no TFD/SE entre os anos de 2000 e 2006. Apenas 1 paciente (1,8%) entre todos os avaliados, iniciou o cadastro no TFD/SE após a realização do transplante de fígado. Os pacientes analisados, em sua grande maioria (83,6%) foram oriundos do serviço público, enquanto 9 (16,4%) pacientes vieram de serviços privados. Dentre os 55 indivíduos observados, 17 (30,9%) foram transplantados de fígado até o final do ano de 2008.

Tabela 2 - Características dos pacientes cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe que viajaram em 2008.

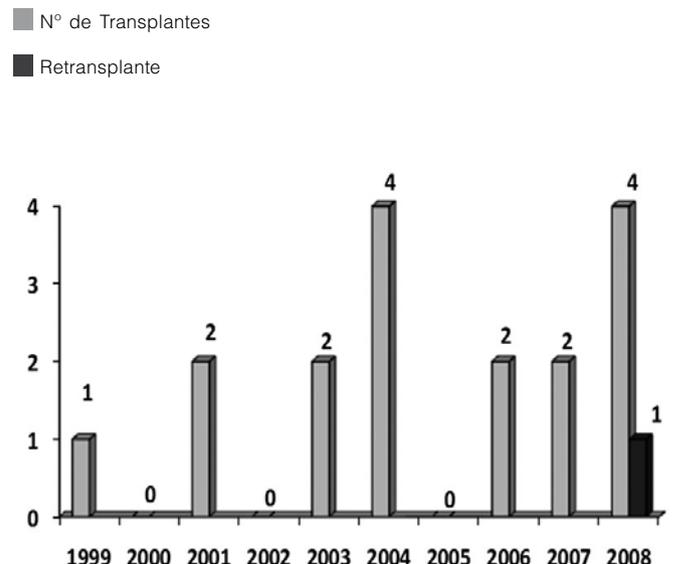
Variáveis	Frequencia	
	N	(%)
Etiologia da Cirrose		
Hepatite C	7	11 (33,3%)
Alcoolismo	7	3 (9,4%)
Atresia de Vias Biliares	4	4 (12,5%)
Hepatite B	4	5 (15,6%)
Sd. de Budd-Chiari	4	9 (28,1%)
Outras	18	11 (34,4%)
Hepatopatia nos pacientes não-cirróticos		
Atresia de Vias Biliares	4	3 (23,1%)
Sd. de Alagille	2	1 (7,7%)

Variáveis	Frequencia	
	N	(%)
Outras	5	1 (7,7%)
Ano de início no TFD		
2008	18	(25,5%)
2007	13	(25,5%)
2006	5	(25,5%)
2005	7	(25,5%)
2004 – 2000	12	(25,5%)
Admitido no TFD		
Pré-transplante	54	(25,5%)
Pós-transplante	1	(25,5%)
Serviço de Origem		
Público	46	(25,5%)
Privado	9	(25,5%)
Paciente transplantado até 2008		
Sim	17	30,9
Não	38	69,1

^aPacientes que não possuíam cirrose ou cujos prontuários não relatavam cirrose.

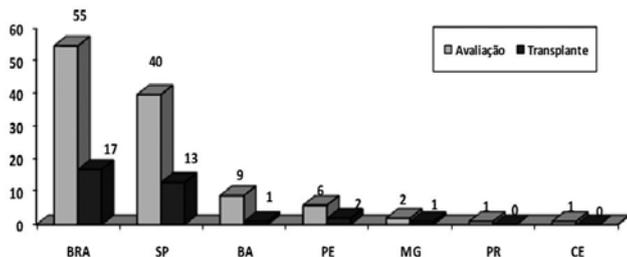
O ano em que se registrou o maior número de transplantes na população estudada foi 2008, quando ocorreram cinco (27,8%) transplantes de fígado, todos com doador falecido, sendo um (5,5%) deles retransplante. Em 2006 e 2007 foram realizados dois (11,1%) transplantes de fígado em cada ano; em 2005, nenhum paciente foi transplantado, enquanto que em 2004 houve quatro (22,2%) casos, e no período de 1999 a 2003 ocorreram os outros cinco (27,8%) transplantes de fígado. No gráfico 1 é possível observar a distribuição dos transplantes realizados nesse grupo ao longo dos anos, no período de 1999 a 2008, destacando-se a realização de um retransplante em 2008.

Gráfico1: Número de transplantes e retransplantes de fígado realizados nos pacientes cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe.



Os serviços de transplante de fígado que mais avaliaram os pacientes do TFD/SE ficavam predominantemente no estado de São Paulo, tendo sido 40 (72,7%) pacientes avaliados nesse local. Na Bahia, foram avaliados 9 (16,4%) pacientes e em Pernambuco, 6 (10,9%) pacientes. Os estados de Minas Gerais, Paraná e Ceará foram responsáveis pela avaliação de 4 (7,3%) pacientes cadastrados no TFD/SE que viajaram em 2008. Houve casos em que os pacientes foram avaliados por mais de um serviço. Quanto ao local de realização do transplante, 76,5% dos transplantes ocorreram no estado de São Paulo, seguido de Pernambuco (11,8%), Bahia (5,9%) e Minas Gerais (5,9%), não havendo transplantes realizados no Paraná e no Ceará entre os pacientes analisados. O gráfico 2 expressa a distribuição nos estados do Brasil onde foram realizadas avaliações de todos os pacientes estudados e onde ocorreram os transplantes de fígado.

Gráfico2: Distribuição no Brasil e entre os estados brasileiros das avaliações e dos transplantes submetidos aos pacientes cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe no ano de 2008.



Em relação aos custos financiados pelo TDF/SE em 2008, a tabela 3 mostra os valores médios gastos com pacientes (n=55), acompanhantes (n=54) e doadores (n=7), além do número de viagens e dos tempos de permanência e internação (este último apenas para pacientes). Os pacientes viajaram mais vezes (4,76) do que os acompanhantes (4,65) e doadores (2,57). Apenas um (1,8%) paciente viajou sem acompanhante em 2008. O tempo médio de permanência no serviço foi maior entre os doadores (59,86 dias), seguido dos acompanhantes (45,2 dias) e dos pacientes (44,8 dias). Os pacientes ficaram internados 14,8 (0 – 174) dias em média. Dos 55 pacientes avaliados, 40 (72,7%) não foram internados nos serviços de transplante de fígado de outros estados em 2008. Quanto às passagens custeadas pelo TFD/SE em 2008, os gastos foram em média de R\$ 2.892,51 por acompanhante, R\$ 2.502,32 por paciente e R\$ 2.243,46 por doador. A ajuda de custo teve valor médio maior entre os doadores (R\$ 1.481,46), seguido dos acompanhantes (R\$ 1.136,67) e pacientes (R\$ 1.105,65). Ao somar esses custos, avalia-se que o valor gasto com pacientes foi de R\$ 198.438,35; com os acompanhantes gastaram-se R\$ 217.575,72 e com doadores, R\$ 26.074,44. Desta forma, a despesa total do TFD/SE com viagens e ajuda de custo em 2008 somando pacientes, acompanhantes e doadores foi de R\$ 442.088,43. A média de gasto dos 55 pacientes cadastrados para transplante de fígado no TFD/SE que viajaram em 2008 foi de R\$ 8.037,97 por paciente.

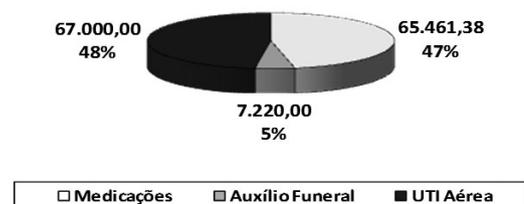
Tabela 3 - Aspectos e custos dos serviços financiados pelo Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe no ano de 2008 para pacientes, acompanhantes e doadores.

Variáveis	Paciente (n=55)		Acompanhante (n=54)		Doador (n=7)		Total ^b
	Média	(%)	Média	(%)	Média	(%)	
Número de viagens ^a	4,76 (1-14)	2,98	4,65 (1-14)	2,86	2,57 (2-6)	1,51	-
Dias de permanência ^a	44,8 (3 – 253)	52,62	45,20 (3 – 253)	53,09	59,86 (16-95)	28,28	-
Dias de internação ^a	14,76 (0 – 174)	35,23	-	-	-	-	-
Despesa com viagens ^b	2.502,32 (0,00-8.535,57)	2.086,92	2.892,51 (389,84-8.535,57)	2.025,83	2.243,46 (964,04 – 5.626,08)	1.581,28	309.527,43
Ajuda de custo ^b	1.105,65 (99,00-6.261,75)	1.280,20	1.136,67 (99,00-6.261,75)	1.314,31	1.481,46 (396,00-2.351,25)	699,25	132.561,00
Custo Total ^b	198.438,25	-	217.575,72	-	26.074,44	-	442.088,43

^aRefere-se ao serviço de avaliação/transplante em outro estado ; ^bValores expressos em Real (R\$).

Associadas a esse valor, há ainda despesas extras com medicações, auxílio funeral (em caso de óbito do paciente em outro estado) e, excepcionalmente, UTI aérea. No gráfico 3 pode-se observar a distribuição dos valores gastos com essas despesas adicionais. Foi possível perceber que 15 (27,3%) pacientes analisados necessitaram de medicações, gerando uma despesa de R\$ 65.461,38 (média de R\$ 4.364,09 por paciente usuário de medicação). Os medicamentos mais utilizados foram os imunossuppressores (Tacrolimo, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato Sódico, Azatioprina, Ciclosporina, Mesalazina, Penicilamina e Prednisona), sendo também utilizados Eritropoetina Humana Recombinante e o Ciprofloxacino. O auxílio funeral foi necessário em dois casos, sendo que o valor gasto foi de R\$ 7.220,00. Houve ainda um caso em que a UTI aérea foi acionada, e o custo desse serviço foi de aproximadamente R\$ 67.000,00. Então, ao adicionar as despesas extras ao gasto com viagens e ajuda de custo dos 55 pacientes cadastrados para transplante de fígado no TFD/SE que viajaram em 2008, tem-se o valor médio de R\$ 10.590,49 por paciente, totalizando o valor de R\$ 582.477,17 de gastos para a saúde pública do Brasil.

Gráfico3: Valores gastos com despesas adicionais em pacientes cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe no ano de 2008.



Por fim, ao realizar análise comparativa entre os aspectos e custos dos pacientes que foram transplantados e aqueles que não foram submetidos ao transplante de fígado, notou-se que os pacientes que foram transplantados viajaram mais vezes (média de 4,94 viagens/

paciente), enquanto o segundo grupo viajou em média 4,68 vezes no ano de 2008. Os pacientes transplantados também permaneceram mais tempo no serviço de outro estado (média de 71,64 dias) em comparação com pacientes não-transplantados (32,79 dias). Quanto aos dias de internamento no serviço de transplante de fígado de outro estado, sete (41,2%) dos pacientes transplantados foram internados, o que resultou em um tempo médio de internação de 20,23 dias para os pacientes desse grupo. Dentre os 38 pacientes que ainda não haviam sido submetidos ao transplante, 8 (21,6%) foram internados, gerando uma média de 12,31 dias de internamento por paciente desse grupo. O custo médio com os pacientes transplantados (R\$ 13.448,64), incluindo as medicações e despesas com acompanhantes e doadores, foi cerca de 1,8 vezes maior do que o custo com pacientes não-transplantados (R\$ 7.325,73). As despesas que mais contribuíram para tal divergência foram: ajuda de custo e medicações, esta última com valor 40 vezes maior no grupo dos transplantados. Na tabela 4 estão expostas as comparações entre os aspectos e valores gastos com os pacientes transplantados e aqueles que não foram submetidos ao transplante de fígado.

Tabela 4 - Comparação entre os pacientes transplantados e não transplantados de fígado cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio em Sergipe que viajaram em 2008.

Variáveis	Transplantados (n=17)		Não-transplantados (n=38)		Total ^b
	Média	DP(±)	Média	DP(±)	
Número de viagens ^a	4,94 (2 – 10)	3,09	4,68 (1 – 14)	2,97	-
Dias de permanência ^a	71,64 (6 – 253)	72,31	32,79 (3 – 174)	36,07	-
Dias de internação ^a	20,23 (0 – 129)	40,10	12,31 (0 – 174)	33,11	-
Despesa com viagens ^b	2.717,56 (0 – 8030,20)	2.366,78	2.406,02 (0 – 8.535,57)	1.975,63	137.627,50
Ajuda de custo ^b	1.757,25 (148,50 – 6.261,75)	1.764,53	814,14 (99,00 – 4.306,50)	873,60	60.810,75
Custo com acompanhantes e doadores ^b	5.326,81 (893,04 – 10.223,48)	2.733,38	4.014,47 (488,84 – 9748,32)	2.222,53	243.105,72
Custo com medicações ^b	3.647,02 (0 – 14.151,60)	4.482,41	91,10 (0 – 2.593,80)	426,85	65.461,38
Custo Total ^b	13.448,64	-	7.325,73	-	507.005,35

^aRefere-se ao serviço de avaliação/transplante em outro estado ; ^bValores expressos em Real (R\$).

DISCUSSÃO

O transplante de fígado é uma terapêutica essencial para pacientes portadores de doença hepática terminal.⁶ Dessa forma, faz-se necessário conhecer os custos e os principais aspectos que envolvem esse procedimento. No estado de Sergipe, os pacientes que estiveram cadastrados no Programa de Tratamento Fora de Domicílio (TFD) para submeter-se à avaliação e/ou transplante em serviços de transplante de fígado de outro estado e que viajaram no ano de 2008, tiveram suas características analisadas através do presente estudo.

O gênero predominante desse grupo foi o masculino (63,6%), enquanto apenas 36,4% dos pacientes eram do gênero feminino. Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), esses valores

são condizentes com a população transplantada de fígado entre os anos de 1995 e 2004, onde 63% dos pacientes eram do gênero masculino e 37% do gênero feminino.² Quanto à faixa etária, aquele mesmo estudo mostrou que 10% dos pacientes eram compostos pela população com idade superior a 60 anos, semelhante aos 10,9% de pacientes encontrados no presente estudo. A faixa etária prevalente em ambos os trabalhos foi composta por pacientes entre 12 e 59 anos.²

Na literatura, há relatos de que a Hepatite C é a principal doença de base para transplantados de fígado (36% dos pacientes), seguida por Atresia de Vias Biliares (11%) e Alcoolismo (10%).² Neste estudo, Hepatite C (15,9%), Alcoolismo (15,9%) e Atresia de Vias Biliares (9,1%) também estiveram entre as principais hepatopatias nos pacientes cirróticos. Entre os não-cirróticos prevaleceu a Atresia de Vias Biliares (36,4%) como principal doença de base. Entre todos os transplantes de fígado realizados entre 1995 e 2004 no Brasil, 5% foram retransplantes, valor idêntico ao encontrado entre os transplantes observados neste estudo. Assim como em todo o país, onde a maior parte (72%) dos transplantes de fígado foi realizada na região Sudeste, 82,4% de todos os transplantes deste estudo foram realizados naquela região.²

A taxa de mortalidade de pacientes em fila de espera para transplante de fígado no Brasil foi estimada em 54,4%.⁷ Esse valor não foi semelhante ao encontrado neste estudo, no qual, dentre os 38 pacientes em avaliação para transplante de fígado, sete (18,4%) faleceram. Essa discordância provavelmente deve-se ao curto tempo de avaliação dos pacientes, ou seja, apenas 12 meses.

Observa-se que a maioria dos transplantes foi realizada em 2006, 2007 e 2008, o que coincide com a implantação do serviço de hepatologia do Hospital Universitário da UFS, que avalia tanto adultos quanto crianças. Esse serviço é o único de referência para atendimento de pacientes portadores de doenças hepáticas no Estado de Sergipe, atendendo apenas usuários do SUS.

Outros aspectos despertaram atenção no presente estudo, como o fato de o gasto total com os acompanhantes (R\$ 217.575,72) ser maior do que o gasto total com os pacientes (R\$ 198.438,25). Tal ocorrência pode ser devido a um número considerável de pacientes crianças, o que reduz o valor das tarifas para as passagens. Além disso, deve-se destacar que os pacientes não recebem o benefício da ajuda de custo durante o período de internação. Um fator que também pode ter contribuído para tal foi a ocorrência de apenas 1 (1,8%) paciente ter viajado sem acompanhante, o que ainda gerou um tempo médio de permanência maior para os acompanhantes (45,2 dias) do que para pacientes (44,8 dias). O número de pacientes (15 = 27,3%) que utilizaram medicamentos fornecidos pelo CASE também foi abaixo do esperado, uma vez que os 17 pacientes (30,9%) transplantados deveriam fazer uso de medicações. Uma explicação plausível para tal discordância pode ser o fornecimento de medicações no serviço de avaliação/transplante de outro estado.

O custo do transplante de fígado para o Sistema Único de Saúde do Brasil a partir de novembro de 2008 foi de R\$ 57.089,41 por procedimento.⁵ Dessa forma, as despesas médias geradas pelos pacientes avaliados em nossos estudos de R\$ 10.590,49 por paciente (incluindo os gastos adicionais) aumentaram em mais de 18% o custo do transplante de fígado. A maior parte desse valor foi gasta com

serviços indispensáveis aos pacientes que necessitam de transplante de fígado. Contudo, poderia haver uma grande redução desse custo com a implantação e capacitação da equipe de saúde no próprio estado de Sergipe para realizar avaliações prévias e posteriores ao transplante. Com a implantação da referida equipe, seria possível diminuir o número de viagens, promovendo melhora da qualidade de vida desses pacientes, bem como redução de custo para o serviço público. Essa constatação torna-se ainda mais presente em pacientes que já realizaram transplante de fígado, pois estes apresentam custo médio ainda maior (R\$ 13.448,64 por paciente transplantado), sendo suas viagens mais frequentes, maior o tempo médio de permanência e internação em serviços de transplante de fígado de outros estados e maiores os custos com viagens, ajuda financeira, despesas com

acompanhantes e medicações.

A implantação da estrutura necessária para realização do transplante no próprio estado de Sergipe também poderia tornar-se uma estratégia para restringir os gastos com o TFD em Sergipe.

CONCLUSÃO

Ao analisar os 55 prontuários dos pacientes cadastrados no TFD/SE para transplante de fígado que viajaram em 2008, constatou-se que, naquele ano, houve um gasto com deslocamento e medicações correspondente a mais de 18% do valor do procedimento de transplante de fígado. Esse gasto adicional poderia ser reduzido através da implantação de novas estratégias para diminuir os gastos da saúde pública no estado de Sergipe.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, liver transplantation is performed mainly in the Southeast region. In states where there is no liver transplantation service, such as Sergipe, patients of the National Health System are driven to other states, and such expenses are funded by the Out of Home Treatment Program (TOH). **Purpose:** The aim of this study was to set main aspects of patients referred to liver transplantation and the costs of services funded by TOH in Sergipe along 2008. **Methods:** Analysis of 55 records of patients who were registered in TOH in Sergipe during 2008. Age, gender, origination, place of birth of the patients, presence of cirrhosis and death in 2008 were assessed. Carers, donors and patients' features and their costs were compared, as well as transplanted versus non-transplanted patients. Some additional costs of those patients were also analyzed. **Results:** Most patients were men (63.6%), with ages between 12 and 59 (61.8%) from Aracaju/SE (50.9%), and 49.1% came from the country area of Sergipe. About 80% of patients presented cirrhosis, and 12.7% died along 2008. The main causes of cirrhosis were hepatitis C and alcoholism, both in 15.9% of cases. Liver transplantation was performed in 30.9% of patients, and 76.5% of those transplantations were performed in São Paulo. Carers caused higher TOH expenditures. R\$ 217,575.72 from a total amount of R\$ 442,088.43 included patients and donors. The average cost of each patient funded by TOH was R\$ 8,037.97 or R\$ 10,590.49, with additional costs included. Patients traveled an average of 4.76 times in 2008, and the transplanted patients spent 1.8 times more than non-transplanted patients. **Conclusion:** Hepatic cirrhosis was the major cause for the TOH indication. It was concluded that the cost of the program was around R\$ 8,000.00 per patient in 2008. Based on this figure, a pre- and post-liver transplantation service could be created at the state level.

Keywords: Liver Transplantation, Health Expenditures, Single Health System.

REFERÊNCIAS

1. Mies S. Transplante de Fígado [revisão]. Rev Ass Med Brasil 1998; 44(2): 127-34.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage na internet]. Registro Brasileiro de Transplantes: RBT 10 anos – Análise Qualitativa 2007 [acesso em 14 de junho de 2009]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/profissionais/rbt/rbt10anos/index.aspx?idCategoria=2>
3. Marinho A, Cardoso SS, Almeida VV. Os Transplantes de Órgãos nos Estados Brasileiros [texto para discussão nº 1317]. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada [homepage na internet], c 2006 [acesso em 2009 Maio 12]. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/sites/000/2/publicacoes/tds/td_1317.pdf
4. Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Brasília (DF): Ministério da Saúde. [acesso em 2009 Jun. 16]. Portaria SAS nº 055. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port99/PT-055.html>
5. Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Brasília (DF): Ministério da Saúde. [acesso em 2009 Jun. 16]. Portaria GM nº 2.041. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/GM/GM-2041re.htm>
6. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. Hepatology. 1984;4(suppl):107-10.
7. Marinho A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2006 out;22(10):2229-39.

IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO RESIDENTE EM UMA UNIDADE DE TRANSPLANTE HEPÁTICO E RENAL: INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS REALIZADAS

Importance of a Resident Pharmacist in a Liver and Kidney Transplantation Unit: Pharmaceutical Interventions Performed

Thalita Rodrigues de Souza¹, Diana Maria de Almeida Lopes², Natália Martins Freire², Geysa Andrade Salmito¹, Helaine Cristina Alves de Vasconcelos², Alene Barros de Oliveira², Alexsandra Nunes Pinheiro², Eugenie Desirée Rabelo Néri^{1,2}, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes³, José Huygens Parente Garcia⁴.

RESUMO

O papel do farmacêutico clínico no atendimento a pacientes internados tem evoluído ao longo do tempo, com ênfase no cuidado farmacêutico. Nesse cenário, o farmacêutico residente tem contribuído substancialmente, para que pacientes transplantados hepáticos e renais sejam beneficiados com as intervenções farmacêuticas, que funcionam como ferramenta efetiva para melhoria da qualidade da assistência hospitalar. **Objetivo:** relatar as intervenções farmacêuticas (IF) realizadas pelo farmacêutico residente nas unidade de transplante hepático e renal de um Hospital Universitário, identificando problemas relacionados com medicamentos (PRM) durante o período de internação e alta de pacientes transplantados. **Métodos:** estudo transversal, no qual foram analisadas intervenções farmacêuticas realizadas pelo farmacêutico residente com pacientes transplantados hepáticos e renais no período de maio a setembro de 2010. **Resultados:** Durante o período de estudo foram acompanhados 219 pacientes, tendo sido detectado PRM em prescrições de 47 (21,5%) deles. Dos pacientes com PRM, 51,06% (n=24) eram do sexo feminino. Os medicamentos envolvidos nos PRM identificados foram classificados de acordo com o Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), tendo maior prevalência aqueles relacionados ao sistema cardiovascular e nervoso, respectivamente (43,47% e 17,39%). Foram identificados 81 PRM, dos quais 98,75% foram prevenidos através da IF, com aceitação de 98,76%. Os médicos foram os profissionais mais contatados (97,50%), seguido dos enfermeiros (2,50%). Quando Classificados pelo II Consenso de Granada, os PRM de necessidade ocorreram em 68,80% (n=55), os de segurança 28,80% (n=23) e os de efetividade 2,50% (n=2). Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na aceitação da intervenção para os diferentes tipos de PRM ($p=0,873$). **Conclusões:** Os resultados sugerem que a participação do farmacêutico residente na equipe assistencial é útil para prevenir a ocorrência de PRM, sendo bem aceita pelos demais membros da equipe de saúde e coopera para a segurança do processo assistencial aos pacientes transplantados hepáticos e renais.

Descritores: Transplante Hepático; Transplante renal; Cuidados Farmacêuticos.

INTRODUÇÃO

O Brasil possui atualmente um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, contando com 548 estabelecimentos de saúde e 1376 equipes médicas autorizados a realizar transplantes. O Sistema Nacional de Transplantes está presente em 25 estados do país por meio das Centrais Estaduais de Transplantes e é considerado procedimento de alta complexidade e alto custo, sendo financiado pelo Sistema único de Saúde – SUS.¹

Os transplantes renais começaram a ser realizados no Brasil a partir de 1960, passando a melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores de doenças renais. Em 2004, foi publicada a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, incluindo em seu corpo tópicos específicos sobre transplantes. A insuficiência renal crônica é responsável por um crescente número de pacientes submetidos às terapias renais substitutivas, incluindo diálises e transplantes renais. Em 2007, o SUS investiu cerca de 2 bilhões de reais em diálises, procedimentos relacionados a transplantes e medicamentos.²

Instituição:

1 Residência Multiprofissional em Atenção Hospitalar à Saúde. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Serviço de Farmácia. Hospital Universitário Walter Cantídio. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

3 Serviço de Transplante Renal. Hospital Universitário Walter Cantídio. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

4 Serviço de Transplante Hepático. Hospital Universitário Walter Cantídio. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

Correspondência:

Thalita Rodrigues de Souza

Rua Cap. Francisco Pedro, 1290 - Rodolfo Teófilo - CEP 60.430-372 - Fortaleza - CE, Brasil

Fone: (85) 3366.8606 / Fax: (85) 3366.8606

E-mail: thalita@huwc.ufc.br / resmulti@huwc.ufc.br

Recebido em: 08.09.2010

Aceito em: 30.09.2010

O Transplante de fígado foi realizado pela primeira vez no Brasil com sucesso em 1985 e, desde então, vem contribuindo para salvar vidas de pacientes em fase crônica progressiva e irreversível de doença hepática. Atualmente, a sobrevida do paciente portador de doença hepática crônica submetido a transplante entre o primeiro e o quinto ano varia de 70 a 90%. Para algumas indicações, como na doença hepática crônica colestatática, a sobrevida é ainda melhor. Dados epidemiológicos de transplantes hepáticos realizados no Brasil apontam tendência de crescimento, sendo também evidente a crescente participação do Nordeste no incremento desse indicador.^{3,4}

A gravidade das doenças renais e hepáticas, seu impacto social e econômico sobre o sistema público de saúde no Brasil e a complexidade técnica no manejo dos pacientes (da fase pré-transplante ao pós-transplante), requer dedicação especial por parte da equipe multidisciplinar. Em sua maioria, pacientes candidatos a transplante e aqueles no pós-transplante, apresentam várias co-morbidades e são polimedicados, tendo destaque no plano farmacoterapêutico os imunossupressores e antimicrobianos.

No esforço multidisciplinar de prover o melhor cuidado aos pacientes, o farmacêutico deve estar presente. Nesse contexto, Martin ressalta a importância e o papel clínico desempenhado pelo farmacêutico atuando nas unidades de transplantes, destacando que muitos centros incorporam o farmacêutico, face à necessidade de monitoramento dos fármacos imunossupressores e outros medicamentos utilizados pelos pacientes transplantados.⁵

Segundo Kaboli, os farmacêuticos egressos de cursos de especialização em Farmácia Clínica e Residência, bem como aqueles com especialização, mestrado e doutorado em farmacologia clínica podem ser incorporados às equipes de transplante e de atendimento hospitalar a pacientes críticos. Nesse cenário, vale destacar a implantação em 2010 da Residência Multiprofissional em Atenção Hospitalar à Saúde na Universidade Federal do Ceará, com área de concentração em Transplante, que forma entre outros profissionais o farmacêutico, para atuar especificamente junto a esse grupo de pacientes.⁶

O uso de medicamentos por pacientes transplantados hepático e renal perpassa a profilaxia, tratamento de infecções secundárias, controle de rejeição, entre outros e requer para o sucesso do transplante o monitoramento do uso, análise de incompatibilidades, manejo das interações medicamentosas clinicamente significativas, orientação sobre o uso racional dos medicamentos, acompanhamento dos níveis séricos, entre outras estratégias.

Para Rovers e Currie, a inserção do farmacêutico clínico nesse cenário, participando ativamente das visitas clínicas diárias, provendo suporte de informações à equipe médica e de enfermagem, realizando a reconciliação medicamentosa (no internamento, transferência entre unidades e alta) e atuando diretamente com o paciente e familiares, buscando aumentar a adesão e participação ativa dos pacientes na sua própria terapêutica, desponta como oportuna e relevante, sobretudo quando consideradas as possibilidades de incremento da segurança do processo assistencial.⁷

A atuação do farmacêutico na visita clínica diária a pacientes críticos vem sendo amplamente estudada. Leape e colaboradores,

em ensaio clínico controlado, verificaram que a presença do farmacêutico na visita clínica diária a pacientes críticos foi responsável pela redução de 66% dos eventos adversos relacionados a medicamentos.⁸ MacLaren e colaboradores verificaram que a presença de um farmacêutico em unidade de pacientes críticos também estava relacionada à redução de custos, corroborando achados de Schumock e colaboradores que identificaram que para cada dólar investido em ações de farmácia clínica, 16,70 dólares retornavam sob a forma de benefícios ao paciente.^{9,10}

No Brasil, a atuação clínica do farmacêutico no manejo de pacientes transplantados iniciou juntamente com os primeiros transplantes realizados no país, através da dispensação e acompanhamento ambulatorial. Nos últimos dez anos, a atuação clínica do farmacêutico junto a pacientes transplantados tem sido ampliada na assistência hospitalar, focando especialmente a segurança do uso de medicamentos, no manejo da farmacoterapia e sua monitoração. Nessas atividades, existem riscos relacionados à efetividade e segurança dos medicamentos. Dentre os riscos identificados, estão desvios de qualidade e reações adversas. A atuação do farmacêutico situa o paciente como ser ativo e co-responsável por seu tratamento. Essa atividade foi definida por Hepler e Strand, como Atenção Farmacêutica.¹¹

Apesar de vasta literatura internacional, no Brasil ainda são incipientes estudos que avaliem o impacto da atividade clínica do farmacêutico em grupos específicos de pacientes, tais como os transplantados.¹²

Dentre as intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico no ambiente hospitalar, podem ser citadas as de caráter educativo (para o cuidador, equipe multidisciplinar: médica e de enfermagem e para o paciente), revisão da terapia medicamentosa instituída, monitoramento dos resultados terapêuticos e acompanhamento desses pacientes desde o momento de seu internamento até a alta e o retorno ao ambulatório.^{7,13}

O objetivo do presente estudo é relatar intervenções farmacêuticas realizadas durante a rotina diária do farmacêutico residente nas unidades de transplante hepático e renal de um Hospital Universitário, descrevendo os tipos de PRM identificados, bem como as intervenções realizadas durante o período de internação (da admissão até a alta) dos pacientes transplantados.

MÉTODO

Desenho do estudo

Estudo descritivo, transversal, no qual foram analisados os registros da atividade clínica de rotina do farmacêutico residente em transplante dirigida a pacientes transplantados renais e hepáticos no período de maio a setembro de 2010 em hospital universitário terciário, com 243 leitos, cujos Serviços de Transplante Hepático e Renal são referência no Norte-Nordeste para a atividade, tendo realizado em 2009 147 transplantes, sendo 82 de fígado e 65 de rim.¹⁴

A farmácia do hospital universitário está presente na assistência aos pacientes candidatos a transplante e transplantados em todas as fases. Esse atendimento inicia-se no ambulatório, por meio da dispensação e orientação quanto ao uso dos medicamentos, prossegue durante o ato

cirúrgico com a dispensação de todos os materiais e medicamentos necessários ao transplante, perpassa o período de internação e permanece no período pós-alta com a dispensação e monitoração do uso dos medicamentos. Durante o internamento são realizados como rotina acompanhamento farmacoterapêutico, identificação de PRM, intervenções, provisão e dispensação de medicamentos, identificação e notificação de reações adversas, sendo que todas essas atividades são devidamente registradas.

A dispensação de medicamentos aos pacientes internados é realizada para os pacientes transplantados através de sistema individual para 24h, baseada em segundas vias de prescrições manuscritas ou digitadas.

A rotina do farmacêutico residente iniciava com o preenchimento da ficha de seguimento farmacoterapêutico do paciente. Essa ficha continha informações sobre o estado de saúde do paciente, co-morbidades, medicamentos utilizados no momento do internamento, história de alergia a medicamentos, entre outros. Em seguida, eram realizados a análise da segunda via da prescrição médica e o aviamento e conferência da dispensação dos medicamentos. Na etapa de análise da prescrição eram identificados os problemas potenciais em prescrições, Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), e intervenções específicas para cada questão. A identificação dos problemas era seguida da análise dos registros no prontuário do paciente, sobretudo da evolução e das informações sobre a administração de medicamentos. Após analisar as informações coletadas, eram realizadas as intervenções farmacêuticas (IF) junto ao corpo médico e de enfermagem dos Serviços de Transplante hepático e renal, sendo registradas as aceitação.

Classificação dos problemas relacionados com medicamentos

Os PRM são conceituados por Santos e colaboradores como “*problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, devidos à farmacoterapia que, provocados por diversas causas, conduzem ao não alcance do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados*”. A classificação dos PRM neste estudo seguiu o 2º Consenso de Granada (1999), sendo classificados em **necessidade** (PRM 1 – O doente tem um problema de saúde por não utilizar o medicamento que necessita; PRM 2 – O doente tem um problema de saúde por utilizar um medicamento que não necessita); **efetividade** (PRM 3 – O doente tem um problema de saúde por uma inefetividade não-quantitativa do medicamento; PRM 4 – O doente tem um problema de saúde por uma inefetividade quantitativa do medicamento) e **segurança** (PRM 5 – O doente tem um problema de saúde por uma insegurança não-quantitativa de um medicamento; PRM 6 – O doente tem um problema de saúde por uma insegurança quantitativa de um medicamento).¹⁵

Categorização dos medicamentos

Os medicamentos envolvidos em PRM foram categorizados de acordo com a classificação ATC (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification), utilizada pela Organização Mundial de Saúde.¹⁶

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) 16 (2007). Os valores foram expressos em frequências relativas e absolutas e medidas de tendência central. Para a análise de proporções utilizou-se testes não-paramétricos (χ^2 , Fisher-Freeman-Halton). O grau de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$.

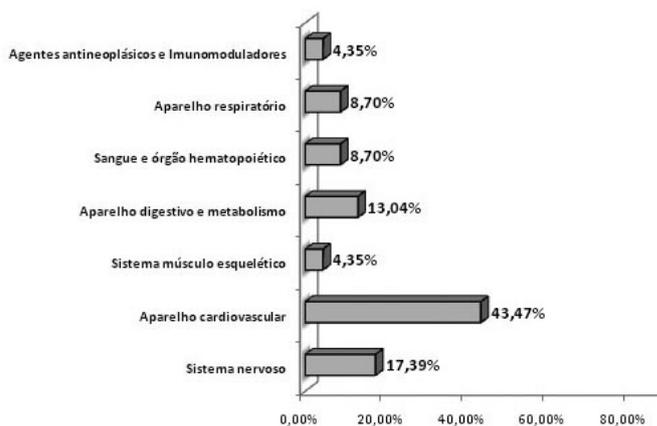
RESULTADOS

No período analisado, foram acompanhados 219 pacientes, tendo sido detectado PRM em prescrições de 47 (21,50%) pacientes. Desses, 51,06% (n=24) eram do sexo feminino. Nas prescrições analisadas foram identificados 81 PRM, envolvendo 25 medicamentos diferentes.

Os medicamentos mais prevalentes envolvidos nos PRM, foram: cloridrato de propranolol, losartana potássica, nifedipina, clonidina, atenolol, maleato de enalapril, atorvastatina, bromazepam e levodopa+carbidopa. Utilizando-se a classificação ATC, as classes mais envolvidas nos PRM foram o sistema cardiovascular (43,47%; n=10) e o sistema nervoso (17,39%; n=4) (Figura 1).

Figura 1: Classificação ATC dos medicamentos identificados nos PRM e objeto das intervenções realizadas por farmacêutico residente em serviços de transplante hepático e renal em hospital universitário, no período de maio a setembro de 2010. (Anexado em formato TIF com resolução de 96 dpi).

CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICO TERAPÊUTICO (ATC)



Para os 81 PRM identificados no período analisado, o farmacêutico residente realizou 81 IF, tendo sido aceitas 80 (98,76%), conforme demonstrado na Tabela 1. A maior parte dos PRM identificados foi referente à necessidade. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na aceitação da intervenção entre os diferentes tipos de PRM ($p=0,873$).

Tabela 1: Categorização dos problemas relacionados com medicamentos (PRM) potenciais, detectados por farmacêutico residente em unidades de transplante em hospital universitário, no período de maio a setembro de 2010.

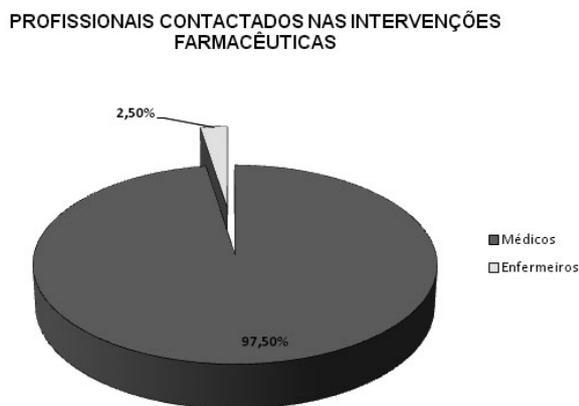
Classificação dos PRM	Intervenções Aceitas		Intervenções não aceitas		Total	P
	nº	%	nº	%		
Necessidade	55	68,8%	0	0%	55	0,873
Efetividade	2	2,5%	0	0%	2	-
Segurança	23	28,8%	1	100%	24	-

1. Método de classificação: Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos, 1999; 2. Teste chi quadrado de person ou Teste exato de Fisher's, (significância $p = <0,05$).

Os PRM de necessidade identificados perfizeram um total de 68,8%, tais como: falta de medicamentos, seja por prescrição de medicamento não padronizado na instituição hospitalar (n=15) ou por desabastecimento da Farmácia (n=40). Já os PRM de efetividade 2,5% relacionaram-se à subdoses (n=2) dos medicamentos prescritos. Os PRM de segurança 28,8% relacionaram-se à prescrições redigidas de forma inapropriada, tais como: diluições de injetáveis de modo inadequado, informação inadequada relativa à posologia, dose, forma farmacêutica, via, intervalo entre doses ou de reações adversas (n=23).

Das 80 IF aceitas, 97,50% (n=78) foram dirigidas aos médicos e 2,50% (n=2) aos enfermeiros (Figura 2). Não foi identificada diferença estatisticamente significativa na aceitação por parte do profissional contactado quanto aos tipos de PRM ($p=0,300$).

Figura 2: Profissionais contactados durante as intervenções realizadas por farmacêutico residente, em hospital universitário, no período de maio a setembro de 2010.



DISCUSSÃO

A intervenção farmacêutica é o momento no qual o farmacêutico, em contato com o médico ou enfermeiro realiza recomendações e

apresenta evidências para as mesmas, dando suporte aos demais profissionais para escolha e adoção das melhores práticas na assistência ao paciente, sobretudo no tocante à farmacoterapia, incluindo a avaliação do uso dos medicamentos e impacto sobre a qualidade de vida.¹⁷ A IF pode ser resultante da identificação de PRM, devendo ser contínua e incorporada ao cotidiano da farmácia hospitalar.⁷

Os problemas durante as várias fases da assistência hospitalar à saúde (prescrição, dispensação e administração de medicamentos) estão geralmente associados a maiores riscos aos pacientes. Admitir a existência de problemas, que em sua grande maioria estão associados à condição humana, é o primeiro passo para evitá-los e tornar a assistência mais segura. O *Institute of Medicine* dos Estados Unidos da América aborda amplamente desde 1999 esses problemas e as formas de evitá-los, estando nelas inserida a presença do farmacêutico na análise da farmacoterapia e realização de intervenções farmacêuticas.⁷

A implementação da IF como atividade rotineira no atendimento a pacientes transplantados é uma das ações para reduzir a chance de que as falhas do processo assistencial relacionadas à farmacoterapia atinjam o paciente e demonstra compromisso com a qualidade da assistência.⁷⁻⁹

No presente estudo, foi possível verificar que cerca de 1/5 dos pacientes internados nas unidades de transplante hepático e renal necessitaram de IF com relação às suas prescrições, tendo estas ampla aceitação por parte dos demais membros da equipe de saúde.

A aceitação das IF obtida no presente estudo (98,76%) foi maior do que aquela obtida nos estudos de Nunes e colaboradores (70,0%) e de Alano (79,0%), podendo ser reflexo da boa integração entre o farmacêutico e os demais membros da equipe, além da preocupação constante com a qualidade e segurança da assistência prestada.^{18,19}

A integração e boa comunicação entre os membros da equipe assistencial é fator contribuinte para a segurança do paciente.^{8,9}

Os medicamentos mais envolvidos nos PRM identificados pertenciam ao sistema cardiovascular, sendo indicativo da necessidade de maior atenção por parte da equipe multiprofissional sobre tais medicamentos no tocante à prescrição, dispensação e administração. Dados semelhantes foram identificados por Nunes e colaboradores (31,72% - sistema cardiovascular e 15,54% - sistema nervoso) e Alano (30,2% - sistema cardiovascular e 27,5% - sistema nervoso).^{18,19}

Os PRM de necessidade corresponderam à maior parte dos problemas identificados. Com a participação direta do farmacêutico na monitoração da farmacoterapia, a prescrição de medicamentos não padronizados e, portanto, não disponíveis na instituição, era prontamente agilizada pelo farmacêutico residente junto ao setor responsável pela aquisição, mantendo a equipe permanentemente informada e as condutas alternativas sugeridas até a chegada do medicamento. Diante do problema da ruptura do estoque, o farmacêutico residente atuava através da identificação e sugestão de alternativas terapêuticas disponíveis, e funcionando como elo entre a estrutura logística da instituição para a solução definitiva do problema. O contato entre o farmacêutico residente e os responsáveis pela logística de suprimentos da instituição foi

realizado a cada problema identificado, facilitando sua correção, eliminando reflexos negativos para pacientes e processo assistencial. Os casos de PRM de efetividade e de segurança estavam principalmente associados a problemas de redação das prescrições, os quais poderiam ser sanados através da informatização das prescrições, e que foram identificados e corrigidos antes da dispensação e administração do medicamento, portanto sem reflexos negativos no processo assistencial. Problemas semelhantes foram identificados em outros hospitais universitários brasileiros por Cruciol-Souza e colaboradores, Sebastião e Louro e colaboradores²⁰⁻²³

Os dados deste estudo dão indicações de que a informatização do processo de prescrição e a educação continuada da equipe de saúde para a prescrição, dispensação e administração racional de

medicamentos podem ser medidas que, se adotadas, colaborarão para a manutenção de um ambiente assistencial mais seguro. A implementação das ações sugeridas para a segurança do processo assistencial reveste-se de especial importância quando consideramos que o estudo foi conduzido em um hospital universitário.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que a participação do farmacêutico residente na equipe assistencial de transplante hepático e renal do hospital universitário é importante, necessária e amplamente aceita pela equipe médica e de enfermagem, contribuindo para o contínuo aprimoramento da qualidade da assistência prestada aos pacientes.

ABSTRACT

The role of clinical pharmacists in the patient care in hospitals has evolved over time, with emphasis on pharmaceutical care. In this scenario, the resident pharmacist has substantially contributed to liver and kidney transplant patients and to the benefits from pharmaceutical interventions that act as an effective tool to improve the quality of the hospital care. **Purpose:** To report pharmaceutical interventions (PI) performed by the resident pharmacist in a kidney and liver transplantation unit at a University Hospital, identifying drug related problems (DRP) along the admission period and discharge of transplanted patients. **Methods:** A retrospective study analyzing pharmaceutical interventions made by the resident pharmacist in kidney and liver transplanted patients from May to September, 2010. **RESULTS:** During the studied period, 219 patients were followed, and among them, it was detected 47 DPR (21.50%). From those patients, 51.06% (n= 24) were female. Drugs involved in the identified DPR were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), with a higher prevalence of the cardiovascular and nervous systems, 43.47% and 17.39% respectively. It was identified 81 DPR, 98.75% of them were prevented through the PI, with 98.76% acceptance. Doctors were the most requested professional (97.50%), followed by nurses (2.50%). When ranked by the II Granada Consensus, needing DPR occurred in 68.80% (n= 55), safety: 28.80% (n=23), and effectiveness, 2.50% (n= 2). It was found no statistical significance in the intervention acceptance among the different DPR (p=0.873). **Conclusions:** Results suggest that the participation of a resident pharmacist in the medical care is useful to prevent DRP, and it is well accepted by other team members, contributing for a safe and necessary treatment for liver and kidney transplanted patients.

Keywords: Liver Transplantation; Kidney Transplantation; Pharmaceutical Care.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004>>, Acesso em 01/10/10.
2. Guerra AAJ, Acúrio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Comini MC, Queiroz COV, Silva GD. Ciclosporina versus tacrolimus no transplante renal no Brasil: uma comparação de custos. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26:163-74.
3. Tomé S, Well JT, Said A, Lucery MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J. Hepatology*. 2008;48:567-77.
4. Portela MP, Néri EDR, Fonteles MMF, Garcia JHP, Fernandes MEP. O custo do transplante hepático em um hospital universitário do Brasil. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2010;56:322-26.
5. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation practice of transplantation. *Clinical Transplantation*. 2004;18:50-54.
6. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ. Clinical Pharmacists and Inpatient Medical Care. A Systematic review. *Arch. Intern. Med*. 2006;166:955-63.
7. Rovers, JP, Currie, JD. Guia Prático da Atenção Farmacêutica. Pharmabooks. 3a edição. 2010. p.305.
8. Leape et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267-70 (18) (level II evidence).
9. MacLaren et al. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med*. 2008 Vol. 36, No. 12.
10. Schumock GT, Meek PD, Ploetz PA, et al: Economic evaluations of clinical pharmacy services—1988–1995. The Publications Committee of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 1996;16:1188–208.
11. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am. J. Hosp. Pharm*. 1990;47:533-43.
12. Romano-Lieber NS, Teixeira JVV, Farhat FCLG, Ribeiro E, Crozatti MTL, Oliveira GSA. Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. *Cad. Saúde Pública*. 2002;18:1499-507.

13. Klein A, Otto G, Krümer. Impact of a Pharmaceutical Care Program on Liver Transplant Patients' Compliance with Immunosuppressive Medication: A Prospective, Randomized, Controlled Trial Using Electronic Monitoring. *Transplantation*. 2009;87:839-47.
14. Hospital Universitário Walter Cantídio. Histórico de Fundação da Instituição. [acessado em 22 de setembro de 2010] Disponível em: <http://www.huwc.ufc.br/instituicao/historico>.
15. Santos H, Iglésias P, Llimós-Fernández F, Faus MJ, Rodrigues LM. Segundo consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com medicamentos: Acta médica portuguesa. 2004;17:56-66.
16. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC). Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC code) 2010 [acesso em: 22 agost. 2010]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
17. Amaral MFZ, Amaral RG, Provin MP. Intervenção Farmacêutica no Processo de cuidado farmacêutico: Uma revisão. *Revista eletrônica de farmácia*. 2008;1:60-6.
18. Alano GM, Galato D. Indicadores do Serviço do Serviço de Atenção Farmacêutica (SAF) da Universidade do Rio Grande do Sul de Santa Catarina. *Revista de Ciência & Saúde Pública*. 2010;461-8.
19. Nunes PCH, Pereira BMG, Nominato JCS, Albuquerque EM, Silva LFN, Castro IRS, Castilho SR. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. *Rev. Bras. Cienc. Farm*. 2008;44:691-9.
20. Gommans J, McIntosh P, Bee S, Allan W. Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions. *Int Med J*. 2008;38:243-8.
21. Cruciol-Souza JM, Thomson JC, Catisti DG. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. *Rev Bras Educ Med*. 2008;32(2):188-96.
22. Sebastião ECO. Avaliação do cumprimento das exigências legais em ordens médicas em serviço de farmácia hospitalar de Ouro Preto e implicações na qualidade assistencial ao paciente. *Rev Ciênc Farm*. 2002;23(1):71-85.
23. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública* 2007;41(6):1042-8.

TRANSPLANTE RENAL NO PACIENTE DIABÉTICO COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Kidney transplantation in diabetic patients with chronic kidney disease

Irene de Lourdes Noronha^{1,2}, Pablo Girardelli Mendonça Mesquita^{1,2}, José Osmar Medina Pestana³

RESUMO

O diabetes mellitus é uma das principais etiologias da doença renal crônica no Brasil e no mundo. Nos pacientes que se encontram em estágio V de doença renal crônica, torna-se necessária a terapia renal substitutiva, que pode ser realizada através do transplante renal ou diálise. A diálise é a opção terapêutica com maior número de pacientes, apesar de ser a modalidade associada à menor sobrevida do paciente. As opções de transplante para paciente diabético são o transplante renal com doador vivo ou falecido ou transplante duplo de rim e pâncreas. O presente estudo teve como objetivo fazer uma revisão dos aspectos específicos do transplante renal em pacientes diabéticos, avaliar o impacto do transplante renal nas complicações crônicas do diabetes e, por fim, apresentar os resultados disponíveis na literatura que permitem avaliar qual a melhor modalidade de transplante para esses doentes. Com relação à avaliação pré-transplante, devido ao alto risco cardiovascular, a avaliação da doença arterial coronariana e doença arterial periférica devem ser realizadas de forma mais detalhada no paciente diabético. Além disso, o estudo das disfunções miccionais está indicado, devido à alta prevalência de bexiga neurogênica nesses pacientes. Em relação às complicações crônicas do diabetes, as evidências atuais sugerem que no transplante renal ocorre uma estabilização das lesões da retina na maioria dos pacientes, melhora na qualidade de vida, e melhora dos episódios de hipotensão postural e sintomas gastrointestinais. Em contrapartida, observa-se maior número de eventos cardiovasculares em comparação aos não-diabéticos e recidiva da nefropatia em porcentagem limitada dos casos. Com relação às modalidades de transplante disponíveis para o paciente diabético, os melhores resultados de sobrevida do paciente e do enxerto foram obtidos através da realização de transplante renal isolado com doador vivo ou com transplante duplo de rim e pâncreas, sendo o transplante renal isolado com doador falecido a modalidade associada aos piores índices de sobrevida, tanto do paciente quanto do enxerto.

Descritores: Diabetes Mellitus; Insuficiência Renal; Transplante.

Instituição:

¹ Laboratório Nefrologia Celular, Genética e Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

² Departamento de Nefrologia (hemodiálise e transplante) do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

³ Departamento de Nefrologia do Hospital do Rim e Hipertensão – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:

Prof.ª. Dra. Irene L. Noronha

Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular da Faculdade de Medicina da USP

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

Telefone: (11) 3061-8403.

E-mail: irenenor@usp.br

Recebido em: 22.07.2010

Aceito em: 01.09.2010

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma das principais causas da doença renal crônica no Brasil e no mundo. A história natural da nefropatia diabética caracteriza-se pela evolução lenta e progressiva, culminando com doença renal crônica estágio V, que leva à necessidade de terapia substitutiva renal (diálise e/ou transplante).

Os pacientes diabéticos submetidos a tratamento dialítico apresentam maior mortalidade em relação ao transplante renal, como será discutido adiante.

O transplante renal em pacientes diabéticos possui algumas particularidades tanto no pré-transplante como no pós-transplante. No pré-transplante destaca-se a importância da avaliação criteriosa do risco cardiovascular, da doença vascular periférica e das disfunções miccionais. No pós-transplante ocorre maior dificuldade de controle glicêmico, aumento de incidência de infecções, além de maior risco de eventos cardiovasculares.

Neste capítulo serão abordados vários aspectos específicos do transplante renal em paciente diabético.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho consiste de revisão bibliográfica realizado através de pesquisa dos bancos de dados MEDLINE (PubMed: Cumulative Index Medicus). Foram selecionados artigos científicos publicados preferencialmente nos artigos mais recentes. Durante o levantamento bibliográfico foram utilizadas diversas combinações de palavras-chaves, como por exemplo: “diabetes mellitus”, “nefropatia diabética”, “transplante renal”, “transplante duplo rim e pâncreas” e “insuficiência renal”. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos de revisão, artigos originais e consensos.

O TRANSPLANTE RENAL NO PACIENTE DIABÉTICO

O transplante renal é uma modalidade de transplante bem estabelecida. Desde a década de 60, quando a técnica foi implantada no nosso meio até os dias de hoje, mais de 45.000 transplantes de rim já foram realizados no Brasil.¹

O transplante renal pode ser feito com doador vivo ou doador falecido. Trata-se de uma cirurgia de média duração (de três a quatro horas), sem necessidade de abordagem intraperitoneal, o que facilita a rápida recuperação no pós-operatório. Além desses aspectos cirúrgicos e, graças à experiência clínica acumulada ao longo dos 45 anos de atividade nessa área, os resultados do transplante renal são muito bons.² Além do tempo de internação do transplante renal ser relativamente curto, deve-se ressaltar que a necessidade de reinternações é limitada.

No Brasil existem 235 equipes cadastradas para realizar transplante renal, sendo que 136 encontram-se ativas. 1 Esses centros estão habilitados para realizar transplante renal em pacientes com doença renal crônica em estágio V, incluindo pacientes diabéticos. Já para realização de transplante de pâncreas, há necessidade de equipe especificamente treinada para esse procedimento. No Brasil existem apenas 43 equipes cadastradas para realizar transplante de pâncreas, sendo que apenas 20 estão ativas.¹

Dessa forma, o transplante de rim isolado constitui uma importante alternativa de terapia substitutiva da função renal para pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica terminal. A comparação dos resultados do transplante renal em pacientes diabéticos com outras modalidades de tratamento será abordada mais adiante neste capítulo.

Indicação de transplante renal: abordagem pré-emptiva

O transplante renal pode ser realizado quando o paciente já se encontra realizando regularmente diálise crônica ou antes de iniciar tratamento dialítico, chamado transplante pré-emptivo.

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), pacientes com insuficiência renal devem ser encaminhados ao nefrologista quando o clearance de creatinina estiver abaixo de 30ml/min/1,73m².³ O encaminhamento do paciente nessa fase está associado a uma menor mortalidade e menor velocidade de progressão da doença renal crônica.⁵ Além disso, à medida que a doença evolui, o médico pode esclarecer o paciente a respeito dos diversos tipos de tratamento e já prepará-lo para a diálise e/ou transplante.

Apesar de não existirem estudos controlados, há evidências clínicas

de que pacientes diabéticos em fases avançadas da doença renal crônica beneficiam-se com o início precoce da terapia substitutiva renal, quer seja diálise ou transplante, denominada pré-emptiva.⁵ Ainda não existem dados na literatura que permitam definir a faixa adequada de comprometimento da função renal para indicar a terapia pré-emptiva, porém a maioria dos relatos considera a faixa de clearance de creatinina entre 15 e 20 ml/min/1,73 m² para indicar o tratamento pré-emptivo.

Nos relatos da literatura em que o transplante renal foi realizado de forma pré-emptiva são descritos melhores resultados na sobrevida de pacientes diabéticos tanto do tipo 1 como do tipo 2.⁵ A análise de 23.000 pacientes diabéticos do registro Scientific Registry of Transplant Recipients submetidos a transplante renal revelou que 14,4% dos pacientes com DM tipo 1 e 6,7% dos pacientes com DM tipo 2 realizaram o transplante de forma pré-emptiva. Foi observada uma diminuição significativa no risco de mortalidade, sendo o risco relativo de 0,57 para DM tipo 1 e 0,65 para DM tipo 2.

Avaliação pré-transplante renal

A avaliação pré-transplante do paciente diabético apresenta vários pontos em comum com a do não-diabético. Em toda avaliação de receptores candidatos a transplante renal recomenda-se a avaliação de infecções ativas, doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, entre outras, que são comuns a pacientes diabéticos e não-diabéticos. Porém, devido ao fato dos pacientes diabéticos com doença renal crônica terem uma tendência maior a desenvolver aterosclerose precoce (com maior prevalência de eventos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos vasculares periféricos)⁶ é importante a avaliação cuidadosa da doença vascular.

O paciente diabético apresenta dois tipos de doença vascular: macroangiopatia e microangiopatia. A macroangiopatia diabética caracteriza-se por lesões ateroscleróticas das coronárias, carótidas, aorta e outros vasos periféricos, enquanto a disfunção microcirculatória não-oclusiva envolve capilares e arteríolas, principalmente de rins, retina e nervos periféricos.

A aterosclerose do diabético é mais difusa, mais grave e se manifesta em idade mais precoce do que a aterosclerose do paciente não-diabético.⁶ A calcificação da placa intimal e da camada média (esclerose de Mönckeberg) é característica da aterosclerose diabética.⁷

Avaliação cardiovascular

As complicações cardiovasculares nos pacientes diabéticos são consequência da doença aterosclerótica que, nesses pacientes, além de grave apresenta uma evolução particularmente acelerada.⁶ Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular podem ser divididos em fatores de risco tradicionais (hipertensão arterial, sexo masculino, tabagismo, história familiar, diabetes, obesidade, sedentarismo, idade >55 anos em homens e >65 anos em mulheres, doença renal crônica) e fatores relacionados à uremia.⁸

Pacientes diabéticos em tratamento dialítico têm prevalência aumentada de doença arterial coronariana.⁹ A doença coronariana é frequentemente tri-arterial e difusa, acometendo porções proximais e distais das artérias.

A doença coronariana em diabéticos pode ter curso assintomático

em 40% dos pacientes,¹⁰ o que dificulta seu reconhecimento, e, por esse motivo, tem impacto negativo na evolução clínica. Cerca de 1/3 dos pacientes diabéticos tipo 1 com doença renal crônica assintomáticos já apresentam estenoses coronarianas significativas ao exame de coronariografia.¹¹ A manifestação isquêmica silenciosa pode ser consequência da neuropatia diabética, que compromete a resposta autonômica.

A angiocoronariografia continua sendo o melhor método para a identificação da doença arterial coronariana.¹² No entanto, além do custo mais alto, apresenta riscos inerentes ao procedimento, principalmente em pacientes diabéticos em fase pré-dialítica, situação onde o uso de contraste radiológico pode acelerar a necessidade de diálise. Por esse motivo, exames não-invasivos como ecocardiografia com dobutamina e cintilografia miocárdica com dipiridamol, apesar de apresentarem menor sensibilidade e especificidade para a identificação da doença arterial coronariana, podem ser considerados uma alternativa.

As diretrizes da Sociedade Americana de Transplante recomendam que pacientes diabéticos com angina candidatos a transplante devem realizar diretamente a angiocoronariografia. No caso de pacientes assintomáticos, a indicação de angiocoronariografia é questionável. Nesses casos, exames não-invasivos podem ser indicados como primeira avaliação. No entanto, quando esses testes são positivos ou duvidosos, a arteriografia coronariana está indicada.¹³

Em pacientes diabéticos com doença renal crônica que ainda não se encontram em diálise e que têm indicação de realizar angiocoronariografia, deve-se tentar manobras para redução do risco da nefropatia por contraste, como hidratação endovenosa e administração de n-acetilcisteína ou solução com bicarbonato.¹⁴

Cirurgias de revascularização miocárdica ou angioplastia devem, preferencialmente, ser realizadas antes do transplante. O uso de anti-agregantes plaquetários como o clopidogrel impede a realização do transplante durante o período de sua administração, devendo ser suspenso 5 dias antes da realização do transplante com doador vivo.¹⁵ Por outro lado, o uso de aspirina, que é mantido indefinidamente, pode aumentar o risco de sangramento durante o transplante, mas não implica em contra-indicação para o procedimento cirúrgico.

Avaliação da doença cerebrovascular

O diabetes é um fator de risco independente para desenvolvimento de acidente vascular cerebral isquêmico. Pacientes diabéticos apresentam risco duas vezes maior para isquemia cerebral que pacientes não diabéticos.¹⁶

A principal ferramenta para investigar a presença de estenoses significativas das artérias carótidas é o doppler de carótidas e artérias vertebrais. Havendo lesões significativas, exames de imagens com contraste radiológico devem ser realizados, considerando-se os mesmos aspectos descritos acima para doença cardiovascular.

Avaliação da doença vascular periférica

A aterosclerose disseminada dos membros inferiores, comum em diabéticos, pode não ter manifestações isquêmicas evidentes, graças à compensação que ocorre pela circulação colateral. Pacientes diabéticos apresentam maior prevalência de doença vascular periférica, sendo de 10,8% em diabéticos, comparada a 3,6% em não-diabéticos.¹⁷ Com a associação de diabetes e doença renal

crônica, o risco do paciente apresentar doença vascular periférica aumenta de duas a três vezes.¹⁷

A avaliação da doença vascular periférica inicia-se com detalhada história clínica e exame físico, com especial atenção à palpação de pulsos periféricos, além da busca de possíveis lesões periféricas (alteração da coloração do membro, lesões tróficas e úlceras). Para o diagnóstico e caracterização da doença vascular periférica, recomenda-se a realização de doppler dos vasos ilíacos e dos vasos dos membros inferiores e, se necessário, complementado por exame de imagem com contraste.

A realização do exame com contraste radiológico do tipo angiografia, angiotomografia ou angiorressonância apresenta limitações em pacientes candidatos a transplante com doença renal crônica. Nos exames com contraste iodado, que é nefrotóxico mesmo em doses baixas e mesmo em formulações não-iônicas de baixa osmolaridade ou iso-osmolaridade,¹⁴ pode ocorrer piora da função renal após o exame. Quando a realização do exame é imperativa, deve-se proceder às manobras profiláticas descritas acima.

A realização de angiorressonância também é limitada em pacientes com doença renal crônica com clearance de creatinina abaixo de 30 – 60 ml/min/1,73m², devido ao alto risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica pelo gadolínio.¹⁸

A associação de vasculopatia com a neuropatia diabética representa uma combinação fatal para formação de úlcera nos pés, com alta probabilidade de complicar com infecção secundária, caracterizando o pé diabético. Cerca de 25% dos diabéticos apresentam ao menos um episódio de úlcera no pé,¹⁹ sendo fator significativo para amputação. A vasculopatia diabética é responsável por 50% dos casos de amputação de membros inferiores, gerando um risco 40 vezes maior de amputações quando comparado a pacientes não diabéticos.²⁰

Avaliação urológica

Cerca de 80% dos pacientes diabéticos são acometidos por complicações do trato urinário inferior.²¹ Nos pacientes diabéticos, o desenvolvimento de neuropatia autonômica no trato urinário é conhecido como bexiga neurogênica. O acometimento neuronal pelo diabetes no trato urinário leva à alteração da percepção sensorial de plenitude vesical, diminuição da amplitude das contrações vesicais e descoordenação esfinteriana que podem alterar o processo de enchimento e esvaziamento vesical. A disfunção vesical associada ao diabetes determina aumento do volume residual pós-miccional.²¹ Como consequência, pacientes diabéticos apresentam maior prevalência de bacteriúria assintomática e maior incidência de infecção urinária.²²

Durante a realização da anamnese de paciente diabético candidato a transplante renal, recomenda-se investigar o número de infecções no último ano e os possíveis sintomas urinários relacionados com a disfunção miccional. São de fundamental importância a identificação e orientação terapêutica em casos de bexiga neurogênica na fase pré-transplante renal. O estudo urodinâmico deve ser considerado em pacientes com suspeita de bexiga neurogênica.²³ Quando o resíduo pós-miccional é elevado, deve ser instituído regime de cateterismo intermitente.

Nos pacientes que apresentam infecções urinárias recorrentes, preconiza-se a realização de uretrocistografia miccional.²³

A cirurgia de transplante renal

A cirurgia de transplante renal já é realizada há vários anos, com técnica bem definida e com baixo índice de complicações. Em geral, o procedimento é semelhante em diabéticos e não-diabéticos. Recomenda-se que o transplante renal isolado em pacientes diabéticos seja feito na fossa ilíaca esquerda, deixando intacta a fossa ilíaca direita para eventual transplante de pâncreas no futuro.

Sob o ponto de vista cirúrgico do transplante, a aterosclerose diabética acompanhada de calcificação vascular pode representar uma dificuldade extra para realização das anastomoses, e obriga em alguns casos a modificações técnicas.

No período pós-transplante imediato, pacientes diabéticos tendem a apresentar maior incidência de complicações cirúrgicas, como deiscência de sutura, infecção de ferida operatória e hematoma da ferida operatória.²⁴

Imunossupressão

As bases da imunossupressão para profilaxia de rejeição em transplante renal utilizada em pacientes diabéticos não diferem dos casos de pacientes não-diabéticos. Consistem em terapia de indução, de acordo com indicações estabelecidas e terapia de manutenção, composta basicamente por um esquema triplice composto por inibidor de calcineurina, uma droga antiproliferativa e corticóide.

Ambos inibidores de calcineurina, a ciclosporina ou o tacrolimo têm sido utilizados no esquema de imunossupressão pós-transplante. Doses um pouco mais altas de inibidores de calcineurina têm sido empregadas em pacientes diabéticos, para que sejam alcançados os níveis sanguíneos preconizados. O tacrolimo é o inibidor de calcineurina preferencialmente usado na grande maioria dos Centros de Transplante. No caso particular de pacientes diabéticos que apresentam elevado risco cardiovascular, seu efeito benéfico na hiperlipidemia e na pressão arterial comparado à ciclosporina constitui uma vantagem adicional.²⁵

Dentre as drogas antiproliferativas, os principais aspectos a serem considerados relacionam-se com a complicação de neuropatia autonômica diabética no trato gastrointestinal. Nesse contexto, deve-se ressaltar que a intolerância ao micofenolato devido ao desencadeamento de diarreia leva à necessidade de redução de dose ou até mesmo de suspensão da droga, com maior risco de rejeição ao enxerto.²⁶

Os inibidores do sinal de proliferação (sirolimo e everolimo), apesar de aumentarem a resistência à insulina²⁷, podem ser utilizados no esquema de imunossupressão de pacientes diabéticos. Uma das grandes vantagens do uso dessa classe de imunossupressores é permitir a retirada com segurança do inibidor de calcineurina ou da droga antiproliferativa.^{28,29} Essa intervenção se mostrou segura também em pacientes submetidos a transplante duplo, como demonstrado pelo nosso grupo em 2008.³⁰

Os corticóides, pelo fato de contribuírem para o desenvolvimento da hiperlipidemia e hipertensão arterial, que são fatores de risco para doença cardiovascular, devem ser reduzidos a doses mínimas. A retirada de corticóides do esquema de imunossupressão é ainda controversa.³¹

Controle glicêmico do paciente diabético pós-transplante renal

O controle metabólico do paciente diabético após transplante renal oferece menor dificuldade do que na fase pré-dialítica ou dialítica. O paciente diabético com insuficiência renal crônica apresenta grandes dificuldades no manuseio da insulina e consequentemente de seu controle glicêmico, principalmente quando já se encontra em diálise. A insulina exógena é primariamente eliminada pelos rins, sendo livremente filtrada pelos glomérulos, e em seguida reabsorvida no túbulo contornado proximal, onde é parcialmente degradada por via enzimática.³² Com a progressão da doença renal, o clearance de insulina diminui, com conseqüente aumento da insulina circulante. Isso se traduz, clinicamente, por uma redução da necessidade de insulina em pacientes em fase pré-dialítica ou dialítica, com difícil previsão de sua quantidade e de sua meia vida. Existem situações adicionais que agravam o controle glicêmico nesses pacientes, como aumento da resistência periférica à ação da insulina, presença de infecção e inflamação, redução do apetite causado pela subdiálise, falta de aderência às restrições dietéticas, entre outros.³³

Com a recuperação da função renal que ocorre após o transplante renal, o manuseio da insulina volta a respeitar as características das diferentes formulações com relação aos picos de ação e cálculo de meia-vida, o que facilita o controle metabólico. Deve-se ressaltar que, imediatamente após o transplante renal com sucesso, a necessidade de insulina passa a ser de duas a três vezes maior do que no período de hemodiálise, como resultado da boa função renal e do uso de corticóides.

EFEITO DO TRANSPLANTE RENAL SOBRE COMPLICAÇÕES DIABÉTICAS

Retinopatia

Existem poucos relatos na literatura avaliando especificamente a evolução da retinopatia diabética após transplante de rim isolado. Após a realização do transplante renal é comum a estabilização da retinopatia: as lesões microvasculares que afetam a retina se estabilizam em 59% dos casos, melhoram em 27% e pioram em 14% dos casos.³⁴

Embora existam algumas publicações mostrando que a evolução da retinopatia diabética é semelhante pós-transplante de rim isolado ou após transplante simultâneo de rim-pâncreas,^{35,36} o estado de normoglicemia mantido após o transplante duplo com sucesso parece ter impacto mais favorável na retinopatia diabética.³⁷ Nos diabéticos tipo 2 ocorre estabilização das lesões proliferativas e não-proliferativas em 90% dos pacientes após transplante renal.³⁸

Nefropatia

Os pacientes diabéticos submetidos a transplante renal podem desenvolver no enxerto renal as mesmas lesões que determinaram a insuficiência renal crônica. No entanto, a incidência dessa ocorrência é relativamente pequena, sendo de 0,4 a 1,8%³⁹ e tardia.⁴⁰ Os enxertos renais cuja biópsia revela recorrência da nefropatia diabética apresentam menor sobrevida.⁴¹ Não existem estudos que avaliaram o impacto do uso dos inibidores da enzima conversora e inibidores do receptor da angiotensina na progressão da nefropatia diabética recorrente no enxerto renal.

Neuropatia

O transplante renal isolado tem limitado efeito sobre a neuropatia diabética sensitiva e motora. A melhora da neuropatia observada após transplante renal aparentemente se deve principalmente pela melhora do componente de neuropatia urêmica.

Com relação à neuropatia autonômica, ocorre melhora dos sintomas relacionados com a neuropatia gastrointestinal após transplante renal.⁴² O transplante renal está também associado a uma melhora nos episódios de hipotensão postural.⁴³

Complicações cardiovasculares

A principal causa de mortalidade nos pacientes diabéticos transplantados renais é a doença cardiovascular. Os pacientes diabéticos transplantados apresentam maior número de eventos cardiovasculares que os não-diabéticos, com incidência de 20% e 5%, respectivamente.⁴⁴

Doença óssea

Os pacientes diabéticos e não-diabéticos submetidos a transplante renal apresentam perda óssea acentuada no período pós-transplante, que leva a fraturas no período pós-transplante: cerca de 22,5% dos pacientes transplantados são acometidos por fraturas ósseas nos primeiros cinco anos pós-transplante, enquanto que em diabéticos o número de fraturas chega a 36%.⁴⁵

Qualidade de vida

As complicações secundárias do diabetes associadas às complicações da doença renal crônica comprometem de forma muito acentuada a qualidade de vida desses pacientes. A instituição do tratamento dialítico, seja por hemodiálise ou diálise peritoneal, representa um complicador maior. Além das dificuldades referentes ao próprio procedimento, como por exemplo, dificuldade de acesso vascular para hemodiálise, aumento do número de infecções, aumento do risco cardiovascular, restrições alimentares e de ingestão hídrica, existem também as limitações relacionadas ao comprometimento da acuidade visual, da locomoção (tanto pela neuropatia ou até mesmo por amputações).

Com o transplante renal, esses pacientes passam a experimentar uma melhora significativa na qualidade de vida: ocorre melhora física, psicológica, percepção de saúde e da função social.^{43,46} Estudos anteriores demonstraram que pacientes com doença renal crônica submetidos a transplante renal obtiveram melhor qualidade de vida (comer, beber, atividade física, descanso, aspectos psicossociais, vida normal) em relação a pacientes mantidos em diálise.⁴⁷

RESULTADOS

Sobrevida do paciente diabético: diálise versus transplante renal

Os pacientes diabéticos em programa de diálise apresentam pior evolução clínica que os não-diabéticos.⁴⁸ Knoll & Nichol⁴⁹ mostraram que a expectativa de vida e a expectativa de vida ajustada à qualidade de vida foram significativamente menores em pacientes diabéticos em diálise, quando comparados a qualquer modalidade de transplante (tabela 1).

Tabela 1 - Análise da expectativa de vida e QALY (quality-adjusted life expectancy - expectativa de vida ajustada à qualidade de vida) nas diversas modalidades de tratamento para o paciente portador de DM tipo 1 com doença renal crônica.

	Expectativa de vida ⁴⁹ (anos)	QALY ⁴⁹ (anos)	Sobrevida do paciente 7º ano ⁵³	Sobrevida do paciente 8º ano ⁵⁴	Sobrevida do paciente 10º ano ⁵⁵
Transplante de rim com doador vivo	18,3	10,3	não analisado	72%	65%
Transplante de rim com doador falecido	11,4	6,5	56%	55%	46%
TSRP	15,7	9,1	77%	72%	67%
Diálise	7,8	4,5	40%	-	-

TSRP: transplante simultâneo de rim-pâncreas

Sørensen e cols mostraram que o transplante renal em pacientes diabéticos reduz em 79% o risco de morte, comparado a pacientes diabéticos mantidos em diálise que não receberam transplante renal.⁵⁰ Em cinco anos, a sobrevida foi de 96% para pacientes diabéticos transplantados versus 58% para pacientes diabéticos mantidos em diálise crônica; em 10 anos, 72% contra 31%, respectivamente.⁵¹

Brunkhorst e cols mostraram que a hemodiálise constitui um risco significativo de morbidade e mortalidade para pacientes diabéticos em hemodiálise, e que o transplante renal promove uma significativa melhora da sobrevida.⁵² Neste estudo, o risco relativo de óbito foi significativamente maior em pacientes diabéticos que permaneceram em diálise do que pacientes diabéticos submetidos a transplante (odds ratio = 0,29).

Transplante de rim isolado: sobrevida do paciente diabético versus não-diabético

Os resultados de transplante renal em pacientes diabéticos são inferiores quando comparados a pacientes não-diabéticos.

Existe risco de morte 88% maior em pacientes diabéticos submetidos a transplante renal em relação a pacientes não-diabéticos submetidos ao mesmo procedimento.⁵⁰

Como apresentado acima, pacientes diabéticos apresentam elevado risco cardiovascular. Esse elevado risco se traduz em menor sobrevida no paciente transplantado em relação a pacientes não-diabéticos, com maior mortalidade por causas cardíacas, infecciosas e mortes sem causa atribuída.⁴⁴

Sørensen e cols analisaram as taxas de sobrevida de pacientes transplantados renais portadores de diabetes mellitus (tipo 1 e 2) em comparação aos não-diabéticos. No 1º ano pós-transplante, a sobrevida do paciente foi de 95 versus 93%, em cinco anos de 80 versus 85% e em dez anos de 52 versus 71% para pacientes diabéticos versus não-diabéticos, respectivamente.⁵⁰

Os resultados mais recentes disponíveis pelo registro OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) (tabela 2) mostram dados relativos ao transplante renal realizado em pacientes diabéticos (tipo 1 e tipo 2) comparados ao registro geral de pacientes submetidos a transplante renal (incluindo também os pacientes diabéticos).

Tabela 2 - Dados de sobrevida do paciente e enxerto (rim e pâncreas) nas diversas modalidades de transplante para o paciente diabético, obtidos da OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network).²

Modalidade de transplante	Paciente		Enxerto RIM		Enxerto PÂNCREAS	
	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos
Tx Rim* (doador vivo)	98,5%	91,4%	95,5%	81,5%	-	-
Tx Rim em diabéticos (doador vivo)	96,8%	83,1%	95,1%	76,3%	-	-
Tx Rim* (doador falecido SCE)	95,4%	84,5%	91,7%	72,7%	-	-
Tx Rim em diabéticos (doador falecido SCE)	93,3%	72,5%	89,7%	65,3%	-	-
Tx Rim* (doador falecido CE)	90,6%	71,9%	84,8%	59,7%	-	-
Tx Rim em diabéticos (doador falecido CE)	87,8%	60,3%	82,3%	49,5%	-	-
TSRP	94,8%	86,5%	92%	78,9%	84,2%	73,3%
Tx Pâncreas após-Rim	96,3%	83,8%	-	-	77,6%	55,4%
Tx Pâncreas Isolado	97,6%	88,7%	-	-	75,3%	52,7%

Fonte: OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network / Scientific Registry of Transplant Recipients (<http://optn.transplant.hrsa.gov/>) dados disponíveis em junho de 2010). Dados sem ajuste.

Tx = transplante

TSRP: transplante simultâneo de rim-pâncreas

* = resultados incluíram todos os pacientes, não-diabéticos e diabéticos

SCE = sem critério expandido

CE = critério expandido

Transplante de rim isolado para paciente diabético: doador vivo versus doador falecido

Diversos estudos baseados na análise da sobrevida do paciente e do enxerto assim como da qualidade de vida demonstraram que em pacientes diabéticos tipo 1 o transplante de rim isolado com doador vivo oferece melhores resultados do que o transplante renal com doador-falecido (tabela 1).⁵³⁻⁵⁵

Segundo dados da OPTN (tabela 2), a análise do transplante renal com doador vivo no subgrupo de pacientes diabéticos (n=8.094) mostrou resultados inferiores tanto de sobrevida do paciente como do enxerto, principalmente em longo prazo (cinco anos pós-transplante), quando comparados a todos os pacientes submetidos a transplante de rim com doador vivo (n=30.237). Após um e cinco anos, a sobrevida do paciente foi de 96,8% e 83,1% para transplante realizado com doador vivo, e a sobrevida do enxerto após um e cinco anos foi de 95,1% e 76,3%.

Os piores resultados do transplante em pacientes diabéticos são observados quando o transplante renal foi realizado com doador falecido. Após um e cinco anos, a sobrevida do paciente foi de 93,3% e 72,5% para transplante realizado com doador falecido sem critério expandido e a sobrevida do enxerto após um e cinco anos foi de 89,7% e 65,3% para enxertos de doadores falecidos sem critério expandido. Os pacientes submetidos a transplante renal isolado com doador falecido com critério expandido obtiveram os piores resultados de sobrevida, comparado aos transplantados

com doadores vivos e doadores falecidos sem critério expandido.

Transplante para paciente diabético: transplante de rim isolado versus transplante simultâneo de rim-pâncreas

A análise de sobrevida tardia do paciente revela superioridade do transplante de rim isolado com doador vivo e do transplante de pâncreas-rim simultâneo sobre o transplante de rim isolado com doador cadáver.^{54, 2, 56-59}

Os resultados da análise de expectativa de vida e expectativa de vida ajustada à qualidade de vida (QALY – quality-adjusted life expectancy) demonstram que o transplante de rim com doador vivo apresenta melhores resultados, seguido pelo transplante de pâncreas-rim simultâneo e transplante de pâncreas após rim.⁴⁹

Segundo dados da OPTN, a sobrevida do paciente diabético submetido a transplante renal com doador vivo ou transplante simultâneo rim e pâncreas é semelhante nas duas modalidades. Após um e cinco anos, a sobrevida do paciente foi de 96,8% e 83,1% para transplante realizado com doador vivo e 94,8% e 86,5% para transplante simultâneo de rim e pâncreas. A sobrevida do enxerto renal também é semelhante nas duas modalidades de transplante (tabela 2).²

Na tabela 3 estão alguns estudos publicados na literatura, onde foram analisadas as diversas modalidades de transplante para paciente diabético tipo 1: transplante renal isolado com doador vivo ou falecido e transplante simultâneo de rim-pâncreas. Todos os estudos apresentam resultados semelhantes, ao concluírem que a pior sobrevida tanto do paciente quanto do enxerto é obtida quando se realiza transplante renal isolado com doador falecido. Nas duas opções restantes, transplante renal isolado com doador vivo ou transplante duplo, a sobrevida do paciente e do enxerto renal é semelhante. Recentemente, foi estudado o impacto que a função pancreática tem na sobrevida do paciente e do enxerto renal, uma vez que haveria melhor controle metabólico, melhora na qualidade de vida e o paciente não estaria exposto aos efeitos tóxicos crônicos da hiperglicemia. Foi demonstrado que a longo prazo, pacientes submetidos a transplante duplo que apresentam enxerto pancreático funcional obtiveram melhor sobrevida em relação aos pacientes submetidos a transplante renal isolado ou transplante duplo em que a função pancreática foi perdida (tabela 3).⁶⁰

Tabela 3 - Sobrevida do paciente e do enxerto (rim e pâncreas) nas diversas modalidades de transplante para pacientes diabéticos, disponíveis em publicações.

Autor	Modalidade de transplante	n	Paciente		Enxerto RIM		Enxerto PÂNCREAS	
			1 ano	5 anos	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos
Raydill et al ⁵⁶	Tx Rim em DM 1 (doador vivo – HLA idêntico)	46	100%	94%	96%	85%	-	-
	Tx Rim em DM 1 (doador vivo - haplo)	84	99%	85%	94%	72%	-	-
	Tx Rim em DM 1 (doador falecido)	296	94%	72%	86%	64%	-	-
	TSRP	379	96%	88%	87%	78%	86%	74%

Autor	Modalidade de transplante	n	Paciente		Enxerto RIM		Enxerto PÂNCREAS	
			1 ano	5 anos	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos
Reddy et al. ⁵⁴	Tx Rim em DM1 (doador vivo)	3.991	-	84%	-	-	-	-
	Tx Rim em DM1 (doador falecido)	9.956	-	71%	-	-	-	-
	TSRP	4.602	-	81%	-	-	-	nd
Bunnapradist et al. ⁵⁷	Tx Rim em DM1 (doador falecido)	2.374	-	76%	-	65%	-	-
	TSRP	3.642	-	86%	-	73%	-	-
Orsenigno et al. ⁵⁸	Tx Rim em DM tipo 1 (doador falecido)	62	-	70%	-	60%	-	-
	TSRP	200	-	80%	-	81%	-	70%
Young et al. ⁵⁹	Tx Rim em DM 1 (doador vivo)	3.309	-	80% (6anos)	-	72% (6anos)	-	-
	Tx Rim em DM 1 (doador falecido)	2.701	-	69% (6anos)	-	58% (6anos)	-	-
	TSRP	5.352	-	85% (6anos)	-	72% (6anos)	-	nd

Autor	Modalidade de transplante	n	Paciente		Enxerto RIM		Enxerto PÂNCREAS	
			1 ano	5 anos	1 ano	5 anos	1 ano	5 anos
Weiss et al. ⁶⁰	Tx Rim em DM 1 (doador vivo)	904	-	80% (7anos)	-	64% (7anos)	-	-
	Tx Rim em DM 1 (doador falecido)	520	-	65% (7anos)	-	50% (7anos)	-	-
	TSRP (pâncreas com função)	6.486	-	89% (7anos)	-	72% (7anos)	-	nd
	TSRP (pâncreas sem função)	371	-	74% (7anos)	-	60% (7anos)	-	nd

nd: dado não disponível
DM: diabetes mellitus

Em resumo, para pacientes com DM tipo 1, os resultados do transplante de rim isolado com doador vivo são comparáveis aos de transplante simultâneo de rim-pâncreas, estando esse particularmente indicado em casos com complicações progressivas do DM e casos que não tenham doador vivo disponível.

CONCLUSÃO

Para paciente diabético com doença renal crônica em estágio V, o transplante renal é a melhor opção terapêutica. Aos candidatos a esse tipo de tratamento, recomenda-se uma avaliação criteriosa da doença cardiovascular e das disfunções miccionais, devido à alta prevalência nesses doentes. Após transplante renal, observa-se estabilização da retinopatia e melhora na qualidade de vida, nos episódios de hipotensão postural e sintomas gastrointestinais. No entanto, o número de eventos cardiovasculares é superior aos dos não-diabéticos e, além disso, pode ocorrer recidiva da nefropatia no enxerto. Preconiza-se a realização de transplante renal com doador vivo ou transplante duplo rim e pâncreas de doador falecido pelos melhores resultados observados com essas modalidades.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the major causes for chronic kidney disease in Brazil and worldwide. Chronic kidney disease stage V patients require renal replacement therapy: dialysis or kidney transplant. Although the majority of patients are on dialysis, this modality of treatment is associated to the lowest patient survival. Transplantation options for these patients include kidney transplantation with living donor, deceased donor or simultaneous kidney-pancreas transplantation. The aim of this study was to make a review on specific aspects of kidney transplantation in diabetic patients, to assess the impact of kidney transplantation on chronic complications of diabetes, and finally to show which would be the best transplantation modality for those patients. Concerning pre-transplant aspects, due to the high cardiovascular risk in those patients, the assessment of the coronary artery disease and peripheral arterial disease should be carried out in more details in the diabetic patient. Moreover, the study of miccional dysfunction is indicated due to the high prevalence of neurogenic bladder in those patients.

As to chronic complications of diabetes, kidney transplantation can induce a stabilization of retinal lesions in most patients, improvement in the quality of life, improvement of the episodes of postural hypotension and gastrointestinal symptoms. With regard to transplant modalities available for diabetic patients, the best results for the patient and graft survival were attained by isolated kidney transplantation from living donor or simultaneous kidney-pancreas transplantation. The modality of kidney transplantation with deceased donor was associated to the worse survival rate both for patient and graft.

Keywords: Diabetes Mellitus; Renal Insufficiency; Transplantation.

REFERÊNCIAS

1. ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos). [Acesso em 16 jun 2010]; Disponível em [HTTP://www.abto.org.br](http://www.abto.org.br).
2. OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network / Scientific Registry of Transplant Recipients). [Acesso em 16 jun 2010]; Disponível em <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1–S246.
4. Martínez-Ramírez H, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, et al. Renal Function Preservation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Early Nephropathy: A Comparative Prospective Cohort Study Between Primary Health Care Doctors and a Nephrologist. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:78–87.
5. Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med*. 2006;166:44–8.
6. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1987;59:750–5.
7. Okuno Y, Sato K. Diabetes mellitus and vascular calcification. *Clin Calcium*. 2002;12:1094–101.
8. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A New Paradigm. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:S117–S131.
9. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: An angiographic examination. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1141–8.
10. Coelho JC, Siqueira R M, Farret TCF, Fritsch M, Fedrizzi R, Goldbaum M, et al. Prevalência de doença arterial coronariana em candidatos a transplante simultâneo de pâncreas e rim. *J Bras Transpl*. 2007;10:789–840.
11. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation*. 2005;79:1453–8.
12. De Lima JGG, Sabbaga E, Vieira MLC, Paula FJ, Ianhez LE, Krieger E, Ramires JAF. Coronary Angiography Is the Best Predictor of Events in Renal Transplant Candidates Compared With Noninvasive Testing. *Hypertension* 2003;42:263–268.
13. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:1–34.
14. Mautone A, Brown JR. Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Elective and Urgent Procedures. *J Interv Cardiol*. 2010;23:78–85.
15. Thachil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg*. 2008;95:1437–48.
16. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death A Population-Based Study of 13 000 Men and Women With 20 Years of Follow-up. *Arch Intern Med*. 2004;164:1422–6.
17. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the united states results from the national health and nutrition examination survey, 1999–2000. *Circulation*. 2004;110:738–43.
18. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation. *Radiology* 2007;243:148–157.
19. Boulton AJM. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:S3–S6.
20. Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999;30:373–4.
21. Daneshgari F, Liu G, Birdler L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol*. 2009;182 S18–S26.
22. Geerlings, SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31: S54–S57.
23. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:890–8.
24. Chakkera HA, Weil JE, Castro J, Heilman RL, Reddy KS, Mazur MJ, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:853–9.
25. Ligtenberg G, Hené RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:368–73.
26. Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA. long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant Int*. 2004;17:609–16.
27. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus Is Associated with New-Onset Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1411–8.
28. Cardinal H, Froidure A, Dandavino R, Daloz P, Hébert MJ, Colette S, Boucher A. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus in Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Cohort Study. *Transplant Proc*. 2009;41:3308–10.
29. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Rial MC, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus Maintenance Therapy in Renal Allograft Recipients: 24-Month Efficacy and Safety Results From the CONVERT Trial. *Transplantation* 2009;87:233–242.
30. P. Matias, M.R. Araujo, J.E. Romão Jr, H. Abensur, and I.L. Noronha. Conversion to Sirolimus in Kidney–Pancreas and Pancreas Transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:3601–5.
31. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A Systematic Review on Steroid Withdrawal Between 3 and 6 Months After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2010;90:343–9.
32. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2010;23:163–8.
33. ShriShrimal K, Hart P, Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:649–55.
34. Laatikainen L, Summanen P, Ekstrand A, Groop L. Ophthalmological follow-up of diabetic patients after kidney transplantation. *Ger J Ophthalmol*. 1993;2:24–7.
35. Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J, Land W, Landgraf R. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34:S95–9.
36. Wang Q, Klein R, Moss SE, Klein BE, Hoyer C, Burke K, et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology*. 1994;101:1071–6.
37. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant*. 2000;9: 903–8.
38. Mittal NS, Bajwa GS, Sandhu JS. Diabetic retinopathy before and after renal transplantation: a longitudinal study. *Transplant Proc*. 2005;37:2077–9.
39. Salifu MO, Nicastrì AD, Markell MS, Ghali H, Sommer BG, Friedman EA. Allograft diabetic nephropathy may progress to end-stage renal disease. *Pediatr Transplantation*. 2004;8:351–6.
40. Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, Tran S, Barba L, Kamil ES, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation*. 2003;75:66–71.
41. Hariharan S, Smith RD, Viero R, First MR. Diabetic nephropathy after renal transplantation. *Transplantation*. 1996;62:632–5.
42. Hathaway D, Abell T, Cardoso S, Hartwig M, Elmer D, Horton J, et al. Improvement in

- autonomic function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25:1306-8.
43. Gaber AO, Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, Gebely S. Improves autonomic and gastric function in pancreas – kidney versus kidney-alone transplantation contributes to quality of life. *Transplant Proc.* 1994;26:515-6.
 44. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2056–68.
 45. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87:1846–51.
 46. Zehrer CL, Gross CR. Comparison of quality of life between pancreas/kidney and kidney transplant recipients: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc.* 1994;26:508-9.
 47. Apostolou T, Hutchison AJ, Boulton AJ, Chak W, Vileikyte L, Uttley L, et al. Quality of life in CAPD, transplant, and chronic renal failure patients with diabetes. *Ren Fail.* 2007;29:189–97.
 48. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
 49. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:500-15.
 50. Sørensen VR, Mathiesen E R, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Improved survival rate in patients with diabetes and end-stage renal disease in Denmark. *Diabetologia.* 2007;50:922–9.
 51. Sato S, Babazono T, Tomonaga O, Nakamura M, Hoshino T, Sageshima J, et al. Clinical study of kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Transplant Proc.* 1998;30:3097-8.
 52. Brunkhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch U, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: A case-control study. *Transplantation.* 2003;76:115-9.
 53. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int.* 2001;60:1964-71.
 54. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:464-70.
 55. Ojo AO, Meier-Kriesche H, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation.* 2001;71:82–90.
 56. Rayhill SC, D'Alessandro AM, Odorico JS, Knechtle SJ, Pirsch JD, Heisey DM, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival?. *Ann Surg.* 2000;231:417–23.
 57. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas/kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:208–13.
 58. Orsenigo E, Soggi C, Fiorina P, Zuber V, Secchi A, Di Carlo V, et al. Cardiovascular benefits of simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney alone transplant in diabetic patients. *Transplant Proc.* 2005;37:3570-1.
 59. Young BY, Gill J, Huang E, Takemoto SK, Anastasi B, Shah T, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:845–52.
 60. Weiss AS, Smits G, Wiseman AC. Twelve-month pancreas graft function significantly influences survival following simultaneous pancreas- kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:988–95.

DOENÇA DE WHIPPLE APÓS TRANSPLANTE RENAL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Post-kidney transplant Whipple's disease: a case report and literature review

Danielle Figueiredo da Cunha¹, Natalie Anderson Nasser¹, Olga Abrão Vieira¹, Carlos Frederico Ferreira Campos², José Carlos Lino da Silva³, Tereza Azevedo Matuck¹, Deise De Boni Monteiro Carvalho¹

RESUMO

Após mais de cem anos da descrição da doença de Whipple por George H. Whipple, o diagnóstico, patogênese e tratamento ainda permanecem motivo de controvérsia. É decorrente da rara infecção pela bactéria *Tropheryma whipplei*, que também é encontrada no meio ambiente sem causar dano. Os sintomas são inespecíficos, tais como: diarreia, artralgia e inapetência, podendo apresentar graves sintomas cardíacos e no sistema nervoso central. O diagnóstico mais sensível é realizado através de PCR (reação em cadeia da polimerase) e imunohistoquímica, porém ainda pouco difundidos. O tratamento é realizado com ceftriaxone endovenoso seguido por sulfametoxazol-trimetoprima por dois anos. Abaixo, é descrito um caso de doença de Whipple após transplante renal, o qual os autores acreditam ser o segundo caso relatado na literatura.

Descritores: Transplante Renal, Doença de Whipple, *Tropheryma whipplei*.

Instituição:

1 Unidade de Transplante Renal do Hospital Federal de Bonsucesso – Rio de Janeiro/RJ – Brasil

2 Unidade de Anatomia Patológica do Hospital Federal de Bonsucesso – Rio de Janeiro/RJ – Brasil

3 Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital Federal de Bonsucesso – Rio de Janeiro/RJ – Brasil

Correspondência:

Dra. Deise De Boni Monteiro Carvalho

Unidade de Transplante Renal do Hospital Federal de Bonsucesso
Avenida Londres, 616 – CEP: 21041-030 – Rio de Janeiro/RJ Brasil

Fone: (21) 3977-9637

E-mail: deisebmc@gmail.com

Recebido em: 19.09.2010

Aceito em: 08.10.2010

INTRODUÇÃO

A doença de Whipple é uma afecção multissistêmica rara, que atinge principalmente homens caucasianos de meia idade, cursando com perda de peso, diarreia, artralgia e dor abdominal. Há uma variedade de órgãos que podem estar envolvidos na doença, como coração, pulmão e sistema nervoso central.

A doença foi inicialmente descrita por George H. Whipple em 1907, porém, apenas em 1961 foi possível sua correlação com um agente infeccioso, após visualização por microscopia eletrônica de macrófagos gigantes contendo inclusões semelhantes a corpos baciliformes positivos para coloração com ácido periódico de Schiff (PAS) e que corresponderiam a uma bactéria.¹ A identificação em outros tecidos e líquidos (pericárdio, endocárdio, gânglios linfáticos, líquido sinovial, pulmão, cérebro e meninges) atesta sua natureza sistêmica.

Após utilização de técnicas de imunogenética, a partir de 1991,

foi possível determinar a sequência de 16S rRNA, concluindo que se trata de um actinomiceto gram-positivo, nomeada *Tropheryma whipplei*.² Mais recentemente, desenvolveu-se teste sorológico por imunofluorescência utilizando linhagem celular de fibroblastos humanos infectados pelo bacilo. Esse teste mostrou-se extremamente útil, uma vez que possibilitou o diagnóstico através do sangue periférico em doentes com complicações graves.³ Porém, a sorologia ainda não se encontra disponível, devido à ocorrência de reações cruzadas, mas o crescimento do organismo em meio acelular proporcionará a preparação de antígenos seletivos e também teste de sensibilidade aos antibióticos.

Alguns estudos tentam correlacionar o papel das alterações imunológicas encontradas em alguns doentes com a persistência do bacilo nos tecidos. O predomínio da doença em homens de meia-idade evidencia a maior suscetibilidade ao organismo causador, podendo demonstrar déficit de imunidade celular e/ou tolerância imune envolvidas com a ativação e predisposição da infecção pela *T. whipplei*.⁴

O tratamento proposto para doença de Whipple usa ceftriaxone endovenoso por no mínimo sete dias com êxito na maioria dos pacientes e manutenção com sulfametoxazol-trimetoprima por aproximadamente dois anos. Contudo, alguns doentes apresentam recidivas em meses ou anos após a suspensão do antibiótico e mesmo durante o tratamento, principalmente quando ocorre acometimento do sistema nervoso central.⁵

CASO CLÍNICO

Mulher, 36 anos, raça negra, casada, natural e residente no Rio de Janeiro, renal crônica devido à nefrosclerose hipertensiva, tendo iniciado hemodiálise em 2006. Sorologias HBs Ag negativo, anti-HBs positivo (vacinação), anti-HCV negativo, anti-HIV negativo, citomegalovírus IgG positiva, toxoplasmose IgG e IgM negativas, VDRL negativo e doença de Chagas negativa. Aos 38 anos, em 04/11/2008, foi submetida a transplante renal doador vivo não relacionado (esposo) com seis mismatches e crossmatch para linfócito T e B negativos, reatividade contra painel negativa para classe I e II. Realizou indução com basiliximab 20mg/dia no dia do transplante e no quarto dia. Imunossupressão inicial com tacrolimus 0,2mg/kg/dia, prednisona 30mg/dia e micofenolato sódico 1440mg/dia. No quinto dia de pós-operatório apresentou aumento de peso e piora da função renal, com suspeita clínica de rejeição aguda. Não realizada biopsia de enxerto renal devido à recusa da paciente. Feito pulsoterapia com solumedrol 1g/dia por três dias, porém, evoluiu com piora da função renal e diminuição da diurese, tendo sido realizada pulsoterapia mais três dias, com boa resposta. Recebeu alta no décimo quinto dia do transplante, com creatinina séria de 1,7mg/dL, uréia séria de 66mg/dL, clearance de creatinina 54ml/min, boa diurese e peso de 77kg.

Após doze meses do transplante renal, em novembro de 2009, começou a apresentar queixas de anorexia, diarreia persistente aquosa, sem sangue ou muco, sem odor característico e perda ponderal significativa, evoluindo com fraqueza muscular e dor em ombros. Negava outros sintomas como febre, alterações cutâneas, sintomas respiratórios ou urinários.

Realizada investigação com exame de endoscopia digestiva alta, em

fevereiro de 2010, apresentou esôfago e estômago sem alterações, duodeno com leve pontilhado brancacento e aspecto macroscópico sugestivo de doença de Whipple. Histopatológico evidenciou vilosidades duodenais englobando grupos de macrófagos, coloração especial com PAS revelou numerosos bacilos em citoplasma de macrófagos na lâmina própria, métodos de Fite, Wade, Warthin-Starry e Giemsa negativos; confirmando a doença (Figuras 1 a 4). Diante desse resultado, foi iniciado sulfametoxazol-trimetoprima (400-80mg) duas vezes ao dia e a dose de tacrolimus foi progressivamente reduzida. Foram descartadas outras infecções intestinais e infecção por citomegalovírus.

Figura 1 - Fragmentos de mucosa duodenal exibindo vilosidades expandidas à custa de edema e infiltração de células inflamatórias na lâmina própria (hematoxilina e eosina, objt x 4).

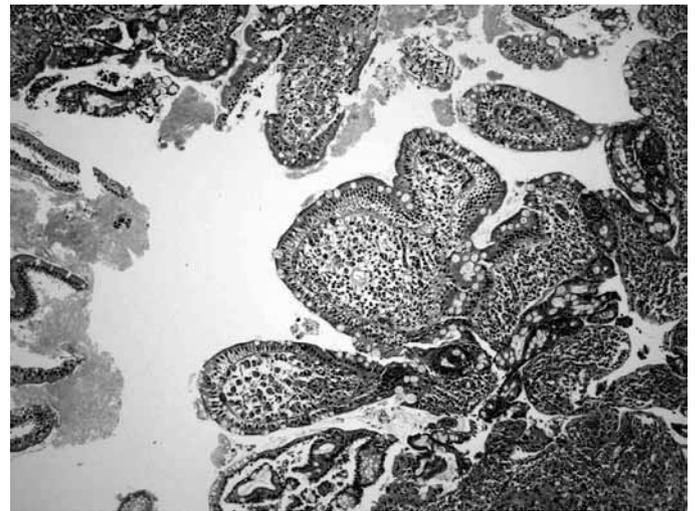


Figura 2 - Infiltrado inflamatório constituído predominantemente por macrófagos, com alguns linfócitos e plasmócitos de permeio (hematoxilina e eosina, objt x 40).

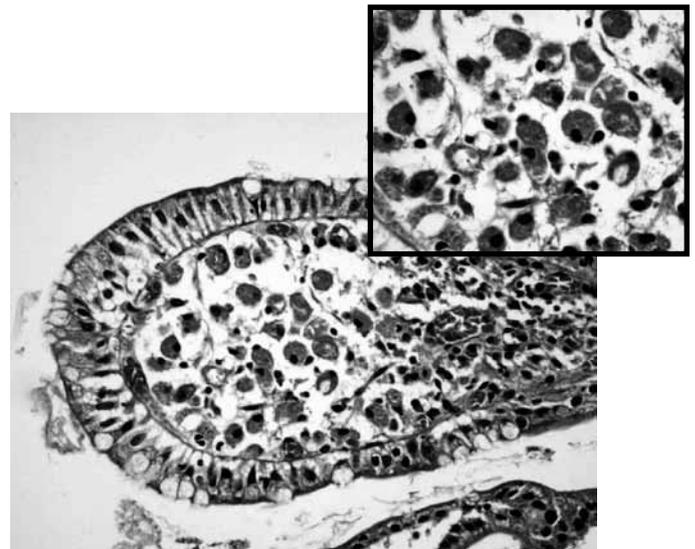
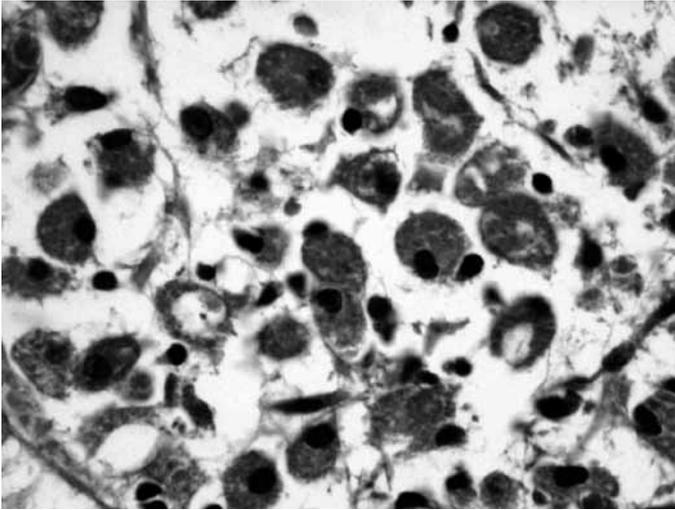


Figura 3: Histiócitos exibindo citoplasmas amplos, preenchidos por material granular (hematoxilina e eosina, objt x 100).



Apresentou piora da diarréia, dificuldade de deambulação, fraqueza muscular de membros superiores e inferiores, o que a impedia de realizar qualquer movimento e inapetência, sendo internada dia 20/02/2010. Ao exame físico: lúcida e orientada, emagrecida, tetraparética, ausência de rigidez de nuca e de qualquer alteração neurológica localizatória. Apresentava boa diurese, aumento de escórias nitrogenadas, com uréia sérica de 100mg/dL, creatinina sérica de 3,9mg/dL, potássio sérico de 1,9mEq/L, cálcio sérico de 8,2mEq/L, fósforo sérico de 3,2mEq/L e magnésio de 1,0mEq/L. Realizada hidratação parenteral com reposição de potássio e magnésio. Iniciado ceftriaxone 1g endovenoso duas vezes ao dia por sete dias.

Evoluiu com melhora progressiva da tetraparesia e da diarréia, com creatinina sérica de 1,4mg/dL, uréia sérica de 11mg/dL, potássio sérico de 3,9mEq/L e magnésio 2,0mEq/L, nível sérico de tacrolimus 6,9mcg. Recebeu alta após quinze dias de internação com sulfametoxazol-trimetoprima (400-80mg) duas vezes ao dia, prednisona 5mg/dia, tacrolimus de 8mg/dia e micofenolato sódico 1440mg/dia, com boa tolerância às medicações. Manteve-se bem e em acompanhamento no ambulatório por seis meses e com proposta de manter o tratamento com sulfametoxazol-trimetoprima (400-80mg) duas vezes ao dia por dois anos. Prevista nova endoscopia digestiva alta em um ano para nova biopsia e reavaliação do quadro.

DISCUSSÃO

A doença de Whipple pode manifestar-se com uma variedade de sintomas, incluindo: diarréia, má-absorção, dor abdominal, artralgia, febre, adenopatia e envolvimento do sistema nervoso central. Estudo retrospectivo de casos clínicos relatados na literatura médica analisou as manifestações clínicas mais comuns da doença: perda de peso (93%), diarréia (81%), artrite ou artralgia (73%).⁶ Na maioria dos casos, a doença de Whipple instala-se de forma não específica, como oligo ou poliartite soronegativa. No caso relatado, após doze meses do transplante renal, surgiram manifestações gastrointestinais e artralgia em ombro, sintomas muito prevalentes na doença de Whipple.

Postula-se que exista um defeito primário na imunidade celular que predispõe alguns indivíduos a desenvolverem a doença.⁷ A alteração celular ainda é desconhecida, porém, algumas séries de pacientes pesquisados apresentavam diminuição dos níveis de interleucina-12p40 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).⁸ A exacerbação da doença já foi descrita com o uso do infliximab, sugerindo que o TNF- α tenha associação na patogênese.⁹ Outro estudo demonstrou que pacientes com artropatia e em uso de drogas imunomoduladoras podem desencadear a Doença de Whipple.¹⁰ A associação entre alteração da imunidade celular e a doença de Whipple explicaria a ocorrência em pacientes transplantados. Todavia, na revisão de literatura, foi encontrado apenas um caso descrito de transplante renal associado à doença de Whipple.¹¹ A explicação talvez seja pelo fato de que a grande maioria dos pacientes transplantados utilizam sulfametoxazol-trimetoprima para profilaxia de *Pneumocystis carinii* durante o período de maior imunossupressão. Por outro lado, a doença de Whipple pode ser um defeito primário da função do macrófago, não sendo, portanto, afetado por uma alteração nas células T, como acontece com pacientes transplantados e naqueles com imunodeficiência adquirida.¹²

Embora, tradicionalmente, a doença de Whipple seja diagnosticada pela histopatologia de duodeno, vários métodos como cultura, imunohistoquímica, pesquisa molecular estão disponíveis. Na histopatologia, que é o método mais comumente empregado para o diagnóstico, observam-se bacilos em citoplasma de macrófagos que se coram pelo PAS. A cultura da *T. whipplei*, que anteriormente era considerada uma “bactéria não cultivável”, já se tornou possível em laboratórios especializados, porém, devido à demora de meses para o crescimento, dificilmente é aplicada em tempo real para decisão clínica. A imunohistoquímica confirma a histopatologia ao detectar os bacilos no tecido duodenal, nas válvulas cardíacas e em outros tecidos, com uso do anticorpo específico contra a *T. whipplei*. Em um estudo, a imunohistoquímica confirmou o diagnóstico de doença de Whipple em paciente com histopatologia de duodeno com PAS negativo.¹³

A pesquisa molecular por PCR é um importante método diagnóstico. Realizada por mais de uma década, é considerada o método não-invasivo mais sensível, específico e rápido para o diagnóstico da doença de Whipple.¹⁴ A pesquisa do PCR para *T. whipplei* é capaz de detectar o bacilo no sangue, no líquido sinovial, no líquido, no humor aquoso, de acordo com as manifestações clínicas da doença. Além disso, a pesquisa do PCR pode ser utilizada para monitorizar a resposta terapêutica e para detectar a não resposta, mesmo em uso do antibiótico adequado.¹⁵

Devido à rara ocorrência da doença de Whipple, nenhum estudo rigoroso foi realizado para determinar o melhor tratamento a ser utilizado. Vários antibióticos foram testados clinicamente e outros foram avaliados em laboratório, incluindo tetraciclina (como a doxiciclina em combinação com hidroxicloroquina), penicilinas, estreptomicina e sulfametoxazol-trimetoprima.¹⁶ Em alguns casos relatados, a recidiva da doença ocorre frequentemente com o uso de tetraciclina e raramente com sulfametoxazol-trimetoprima, ou com a combinação de penicilina e estreptomicina.¹⁷ Em pacientes com acometimento do sistema nervoso central utiliza-se antibióticos que atravessem a barreira hematoencefálica, como o ceftriaxone, mantendo com sulfametoxazol-trimetoprima, por no mínimo, de um a dois anos. Porém, não há recomendações quanto ao tempo de tratamento em pacientes imunocomprometidos, como no caso

de pacientes transplantados.

Em suma, este relato descreve o que acreditamos ser o segundo caso de doença de Whipple após transplante renal. Nossa paciente apresentou manifestações gastrointestinais, como diarreia,

inapetência, vômitos e perda de peso típicas da doença, além de artralgia em ombro. O diagnóstico foi realizado através da biópsia de duodeno, mostrando macrófagos corados pelo PAS. A paciente recebeu tratamento com ceftriaxone endovenoso por sete dias continuando com sulfametoxazol-trimetoprima, com melhora importante dos sintomas.

ABSTRACT

After more than one hundred years of the description on the Whipple's disease by George H. Whipple, the diagnosis, pathogenesis and treatment still remain controversial. It is rare disease caused by the *Tropheryma whipplei* bacterium, which is also found in the environment without causing any damage. Symptoms are nonspecific, such as diarrhea, arthralgia, and weakness; it may present severe cardiac symptoms and in the central nervous system. The most accurate diagnosis is performed by PCR (polymerase chain reaction) and immunohistochemistry, but they are poorly disseminated. Treatment is with intravenous ceftriaxone followed by trimethoprim-sulfamethoxazole for two years. Below, this article describes a case of Whipple's disease after renal transplantation, which the authors believe to be the second case reported in literature.

Keywords: Kidney transplantation, Whipple Disease, *Tropheryma whipplei*.

REFERÊNCIAS

1. Yardley JH, Hendrix TR. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of 'bacillary bodies' in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1961;109:80-98.
2. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet.* 1991;338:474-5.
3. Raoult D, Birg ML, La Scola B, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2000;342:620-5.
4. Marth T, Kleen N, Stallmach A, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1468-77.
5. Feurle GE, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease: tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1642-8.
6. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2007;356:55-66.
7. Benoit M, Fenollar F, Raoult D, Mege JL. Increased levels of circulating IL-16 and apoptosis markers are related to the activity of Whipple's disease. *PLoS ONE.* 2007;2:494.
8. Kalt A, Schneider T, Ring S, et al. Decreased levels of interleukin-12p40 in the serum of patients with Whipple's disease. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:114-20.
9. Kneitz C, Suerbaum S, Beer M, Müller J, Jahns R, Tony HP. Exacerbation of Whipple's disease associated with infliximab treatment. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:148-51.
10. Mahnel R, Kalt A, Ring S, Stallmach A, Strober W, Marth T. Immunosuppressive therapy in Whipple's disease patients is associated with the appearance of gastrointestinal manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1167-73.
11. Razonable JS, Pulido PJ, Deziel S, Dev DR. Chorioretinitis and vitreitis due to *Tropheryma whipplei* after transplantation: case report and review. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:413-8.
12. Desnues B, Ihrig M, Raoult D, Mege JL. Whipple's disease: a macrophage disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:170-8.
13. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, Argani P, Yardley JH, Dummler JS. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of *Tropheryma whipplei* (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol.* 2002;118:742-8.
14. Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2001;1:299-309.
15. Brühlmann P, Michel BA, Altwegg M. Diagnosis and therapy monitoring of Whipple's arthritis by polymerase chain reaction. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1427-8.
16. Boulous A, Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in axenic medium. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:178-81.
17. Feurle GE, Maiwald M, Marth T. Randomized controlled trial of antimicrobial treatment in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2007;132:A639.

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

Observações:

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

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

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

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

RESUMO E ABSTRACT

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

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

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

TEXTO

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

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

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

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

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

LIVROS

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

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

CAPÍTULOS DE LIVROS

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

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

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

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

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

TESES

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

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

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

HOMEPAGE

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

PARTE DE UMA HOMEPAGE

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

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

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

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

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

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

ENVIO DO MANUSCRITO

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

ou

Jornal Brasileiro de Transplantes – JBT
A/C Dr. Mário Abbud Filho
Av. Paulista, 2001, 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 corticosteróides. **CONTRAINDICAÇÕES:** Rapamune® (sirolimo) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação. **PRECAUÇÕES:** **Gravidez:** sirolimo pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto. **Lactação:** não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou do medicamento. **Uso Pediátrico:** se o sirolimo for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento dos níveis de sirolimo no sangue total. **Abuso e Dependência:** não há evidências de desenvolvimento de dependência com o Rapamune® (sirolimo). Os pacientes em uso de Rapamune® (sirolimo) devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas. Deve-se monitorar a função renal, considerando ajustes convenientes do esquema imunossupressor. Além disso, deve-se administrar profilaxia contra *Pneumocystis carinii* e contra CMV. Em mulheres é necessário usar método contraceptivo eficaz antes, durante e após o tratamento. Linfocite, Cicatrização de Ferida e Acúmulo de Fluidos, Câncer de pele, Hiperlipidemia, Rabdomiólise e Proteinúria, Conversão para Rapamune® (sirolimo) em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 mL/min, uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUIH/PTT/MAT), uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e Doença pulmonar intersticial são condições e/ou situações que podem ser observadas durante o uso de Rapamune® (sirolimo). **ADVERTÊNCIAS:** A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, sepsis e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, foram associadas à administração de sirolimo. Não se recomenda o uso de sirolimo como terapia imunossupressora para pacientes submetidos ao transplante de fígado ou de pulmão, pois a segurança e a eficácia nestas indicações ainda não foram estabelecidas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não se recomenda a administração concomitante do sirolimo com inibidores potentes da CYP3A4 (como cetoconazol, voriconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, entricomicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, dilazem, nicardipina, verapamil, cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitina, *Hypericum perforatum* e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com micro-organismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo seja em solução oral ou drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente, com ou sem alimentos, para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (grapefruit) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e corticosteróides; assim, a frequência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação à ciclosporina e corticosteróides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: linfocite; edema periférico, cicatrização anormal; edema; febre; infecções fúngicas, virais e bacterianas (como infecções por micobactéria, incluindo tuberculose, vírus Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster); herpes simplex; sepsis; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarreia; estomate; 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; pneumonite; acne; erupção cutânea; infecção do trato urinário; pielonefrite; doença pulmonar intersticial e hepatotoxicidade. **POSOLOGIA:** Inicia-se o tratamento com Rapamune® (sirolimo) em associação à ciclosporina e corticosteróides. Rapamune® (sirolimo) deve ser administrado assim que possível após o transplante. A redução e retirada da ciclosporina é recomendada entre 2 e 4 meses após o transplante em pacientes com risco imunológico baixo a moderado. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) e ciclosporina:** Receptores transplantados de novo: uma dose de ataque igual a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose diária de manutenção de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) após a retirada da ciclosporina:** Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas, e a dose de Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações sanguíneas mínimos variando de 16 a 24 ng/ml (método cromatográfico HPLC - UV) no primeiro ano. Após este ano, as concentrações pretendidas do sirolimo devem ser de 12 a 20 ng/ml (método cromatográfico). Atenção cuidadosa deve ser feita aos sinais/sintomas clínicos, biópsia e parâmetros laboratoriais. Após a retirada de ciclosporina, a dose de Rapamune® (sirolimo) necessitará ser aproximadamente 4 vezes maior para responder pela ausência da interação farmacocinética (aumento aproximado de 2 vezes) e a necessidade aumentada de imunossupressão na ausência de ciclosporina (aumentada em, aproximadamente, 2 vezes). Uma vez ajustada a dose de manutenção de Rapamune® (sirolimo), os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sanguínea. **Pacientes de alto risco imunológico Terapia com Rapamune® (sirolimo) em Associação:** Recomenda-se que Rapamune® (sirolimo) seja usado em associação a ciclosporina e corticosteróides ou ciclosporina e corticosteróides no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco imunológico (definidos como receptores de transplante negros e/ou receptores de retransplante renal que perderam um alóenxerto anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alto painel de anticorpos reativos [PRA; nível máximo de PRA > 80%]). Para pacientes que recebem Rapamune® (sirolimo) com tacrolimo, a terapia com Rapamune® (sirolimo) deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 10 mg nos dias 1 e 2 após o transplante. Com início no dia 3, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/mL. Para pacientes que recebem Rapamune® (sirolimo) com ciclosporina, a terapia com Rapamune® (sirolimo) deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 15 mg no dia 1 após o transplante. Com início no dia 2, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do Rapamune® (sirolimo) deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/mL. A dose inicial do tacrolimo deve ser de até 0,2 mg/kg/dia, administrada em doses divididas, e a dose deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas no sangue total de 10-15 ng/mL até a semana 2, 5-10 ng/mL da semana 2 à semana 26 e 3-5 ng/mL da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada em dose de no mínimo 5 mg/dia. Pode-se utilizar terapia de indução com anticorpos. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados em proporção simples: nova dose de Rapamune® (sirolimo) = dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Deve-se considerar uma dose de ataque além da nova dose de manutenção quando for necessário aumentar de modo considerável as concentrações mínimas de sirolimo: dose de ataque de Rapamune® (sirolimo) = 3 x (nova dose de manutenção - dose atual de manutenção). **Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a administração da ciclosporina solução oral e/ou cápsulas. Uso Pediátrico:** Ainda não se estabeleceu a segurança e a eficácia do Rapamune® (sirolimo) em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos. A segurança e a eficácia do Rapamune® (sirolimo) solução oral e drágeas foram estudadas em crianças com 13 anos ou mais consideradas como de risco imunológico baixo a moderado. **Uso em Idosos:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos. **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Recomenda-se redução da dose de manutenção do sirolimo em aproximadamente um terço da dose. Não é necessário modificar a dose de ataque do sirolimo. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. **Monitorização da Concentração Sanguínea:** Na maioria dos pacientes, não é necessária a monitorização de rotina dos níveis terapêuticos do medicamento. Os níveis sanguíneos do sirolimo devem ser monitorizados em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína P, se a dose da ciclosporina foi reduzida consideravelmente ou descontinuada. Recomenda-se que pacientes que estão passando de Rapamune® (sirolimo) solução oral para drágeas, na base de mg por mg, tenham a concentração de sirolimo sanguíneo em 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação a fim de confirmar que a concentração esteja dentro da faixa recomendada. **Orientações para Diluição e Administração de Rapamune® (sirolimo) Solução Oral:** O sirolimo deve ser diluído apenas em água ou suco de laranja, somente em copos de plástico ou vidro. Não usar suco de pomelo (grapefruit) ou qualquer outro líquido para diluir o sirolimo. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS - 1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. - Rua Dr. Renato Pires de Barros, 1.017 - 10ª andar - Itaim Bibi, São Paulo - CEP 04530-001. Para informações completas, consultar a bula do produto. RPM1008CDS21. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Referências Bibliográficas: 1. Legendre C, Brault Y, Morales JM, et al. Factors influencing glomerular filtration rate in renal transplantation after cyclosporine withdrawal using sirolimus-based therapy: A multivariate analysis of results at five years. *Clin Transplant* 2007; 21: 330-336. 2. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, et al, for the Rapamune Maintenance Regimen Study Group. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:581-589. 3. Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, 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):108-116.

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 CNIs²**
- **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: Famílias farmacológicas e apresentações: Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg; comprimidos dispersíveis de 0,1 mg ou 0,25 mg. Caixas com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante alogênico renal ou cardíaco. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteróide. Posologia: O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Adultos: Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendada um regime posológico inicial de 0,75 mg 2 vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante. A dose diária deve ser administrada em duas doses divididas, de forma constante tanto com ou sem alimentos, concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão. Pacientes negros podem requerer uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros. Monitorização terapêutica: É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas do fármaco no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes que alcançaram concentrações sanguíneas de vale para everolimo 3,0 ng/mL apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentaram níveis menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sanguíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C₂). Recomendação de dose da ciclosporina no transplante cardíaco: A dose da ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sanguíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contra-indicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superimunossupressão predispõe a infecções especialmente à patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação: Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estão tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor da CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a C_{max} em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de robdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores da CYP3A4 podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol); antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipino; outros substratos: cisaprida, metoprolol, bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores de HIV-proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. ervas de São João (Hypericum perforatum), anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutin). Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinas e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, sepsis, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, purpura trombocitopênica trombótica / síndrome urêmica hemolítica, hipertensão, linfocite, tromboembolismo venoso, pneumonia, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, infecção no trato urinário, edema, dor. Superdosagem: Relatos de experiências com superdosagem humana são muito limitados. Venda sob prescrição médica. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico do Novartis. Reg. M.S.: 1.0068.0959. Referências: 1 - Vilko S, Morgenthaler R, Weimer 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, Vilko S, Pascoal 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, Berthouze F, Mool 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.