



Jornal
Brasileiro de
Transplantes

JBT

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 13, Número 4, out/dez 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

Prograf®
tacrolimo

CONFIANÇA PARA RECOMEÇAR.

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 (óleo 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: Bloqueadores de canal de cálcio: (diltiazem, nifedipina, verapamil), Antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina, troleandomicina), Agentes antifúngicos (clotrimazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol), Agentes gastrintestinais pró-cinéticos: (cisaprida, metoclopramida). Outros fármacos (bromocriptina, cloranfenicol, cimetidina, ciclosporina, danazol, etinilestradiol, metilprednisolona, omeprazol, inibidores de protease, nefazodona, hidróxido de magnésio e alumínio). Fármacos que podem diminuir a concentração do tacrolimo no sangue: Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), Antimicrobianos (rifabutina, caspofungina, rifampicina), Fitoterápicos (Erva de São João), Outras drogas (sildenafil). Deve-se ter cuidado quando medicamentos que são nefrotóxicos (ex. ganciclovir) ou que são metabolizados pelo CYP3A (ex. nefinavir, 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 Farmacêutica e Apresentações: 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 alogênicos 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. Transplantes Hepáticos: iniciar terapia oral com Prograf® cápsulas se possível. Se a terapia EV for necessária, a mudança de Prograf® solução injetável para cápsulas é recomendada assim que a terapia oral puder ser tolerada. Em um paciente recebendo infusão intravenosa, a primeira dose da terapia oral deve ser administrada de 8-12 horas depois da descontinuação da infusão intravenosa. Em pacientes receptores de transplante hepático, a administração concomitante com suco de "grape fruit" (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® deve ser administrada 24 horas depois do transplante, mas deve ser ajustada até a função renal se recuperar (como indicado por exemplo pela creatinina sérica \leq 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 Imunossupressivo 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 a infecções e o possível desenvolvimento de linfoma 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 raça 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, caxumba, rubéola, poliomielite, BCG, febre amarela e tífóide Ty21a. Precauções: Gerais: hipertensão, a terapia hipertensiva pode ser necessária. Como Tacrolimo pode causar hipertensão, diuréticos poupadores de potássio devem ser evitados. Agentes bloqueadores do canal de cálcio podem ser eficazes no tratamento da hipertensão associada ao uso de Prograf®, a interferência do 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 16 anos de transplante hepático foram observados casos bem sucedidos. Reações Adversas: Transplantes Hepáticos: 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) são 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, hipotensão, hiperglicemia, 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, decréscimo da função renal, constipação, diarreia, dor, dor abdominal e insônia. Os eventos adversos relatados por mais de 15% dos pacientes receptores de transplante renal tratados com Prograf® foram: tremor, cefaléia, insônia, parestesia, tontura, diarreia, náusea, constipação, vômito, dispepsia, hipertensão, dor no peito, aumento da creatinina, infecção do trato urinário, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiperlipemia, Diabetes mellitus, hipotensão, hiperglicemia, edema, anemia, leucopenia, infecção, edema periférico, astenia, dor abdominal, febre, dor nas costas, dispneia, 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 antecipa 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.4, p. 1393 - 1448, out/dez 2010

Editor Chefe

Mário Abbud Filho - SP

Editores Assistentes

Andy Petroianu - MG
Nicolas Panajotopoulos - SP

Editores Adjuntos

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

Conselho Editorial Nacional

Adriano Miziara Gonzalez - SP
Alexandre Bakonyi Neto - SP
André Ibrahim David - SP
Bartira de Aguiar Roza - SP
Cláudia Maria Costa de Oliveira - CE
David Saitovitch - RS
Elcio Hideo Sato - SP
Érika Bevilaqua Rangel - SP
Euler Pace Lasmar - MG
Huda Noujaim - SP
Ilka de Fátima S. Ferreira Boin - SP
Irene Noronha - SP

João Eduardo Nicoluzzi - PR
Jorge Milton Neumann - RS
Karina Dal Sasso Mendes - SP
Marcelo Moura Linhares - SP
Marilda Mazzali - SP
Niels Olsen Saraiva Camara - SP
Paulo Celso Bosco Massarollo - SP
Paulo Sérgio da Silva Santos - SP
Rafael Fábio Maciel - PE
Renato Ferreira da Silva - SP
Roberto Ceratti Manfro - RS
Tércio Genzini - SP

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)
F. Delmonico (Boston-USA)
G. Opelz (Heidelberg-Alemanha)
H. Kreis (Paris-França)
J. M. Dubernard (Lyon-França)
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)
J. P. Soullou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins
T. B. Strom (Boston-USA)

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

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

Diretorias Anteriores

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

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

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.13, n.4, p. 1393 - 1448, out/dez 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

Obra: A Virgem e o Menino com Santa Ana; Autor: Leonardo da Vinci

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..... 1398

ERRATA 1399

ARTIGOS ORIGINAIS

**CONHECIMENTO DE UNIVERSITÁRIOS DE MEDICINA E ENFERMAGEM
SOBRE A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE 1400**

Genilde Gomes de Oliveira, Emília Cervino Nogueira e Izabel Cristina de Oliveira Lima

**AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL
DE PACIENTES EM PROGRAMA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS..... 1406**

Catharine Bittencourt Cunha, Erika Christina Amantes de Souza, Perla Porto Leite Shitara, Paulo Sérgio da Silva Santos, Luciene Luvizotto David.

**CO-INFECÇÃO ENTRE CITOMEGALOVÍRUS CMV (HHV5)
E HERPES VIRUS HUMANO 6 (HHV6) EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE RIM..... 1414**

Juliana Andréa Manfrinato, Janaína Luisa Leite, Sohemys Silvestre Bodine, Laura Sterian.Ward, Gentil Alves Filho, Marilda Mazzali

**CONHECIMENTO DE FATORES DE RISCO E
MEDIDAS DE FOTO PROTEÇÃO EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO 1419**

Karina Dal Sasso-Mendes, Fabiana Murad Rossin, Luciana da Costa Ziviani, Kátia Prado Ribeiro, Márcia Maria Fontão Zago, Linda Ohler, Orlando de Castro-e-Silva, Cristina Maria Galvão

**TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
NA ERA DOS INIBIDORES DE TIROSINOKINASE: EXPERIÊNCIA DE CENTRO NA BAHIA 1425**

Ronald Sérgio Pallotta Filho, Gerson Geraldo de Paula, Edson Ferreira Lima Filho, Rosane Giuliani

ARTIGO REVISÃO

TRANSPLANTE HEPÁTICO, ADOLESCÊNCIA E TRANSIÇÃO PARA AMBULATÓRIO ADULTO 1431

Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez, Lídia Natália Dobrianskyj Weber, Mônica Beatriz Parolin, Júlio Cezar Uilli Coelho, Mariane Bagatin Bermudez, Adriane Celli

RELATO DE CASO

**TERAPIA DE RESGATE COM RITUXIMAB NA RECIDIVA DA
GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF) PÓS-TRANSPLANTE: RELATO DE CASO..... 1440**

Luciana Tanajura Santamaria Saber, Camila Bastos, Ricardo Araújo Mothé, Roberto Silva Costa, Valmir Aparecido Muglia, Mariana Arreaza Giovannetti, Tatiana Silva Lima

NORMAS DE PUBLICAÇÃO 1444

EDITORIAL

Existem vários sinais indiretos que procuram demonstrar que a hora de “pendurar as chuteiras” está chegando. Quando você fica sabendo que algum docente sugeriu que o nome do anfiteatro possa ser modificado, por exemplo, e que tenha seu nome, quando ouve uma sugestão para construção de um monumento ou colocação de um busto seu na entrada do ambulatório, bem embaixo do ninho das pombas. Esses fortes sinais são reservados apenas para os mais famosos, com sobrenomes pomposos. Eu, por outro lado, venho recebendo cada vez menos convites para participar de bancas de mestrado, coisa que sempre adorei. É nessas teses que sempre aprendi bastante. Um outro sinal bem forte e evidente é quando o convidam para escrever o editorial da revista da sua especialidade. No fundo dá orgulho, dá satisfação, mas é tremenda a responsabilidade. Tive a sorte de ser convidado para o Volume XIII, número 4, do Jornal Brasileiro de Transplantes e agradeço. A revista começa com um excelente artigo da Genilde Gomes de Oliveira, sobre o baixo grau de conhecimento de estudantes de enfermagem e de medicina sobre a doação de órgãos e tecidos. A maneira mais fácil de se resolver isso é conversar pessoalmente com o professor de medicina legal do primeiro ano e se prontificar a dar a aula inaugural sobre o conceito de morte e doação de órgãos. Os alunos não conhecem nada sobre o assunto, adoram essa aula, você fica mais amigo do professor, e atinge logo do começo um dos nós górdios da doação de órgãos, o próprio médico. Catharine Bittecourt Cunha ressalta a importância

da participação do odontologista no ambulatório de avaliação pré-transplantes, pela elevada prevalência de focos infecciosos e outras lesões bucais. Juliana Andrea Manfrinato, do nosso grupo da Unicamp, procura de demonstrar a importância da coinfeção viral CMV(HHV5) e HHV6 no prognóstico da função do enxerto, talvez por excesso de imunossupressão ou talvez por nefrotoxicidade. Karina Dal Sasso-Mendes relata a importância da utilização de protetor solar, em países tropicais como o nosso, na prevenção do câncer de pele em transplantados de fígado. Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez alerta-nos para a importância de um profissional especializado na transição do adolescente do ambulatório pediátrico para o do adulto. Luciana Tanajura Santa Maria Saber traz-nos sua experiência com o emprego do Rituximab, no resgate da glomeruloesclerose focal e segmentar recidivante e resistente a plasmaferese. Importante ressaltar a esmagadora quantidade de mulheres que até aqui foram citadas. Elas dominaram também o mundo do transplante. Talvez por isso a escolha na capa do lindo quadro de Leonardo da Vinci que retrata Sant’ana com Virgem Maria no colo, embalando o menino Jesus. Os limites de Sant’ana e de Maria não são claros. A expressão das mulheres no quadro demonstra uma tranquilidade e doçura semelhantes à Monalisa, e viva as mulheres! Dominarão o mundo. Ronald Sérgio Pallotta Filho, de Salvador, vem honrar nosso gênero e apresenta a experiência do seu centro e a superioridade do emprego dos inibidores de tirosinquinase para o tratamento conservador da

leucemia mielóide crônica que exibam cromossomo filadelfia, comparado com o grupo tratado com transplante de células hematopoiéticas progenitoras. Pronto! Falei o que gostaria de contar. A revista está extremamente clara, prática, atual e com grande participação feminina, bem do estilo que Mário gosta. Parabéns ao conselho editorial e aos autores e

colaboradores pela excelente edição.

Agradecimentos:

Sueli Benko e Delia Guelman

Gentil Alves Filho
Editor Convidado

ERRATA

Informamos que na edição do **JBT Volume 13, número 03, julho/setembro 2010**, o editorial publicado é de autoria do **DR. MARIO ABBUD FILHO**, Editor Chefe do JBT, e não da Prof^a Adjunta da UNIFESP Bartira de Aguiar Roza, conforme publicado.

CONHECIMENTO DE UNIVERSITÁRIOS DE MEDICINA E ENFERMAGEM SOBRE A DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS PARA TRANSPLANTE

Academic knowledge of Medicine and Nursing students on organ donation for transplants

Genilde Gomes de Oliveira¹, Emília Cervino Nogueira² e Izabel Cristina de Oliveira Lima³

RESUMO

Objetivos: Identificar o conhecimento dos acadêmicos de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe acerca da doação de órgãos e tecidos para transplante: legislação e critérios de confirmação do diagnóstico de Morte Encefálica (ME), identificar se a religião interfere na percepção e se os acadêmicos falam sobre doação de órgãos com familiares ou amigos. **Métodos:** Estudo quantitativo, descritivo e transversal com 85 acadêmicos (22 de Enfermagem e 63 de Medicina) da UFS que responderam a um questionário semi estruturado contendo 20 perguntas. **Resultados:** O grupo tinha idade entre 16 e 34 anos: 55,3% do sexo feminino predominantemente da religião católica (71,7%). A maioria (75,3%) informou que a religião praticada não esclarece sobre doação de órgãos e transplante. 80% declararam ter conhecimento sobre a legislação de transplante; 87% acreditavam que a ME é igual à parada cardiorrespiratória; 52,9% afirmaram conhecer o protocolo para diagnóstico de ME, embora o mesmo percentual tenha respondido que não existe diferença no diagnóstico em adulto e em criança; 70,6% sabiam da necessidade de exame complementar e 65,9% sabiam que são necessários pelo menos dois médicos para atestar a ME, mas 45,9% acreditavam que o intervalo mínimo para reavaliação clínica da ME em adulto fosse de duas horas. Quanto ao conhecimento sobre doação de órgãos e transplante após ingressar na Academia, 5,9% responderam ser igual, 75,3% afirmaram ser maior e 18,8% acreditaram ser menor. Embora para 40% deles a carteira de identidade serviria como documento para autorizar doação, 76,5% afirmaram posteriormente que a única atitude necessária seria informar a família. **Conclusão:** Os acadêmicos de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe têm pouco conhecimento sobre doação de órgãos e tecidos para transplante, sendo que a maioria desconhece a legislação pertinente, o que pode interferir no envolvimento daqueles discentes, quando profissionais, no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes.

Descritores: Doadores de Órgãos; Doadores de Tecidos, Transplante, Estudantes de Medicina; Estudantes de Enfermagem.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a Sociedade convive com incessantes descobertas e aperfeiçoamentos nas diversas áreas do conhecimento, que provocam questionamentos e certo grau de ansiedade, devido à velocidade dos avanços técnico-científicos e recursos tecnológicos com suas possibilidades de aplicação no cotidiano de trabalho dos seres humanos, em especial dos profissionais da área da saúde. Dentro desse contexto, o transplante de órgãos e tecidos é apenas um dos exemplos dessa inovação recente no panorama histórico mundial, que requer discussões de cunho ético, psicológico, legal, espiritual, cultural e social, envolvendo a comunidade científica e diversos segmentos da sociedade, pois confronta a morte de um indivíduo e as expectativas de mudança de qualidade de vida de outro(s). Entre esses dois extremos, somente a decisão favorável da família e sua autorização formal podem tornar concreta a doação de órgãos e tecidos para transplante.¹

Os transplantes de órgãos vêm assumindo importante papel no tratamento de doenças terminais até então sem possibilidade de terapêutica clínica ou cirúrgica e os resultados obtidos estão contribuindo para uma sobrevida mais digna dos pacientes que necessitam dessa intervenção.²

Instituições:

- ¹ Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Sergipe, Aracaju/SE
- ² Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos de Sergipe, Aracaju/SE
- ³ Faculdade Estácio de Sergipe, Aracaju/SE

Correspondência:

Genilde Gomes de Oliveira
Rua Engenheiro Antônio Gonçalves Soares, 400 - CEP 49045-250 - Aracaju/SE
Tel.: (79) 3217 8941
E-mail: d.genilde@ig.com.br

A doação de órgãos e o transplante são temas complexos, sobre os quais é sabido existir concepções equivocadas por grande parcela da população. Tais concepções poderiam influenciar as crenças relativas à doação de órgãos, o que, possivelmente, explica o inexpressivo número de doações no Brasil.^{2,3}

A primeira lei brasileira a regular os transplantes de órgãos foi a 4.280/1963, que foi revogada pela de número 5.479/1968. Essa lei estabelecia o critério do consentimento informado, no qual a decisão sobre a doação pertencia aos familiares do potencial doador.⁴

Em 1997, a Lei 9.434, regulamentada pelo Decreto nº 2.268, aprimorou e atualizou a legislação dos transplantes. Foi criado o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), que é integrado pela Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO) e pelas Centrais Estaduais, além dos estabelecimentos autorizados para captação e transplante. O SNT é o órgão central que gerencia e credencia os demais, bem como normatiza a distribuição dos órgãos em fila única. Essa lei ainda estabeleceu os critérios clínicos e exames necessários para o diagnóstico de morte encefálica (ME) com base na Resolução nº 1.480/1997 do Conselho Federal de Medicina (CFM), e tornou obrigatória a todos os Hospitais a notificação de seus pacientes em ME. Estabeleceu sanções penais e administrativas quando do seu descumprimento.⁵

A Lei 9.434/97 ainda regulamentou a doação entre pessoas vivas, desde que não apresente riscos graves para o doador. Essa doação pode ser feita por pais, irmãos, avós, tios, filhos e cônjuges; quando não parente, ou ainda primos, é necessário um estudo de compatibilidade imunológica mais detalhado.⁵

A partir de 1997, ocorreu no Brasil uma intensificação do debate a respeito da doação de órgãos, o que envolveu pessoas e instituições das mais variadas áreas, quer seja na saúde pública, na mídia, na legislação brasileira e nos diversos grupos sociais. Isso levou a uma reflexão sobre algumas das implicações da doação e transplante, tais como sua necessidade social, critérios relativos aos procedimentos de transplante de órgãos, a nova lei aprovada sobre o assunto, listas de espera e as dificuldades de se encontrar um doador, entre tantas outras questões.⁶

Posteriormente, a Lei nº 10.211/2001 alterou o Art. 4º. da Lei 9.434/97, estabelecendo que a doação ocorre somente quando os familiares concordam com a mesma e assinam um termo de autorização.⁴

O transplante e a doação de órgãos humanos são temas polêmicos que têm despertado interesse e discussões em várias comunidades. A falta de esclarecimento, o noticiário sensacionalista sobre tráfico de órgãos, a ausência de programas permanentes voltados para conscientização da população e o incentivo à captação de órgãos contribuem para alimentar dúvidas e arraigar mitos e preconceitos.²

As Centrais Estaduais de Transplante vivenciam dificuldades não somente relacionadas à falta de conhecimento da população, que não autoriza a doação com medo do cadáver ficar desfigurado ou do órgão estar abastecendo uma rede de tráfico ou até por desconhecer o processo de transferência de um órgão de um indivíduo para outro com êxito, mas também por dificuldades impostas pelos profissionais da área de saúde que, por desconhecimento, preconceitos ou descaso, muitas vezes dificultam a Busca Ativa ou a entrevista com o familiar do potencial doador, contribuindo para estatísticas medíocres

em relação à doação de órgãos e tecidos para transplante.

Um estudo sobre o conhecimento dos professores de uma faculdade de Medicina do Estado de São Paulo mostrou que a maioria destes teve dificuldade em responder sobre o diagnóstico de ME e a manutenção de potenciais doadores *post mortem*. Dado semelhante foi observado em médicos intensivistas de vários hospitais da cidade de Curitiba. Essa situação pode provocar assistência deficiente aos doadores, produzir enxertos de baixa qualidade e comprometer os resultados dos transplantes.⁷

Diante dessa problemática, foi percebida a importância de identificar o nível de conhecimento sobre o processo de doação especificamente entre estudantes de Medicina e Enfermagem, objetivando assim desvelar o conhecimento sobre tal temática. Vale ressaltar que em congressos e reuniões científicas acerca do assunto já se considera a necessidade da inclusão de disciplina sobre doação de órgãos para transplantes nos cursos de saúde como forma de facilitar o processo.

Este estudo busca identificar o conhecimento dos acadêmicos de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe (UFS) acerca da doação de órgãos e tecidos para transplante, no que diz respeito à legislação pertinente à Morte Encefálica (ME) e aos critérios de confirmação do diagnóstico, bem como se a religião interfere na percepção dos acadêmicos e, por fim, identificar se os acadêmicos falam sobre doação de órgãos com familiares ou amigos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado na UFS com acadêmicos de Medicina e Enfermagem que estavam cursando o último período. Os dados coletados foram tratados de forma estatística descritiva utilizando a planilha Microsoft Excel.

Os acadêmicos foram submetidos a um questionário semi-estruturado fechado, a fim de identificar dados relevantes para que fosse possível alcançar os objetivos da pesquisa. Foram incluídos na pesquisa todos os estudantes de Medicina e Enfermagem que estavam cursando o último período e concordaram em participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Participaram da pesquisa 85 estudantes, sendo 22 de Enfermagem e 63 de Medicina, que responderam o questionário que constava de vinte e uma questões relativas à doação de órgãos para transplantes englobando: religião, legislação, diálogo prévio com familiares e amigos sobre doação de órgãos e conhecimento a cerca do protocolo de ME. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS em outubro de 2008.

RESULTADOS

Os resultados estão descritos nas Tabelas 1 e 2 e nas Figuras 1, 2 e 3.

DISCUSSÃO

Ao avaliar o perfil do grupo pesquisado (Tabela 1), observaram-se jovens com idades que variam entre 16 e 34 anos, na sua maioria do sexo feminino, e que necessitavam ser instruídos sobre a conduta em casos de doação de órgãos, pois a educação médica é fator decisivo para o refinamento técnico do transplante e a melhora no índice de captação de órgãos é imprescindível na promoção de

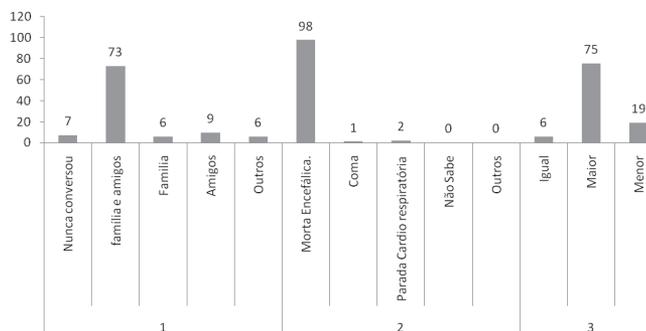
debates sobre transplante, envolvendo profissionais da saúde e a sociedade em geral, a fim de melhorar a estratégia para aprimorar esse procedimento e elevar sua discussão ética.⁷

Buscando definir o conhecimento prévio do estudante sobre doação de órgãos (Figura 1), percebeu-se que a maioria havia conversado sobre doação de órgãos e tecidos para transplantes com familiares e amigos. Esse dado é interessante, pois demonstra conhecimento prévio sobre o assunto; confrontamos esse resultado com outro questionamento registrado na figura (item 3), se o conhecimento que possuem após ingressar na Academia é maior, menor ou igual ao que possuíam anteriormente; 75,2% responderam ser maior, mais de 10% afirmaram ser menor e nos questionamos como poderia a Academia contribuir para diminuir o conhecimento.

Tabela 1: Perfil dos Estudantes de Medicina e Enfermagem.

Características	Perfil	Número absoluto	Percentual
Gênero	Masculino	38	44,7%
	Feminino	47	55,3%
Idade	16 a 24 anos	53	62,4%
	25 a 34 anos	32	37,6%
	Católica	61	71,7%
Religião	Doutrina Espírita	12	14,1%
	Evangélica	05	5,9%
	Cultos Afro-brasileiros	01	1,2%
	Outros	04	4,7%
	Não respondeu	01	1,2%
	Sem religião	01	1,2%

Figura 1 – Conhecimento prévio do acadêmico sobre doação de órgãos.



- 1- Em alguma situação, com a família ou amigos já participou de conversas sobre doação de órgãos e tecido para transplantes?
- 2- Para ser considerado doador de múltiplos órgãos o paciente deve possuir que condição clínica?
- 3- O conhecimento que possuía sobre doação de órgão antes de ingressar na academia era:

A maioria dos alunos (98%) respondeu que a confirmação de ME é o critério para efetivação da doação, porém alguns ainda consideram critérios a parada cardiorrespiratória e o coma.

Tabela 2: Conhecimentos gerais sobre Doação de Órgãos e Transplantes.

Questões	Sim	Não	Não respondeu
A sua religião procura esclarecer sobre doação e transplante de órgãos?	20 (23,5%)	64 (75,3%)	01 (1,2%)
Tem algum conhecimento sobre a legislação de transplantes?	68 (80%)	15 (17,6%)	02 (2,4%)
Em sua opinião, Morte Encefálica (ME) é igual a Parada Cardio-respiratória?	11 (13%)	74 (87%)	00 (0)
Conhece o protocolo para o diagnóstico de ME?	45 (52,9%)	39 (45,9%)	01 (1,2%)
Existe diferença no diagnóstico de ME em adulto e em criança?	38 (44,7%)	45 (52,9%)	02 (2,4%)
É necessário Exame Complementar para diagnosticar a ME?	60 (70,6%)	25 (29,4%)	00 (0)
A Carteira de Identidade serve como documento legal para autorização da doação?	34 (40%)	51 (60%)	00 (0)
Existem doações que podem ser feitas em vida?	85 (100%)	00 (0)	00 (0)
Que órgãos ou tecidos podem ser doados em vida?	85 (100%)	00 (0)	00 (0)
Rim	78 (91,8%)	07 (8,2%)	00 (0)
Medula Óssea	45 (52,9%)	40 (47,1%)	00 (0)
Fígado	09 (10,6%)	76 (89,4%)	00 (0)
Pulmão	40 (47,1%)	45 (52,9%)	00 (0)
Pele	02 (2,4%)	83 (97,6%)	00 (0)
Córnea			

Ao registrar-se o conhecimento do aluno sobre a legislação do transplante (Tabela 2), apesar de 80% deles terem afirmado conhecer a legislação, ao serem questionados se conheciam o protocolo de ME, 45,9% afirmaram não conhecer, enquanto 52,9% informaram que sim.

Quanto à ME ser igual à parada cardiorrespiratória (Tabela 2), 11 alunos de final de curso ainda afirmaram que sim; embora a maioria (87%) tenha afirmado que não. O dado é preocupante, tendo em vista ser preciso conhecimento e segurança para notificar ME, quadro esse que não tem similaridade com parada cardiorrespiratória.

Embora se trate de estudantes, vale ressaltar que estão no último período da Academia.

A religião que aparece com maior frequência é a católica (Tabela 1), seguida em ordem decrescente pela espírita, evangélica e por cultos afro-brasileiros. Especificamente no Brasil, o fator religião é importante. Por ser um país de dimensões continentais, com poucos centros transplantadores e grandes diferenças sociais, culturais e religiosas, as dificuldades relacionadas ao processo de doação tornam-se ainda maiores.

É essencial que haja integração entre os profissionais envolvidos, a fim de melhorar a qualidade da assistência ao potencial doador e à sua família, contribuindo dessa maneira, para incrementar a obtenção de órgãos adequados para transplante. A doação de órgãos poderia ser bastante facilitada se fosse priorizada e garantida a boa qualidade de comunicação entre os profissionais e a família do doador.⁸ Isso poderia ser iniciado nos templos, já que a doação é sinal de solidariedade, amor ao próximo e espírito altruísta. Entretanto, quando questionado aos estudantes se a religião praticada por eles costumava esclarecer sobre doação de órgãos e transplante (Tabela 2), 75,3% responderam que não, mostrando a necessidade de debates e esclarecimentos.

Percebe-se ainda falta de conhecimento dos alunos ao se aprofundar nas perguntas sobre a ME. Quando questionados se existe diferença no diagnóstico da ME em adulto e em criança (Tabela 2), 44,7% afirmaram que sim e 52,9% responderam que não havia diferença. Quanto à necessidade de exame complementar para diagnosticar a ME (Tabela 2), 29,4% afirmaram não ser necessário e 70,6% informaram que sim. No diagnóstico da ME, primeiro são feitos testes neurológicos clínicos, os quais são repetidos seis horas após. Depois dessa avaliação, é realizado um exame complementar (que pode ser um eletroencefalograma, arteriografia cerebral de quatro vasos ou outro). Isso implica que o diagnóstico de ME é definido através de exames clínicos e complementares, durante intervalos de tempo variáveis conforme a faixa etária de cada paciente, segundo a Resolução CFM 1.480/97. Percebe-se então que o aluno que está saindo da Academia poderá assumir suas funções em um Pronto Socorro ou uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) mesmo não conhecendo o protocolo de ME.

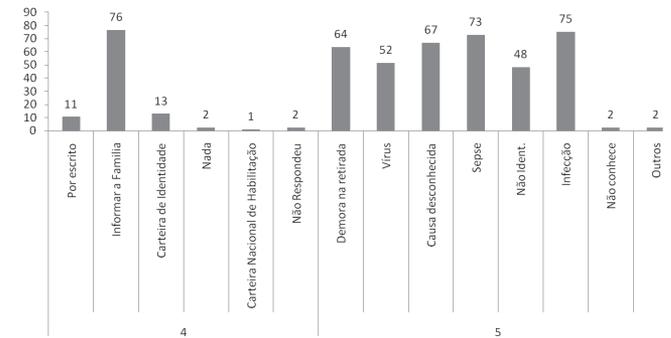
O entendimento da ME é um dos fatores que influem no processo de doação de órgãos. Geralmente, as famílias apenas ouvem falar desse conceito quando um ente querido evolui para esse diagnóstico em decorrência de uma lesão cerebral severa e súbita, o que dificulta a compreensão da idéia da cessação das funções do cérebro em um ser aparentemente vivo. O desconhecimento e/ou a não aceitação da ME é compreensível, uma vez que, classicamente, a morte era definida como a cessação irreversível das funções cardíaca e respiratória, o que gera resistência não somente na população, mas também entre profissionais da saúde.⁸

Na pesquisa foi questionado se existem doações que podem ser feitas em vida (Tabela 2). Todos os alunos responderam que sim, especificando que órgãos ou tecidos podem ser doados nessa situação. Chamou a atenção o fato de dois estudantes incluírem a córnea, comprovando total falta de conhecimento a respeito do tema.

Quanto aos critérios que contra-indicam a doação de órgãos (Figura 2 - item 5), a maioria dos entrevistados citou a presença de doença infecto-contagiosa, sepsse, morte por causa desconhecida, demora na retirada dos órgãos, doença de origem viral e corpo não identificado, sendo que dois não tinham conhecimento. A classificação incorreta

dos órgãos e tecidos que por essa razão são rejeitados diminui o número de transplantes.⁹ Essas observações sugerem carência de debates e exposições sobre transplante durante o curso e reforçam a necessidade de mais discussões sobre o assunto no currículo das faculdades de saúde do país. A desinformação sobre transplante pode provocar insegurança nas pessoas envolvidas na doação.⁷

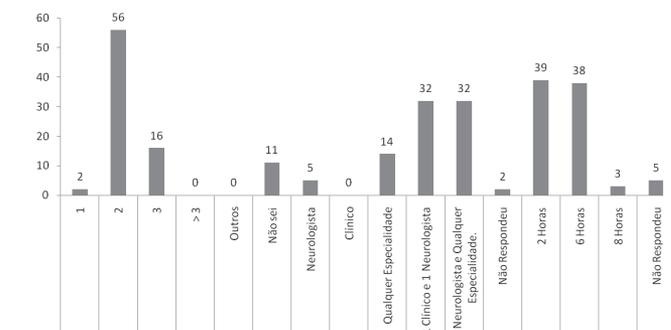
Figura 2 - Conhecimento do acadêmico sobre os critérios para doação de órgãos.



- 4 - De que forma deve ser autorizada a doação de órgãos?
- 5 - Que critérios contra indicam a doação de órgãos?

Observou-se falta de conhecimento dos estudantes que estão no último período da Academia, conforme foi demonstrado na pesquisa. Quando se questionou sobre quantos médicos seriam necessários para atestar a ME (Figura 3 - item 6), a maioria dos alunos respondeu dois médicos, 16 informaram três médicos e 11 disseram não saber. No item que questiona sobre as especialidades envolvidas no diagnóstico da ME (Figura 3 - item 7), houve um equilíbrio percentual entre os itens respondidos, caracterizando possivelmente a dúvida dos discentes, e ao se questionar qual o tempo mínimo para reavaliação da ME em adulto (Figura 3 - item 8), a maioria respondeu a cada duas horas, mas obtiveram-se ainda outras respostas, indicando necessidade de maior discussão na Faculdade sobre doação de órgãos e transplantes.

Figura 3 - Conhecimento do acadêmico sobre o protocolo de ME.



- 6 - Quantos médicos são necessários para atestar a Morte encefálica?
- 7 - Quais as especialidades médicas necessárias para atestar a morte encefálica?
- 8 - Qual o tempo estipulado entre a realização do 1º e do 2º exame em adulto?

Quando questionados se a Carteira de Identidade serve como documento para autorização da doação (Tabela 2), 34 estudantes informaram que sim, um número considerado elevado, tendo em vista que há nove anos não se considera mais a Carteira de Identidade

ou qualquer outro documento como fonte legal para autorização de doação; o critério adotado é autorização do cônjuge ou parente consanguíneo maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou colateral até segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte^{7,4}

À pergunta sobre qual a atitude necessária a quem deseja doar órgãos e tecidos (Figura 2 - item 4), apesar de 65 dos entrevistados terem revelado a necessidade de informar a família, verificou-se que 21 ainda acreditavam ser necessário deixar o desejo registrado de alguma forma e dois deles afirmaram não necessitar de atitude alguma, pois a doação é obrigação. Diante disso, observou-se que o tema doação e transplante de órgãos não tem sido discutido devidamente nos espaços sociais e nem mesmo nos currículos da área da saúde, havendo portanto muitas dúvidas e pensamentos equivocados a esse respeito.¹⁰

Os dados levantam desafios importantes, como a desinformação da população em relação ao transplante e contra-indicação médica equivocada. A negativa de consentimento por parte da família poderia ser contornada mais facilmente se os profissionais envolvidos no processo de captação esclarecessem de forma competente as dúvidas dos familiares. Infelizmente, muitos profissionais não estão preparados para responder a questionamentos sobre doação.⁹ Embora o número de transplantes realizados no Brasil tenha aumentado nos últimos cinco anos, o índice de captação de órgãos (cerca de seis doadores por milhão de habitantes por ano) é insuficiente quando comparado ao de países mais avançados, que atingem números superiores a 22 doadores por milhão. O problema da captação, alocação e qualidade dos órgãos para transplante em nosso meio é fortemente vinculado à desinformação do meio médico e da população em geral. Muitos profissionais simplesmente ignoram a legislação vigente sobre transplantes e não notificam a ocorrência de ME aos órgãos competentes.⁷

A questão da escassez de órgãos para transplantes, mais acentuada no Brasil do que em outros países, somente será resolvida através de um intenso esforço de educação de toda a sociedade, incluindo, em curto prazo e em especial, os profissionais de saúde, atores que dão início e finalizam o processo. Não menos importante é a implementação de políticas de saúde pública que priorizem a prevenção de doenças que levam à indicação de transplante.¹¹

CONCLUSÃO

Pode-se concluir com a pesquisa que acadêmicos de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe têm pouco conhecimento sobre doação de órgãos e tecidos para transplante e que a maioria desconhece a legislação pertinente, fato este que comprova uma das dificuldades das centrais estaduais de transplantes na efetivação da doação, pois é de fundamental importância a parceria da equipe de saúde, já que se trabalha com uma população em sua maioria carente de informação, que lê pouco e é desatualizada.

É possível observar ainda a falta de conhecimento a respeito do protocolo de diagnóstico de ME, o qual é claramente explicado na Resolução CFM 1480/97, que delibera critérios para identificação de ME e formas de diagnóstico.

Evidenciou-se que a religião não interfere na percepção dos acadêmicos, já que os pesquisados informaram que ela não procura esclarecer sobre doação de órgãos e transplantes, ou seja, não há interferência positiva ou negativa, e quando se indaga sobre diálogos informais sobre transplantes e doações com amigos e familiares, observa-se que até existe o diálogo, mas de forma leiga, sem concepção ainda da responsabilidade de ser um agente da saúde, promotor da saúde.

Frente a essas conclusões, deve-se salientar a importância da implementação de disciplina de caráter obrigatório referente à doação de órgãos e tecidos para transplantes nas universidades e cursos da saúde, na tentativa de formar parceiros que participem efetivamente desse processo, ajudando conseqüentemente na redução de listas de espera e na melhoria das condições de vida de milhares de pessoas.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao professor Doutor Antônio Carvalho da Paixão e à professora Mestra Cássia M^a Macedo S. Faro, Coordenadores dos Departamentos de Medicina e Enfermagem, por terem permitido a realização da pesquisa; à professora Doutora Rosana Cipoloti, que viabilizou a aplicação do questionário junto aos acadêmicos de Medicina; a todos os estudantes de Medicina e Enfermagem que participaram voluntariamente da pesquisa e ao Coordenador da Central de Transplante de Sergipe, Benito Oliveira Fernandez, pelo apoio.

ABSTRACT

Purposes: To identify knowledge of students from the Academy of Medicine and Nursing of the Federal University of Sergipe related to the organ and tissue donation for transplants and the legislation and criteria to confirming the brain death (BD) diagnosis, to understand if religion interferes in the perception and to identify whether those students talk about organ donation to their family or friends. **Methods:** Quantitative, descriptive and cross study with 85 students from the UFS, 22 of Nursing and 63 of Medicine, who answered a semi structured questionnaire with 20 questions. **Results:** Group between 16 and 34 years old, 55.3% female, predominantly Catholic (71.7%). The majority (75.3%) reported their religion is not clear about organ donation and transplantation. 80% was aware of the transplantation laws, 87% believe that tBD is equal to cardio-respiratory arrest, 52.9% claimed to know protocol for the diagnosis of BD, while the same percentage responded that there is no difference in the adult and children diagnosis, 70.6% know the need for additional examination and 65.9% know it is required at least two doctors to testify the BD, but 45.9% believed that the minimum clinical reassessment of ME in adult is two hours. As to the knowledge on organ donation and transplantation after joining the Academia, 5.9% answered remain the same, 75.3% claimed to be higher and 18.8% believe it is lower. Although 40% said the ID Card is enough to authorize the donation, 76.5% said later that the only attitude required is to inform family. **Conclusion:** Nursing and medical students at the Federal University of Sergipe have little knowledge on organ and tissue donation for transplantation; the majority ignores the pertinent legislation, which may interfere in the involvement of students as professionals in the organ and tissue donation process for transplantation.

Keywords: Organ Donors; Tissue Donors; Transplantation; Students, Medical; Students, Nursing.

REFERÊNCIAS

1. Alencar S.C.S de. Doação de órgãos e tecidos: a vivência dos familiares de crianças e adolescentes doadores. [Dissertação] Paraná: Universidade Federal do Paraná; 2006, 161 p.
2. Moraes M.W. Gallani MCBI, Meneghin P. Crenças que influenciam adolescentes na doação de órgãos. São Paulo. Rev. Esc Enferm USP. 2006;40(4):484-92.
3. Roza B.A. Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: intencionalidade de uma nova doação. [Tese] São Paulo (SP). Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, 2005, 195 p.
4. Nogueira E.C. Captação de Órgãos em Sergipe e Fatores Associados a Efetivação de Potenciais Doadores [Dissertação]. Aracaju – Universidade Federal de Sergipe; 2008.
5. BRASIL. Lei 9434, de fevereiro de 1997. Dispões sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília, 5 de fevereiro de 1997. Seção 1, p. 2191-3.
6. Bendassoli PF. Percepção do corpo, medo da morte, religião e doação de órgãos. Psicol. Reflex. Crit. 2001;14(1):225-40.
7. Galvão FHF, Caíres RA, Azevedo-Neto RS, Mory EK, Figueira ERR, Otsuzi TS et al. Conhecimento e Opinião de Estudantes de Medicina sobre Doação e Transplantes de Órgãos. Rev Assoc Med Bras. 2007;53(5):401-6.
8. Santos MJ, Massarollo MCKB. Processo de doação de órgãos: percepção de familiares de doadores cadáveres. Rev Latino-am Enfermagem. 2005;13(3):382-7.
9. Espíndola RF, Rodrigues BA, Penteado LT, Tan-ho G, Gozzan JOA, Freitas JAH. O Conhecimento de estudantes de medicina sobre o processo de doação de córneas. Arq Bras Oftalmologia. 2007;70(4) 581-4.
10. Silva AS, Matta AR, Matayoshi AG, Fujinami TI, Roza BA, Schirmer J. Estudo das Opiniões de Estudantes do ensino Médio sobre doação e transplantes de órgãos e Tecidos. In: Anais do XIII Congresso de Iniciação Científica da UNIFESP; 2005 São Paulo.
11. Ferreira ACM et al. O Processo de Doação – Transplante de Órgãos e Tecidos: O que Você Conhece Sobre o Tema?. Aliança Brasileira pela Doação de Órgãos e Tecidos. Disponível em www.adote.org.br. Acesso em 19 de fevereiro de 2009.

AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL DE PACIENTES EM PROGRAMA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Assessment of oral health status of patients on program for solid organ transplant

Catharine Bittencourt Cunha¹, Erika Christina Amantes de Souza¹, Perla Porto Leite Shitara¹, Paulo Sérgio da Silva Santos²,
Luciene Luvizotto David¹.

RESUMO

Pacientes portadores de doenças crônicas em programa de transplante de órgãos sólidos apresentam condições sistêmicas que comprometem seu sistema imune, o que os predispõe a risco potencial de infecções, que devem ser prevenidas para o momento pós-transplante, principalmente diante do uso de imunossuppressores. Os focos infecciosos em cavidade oral após o transplante são uma preocupação com essa condição e merecem atenção especial. **Objetivo:** Avaliar dados referentes à condição da saúde bucal de pacientes em programa de transplante de órgãos sólidos, buscando evidenciar a importância da assistência odontológica prévia. **Métodos:** Este estudo teve caráter quantitativo, descritivo, exploratório e retrospectivo, onde foram analisados 225 prontuários de pacientes em programa de transplante de fígado, rim e coração, os dados referentes à condição bucal e os possíveis riscos infecciosos (cáries, doença periodontal e lesões infecciosas de mucosas) obtidos nos relatórios de avaliação odontológica. Foram aplicados métodos estatísticos para análise de relevância através do teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher com significância ($p < 0,05$). **Resultados:** Foi registrada a presença de alterações bucais sinalizadoras de focos de infecção em (134/166) 80,72% pacientes em programa de transplante hepático, (35/43) 81,39% em programa de transplante renal e (13/16) 81,25% de transplante cardíaco. **Conclusão:** Os dados obtidos permitiram concluir que nos pacientes em programa de transplantes de órgãos, a incidência de focos infecciosos bucais é significativa e sugerem que a adequação bucal prévia aos transplantes é relevante diante da condição de imunossupressão a que aqueles pacientes são submetidos.

Descritores: Transplante de fígado; Transplante de rim; Transplante de Coração; Infecção; Saúde bucal; Prevenção & Controle.

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é aceito como modalidade terapêutica efetiva nas doenças graves avançadas e seu sucesso depende de uma completa infra-estrutura hospitalar e de uma equipe multiprofissional altamente treinada no procedimento e no acompanhamento de pacientes gravemente debilitados e imunodeprimidos.¹ A imunossupressão medicamentosa é obrigatória em todos os casos, mesmo naqueles em que a imunidade já está gravemente comprometida pela doença e o esquema triplice de imunossupressão baseia-se em corticosteróides, ciclosporina e azatioprina, método adotado em diferentes centros.² Demais drogas imunossupressoras sugeridas na literatura, tais como os antibióticos macrolídeos (Tracolimo e Sirolimo). O Tracolimo é uma estratégia efetiva a ser aplicada em pacientes que apresentam rejeição refratária após terapia baseada em ciclosporina, enquanto o sirolimo é utilizado em rejeições crônicas.³ A dose selecionada deve prevenir a rejeição e a infecção do órgão transplantado, que podem ser extremamente graves, especialmente no pós-operatório imediato. A causa de óbito mais frequente é a infecção tanto no pós-operatório imediato como no tardio.⁴ A cavidade oral é um ecossistema aberto que permite a entrada e saída de várias espécies de microrganismos durante toda a vida do hospedeiro. É composto de vários nichos e possui uma microbiota nativa bastante complexa, conforme exemplificado na Figura 1.⁵ As composições quantitativa e qualitativa da microbiota oral está diretamente relacionada a fatores reguladores que podem propiciar o crescimento ou a inibição da microbiota.⁶

Instituição:

¹ Departamento de Odontologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba – CHS, Sorocaba - São Paulo - Brasil

² Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo, Bauru – São Paulo - Brasil

Correspondência:

Dra. Catharine Bittencourt Cunha

Avenida Sete de Setembro, 2847, AP 1401- A – Cep 40130-000 Salvador-BA.

Tel: (71) 9987-0592

Email: kk_bittencourt@ig.com.br

O enigma da boca consiste da simbiose natural e simultaneamente das infecções endógenas, que culminam com a quebra do equilíbrio existente na cavidade oral.^{4,6} A microflora que protege pode ao mesmo tempo causar doenças locais e sistêmicas. A erupção dentária na cavidade oral leva imediatamente à colonização desta por microorganismos, o que irá formar o biofilme e, conseqüentemente, a placa dental, a qual é responsável pela formação da cárie dental.⁷

Figura 1: Microrganismos relacionados à cárie dental

• Streptococcus mutans	• Porphyromonas endodontalis	• Campylobacter gracilis	• Bacterioides species
• Streptococcus sobrinus	• Eubacterium species	• Leptotrichia buccalis	• Fusobacterium nucleatum sp. vicenti,
• Lactobacillus	• Fusobacterium nucleatum	• Neisseria	• Lactobacillus
• Actinomyces	• Peptostreptococcus micros		• Actinomyces

Fonte: Gill Y, Scully C. Orofacial odontogenic infections: review of microbiology and current treatment. Oral Méd Oral Pathol 1990;70:156.

A progressão da doença cárie promove o envolvimento da polpa dental, e sua exposição resulta em desequilíbrio dessa flora simbiótica natural, provocando necrose pulpar e abscesso alveolar, podendo comprometer sistemicamente o hospedeiro.^{6-9,0}

Indivíduos que escovam mais os dentes têm menos placa, o que conseqüentemente diminui as afecções sistêmicas.¹⁰ Por isso a necessidade da orientação com relação à higienização e adequação da cavidade oral na prevenção de doenças sistêmicas infecciosas, principalmente quando o paciente encontra-se imunossuprimido.^{5,11}

O efeito colateral mais significativo nos tecidos periodontais é a hiperplasia gengival, que pode manifestar-se com várias intensidades, sempre na dependência de outros fatores como a placa bacteriana, que potencializa o efeito danoso dessa hiperplasia.^{12,13} O efeito combinado, ou seja, inflamação mais hiperplasia é um fato comprovado pela literatura, pela dificuldade do indivíduo em realizar uma higiene bucal eficiente.¹⁴⁻¹⁷

MÉTODOS

Este estudo transversal de caráter quantitativo, descritivo, exploratório e retrospectivo foi desenvolvido no Conjunto Hospitalar de Sorocaba-SP, tendo como população de estudo os pacientes portadores de disfunções hepáticas, renais e cardíacas graves listados para transplante de fígado, rim e coração, respectivamente, e que receberam avaliação odontológica prévia ao transplante através dos dados obtidos a partir dos prontuários hospitalares no período de 2002 a 2007.

O levantamento de dados foi realizado por meio de uma ficha criada especificamente para a pesquisa, que norteou a coleta de informações referentes à saúde sistêmica e bucal daqueles pacientes em seus respectivos prontuários médico/odontológicos, abrangendo informações sobre a presença de lesões cáries e doença periodontal, focos infecciosos, lesões intra-ósseas em cavidade oral utilizando variáveis quantitativas. As informações sobre uso de próteses móveis e hábitos como etilismo e tabagismo

também foram coletadas na amostra estudada.

Foram excluídos da amostra prontuários que apresentaram dados incompletos da avaliação odontológica, tornando-os não conclusivos e dados ilegíveis.

Todos os prontuários avaliados continham o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado no momento da internação pelo próprio paciente ou pelo responsável e o estudo foi submetido e aprovado ao comitê de Ética e Pesquisa do Conjunto Hospitalar de Sorocaba – Hospital Santa Lucinda.

Para análise dos resultados foram aplicados o Teste G de Cochran para comparação da frequência da alteração bucal encontrada separadamente nos sexos masculino e feminino; Teste do Qui-quadrado para comparação dos diferentes grupos de transplantes de órgãos, frequência das alterações bucais, hábitos dos pacientes e o Teste de Fisher aplicado para comparar a incidência das alterações bucais para cada sexo, considerando o nível de significância de 5% ($p=0,05$).

RESULTADOS

A amostra totalizou 225 prontuários de pacientes listados para transplante hepático, renal e cardíaco de ampla faixa etária, de ambos os sexos, sendo 166 (73,7%) prontuários listados para transplante hepático, 43 (19,1%) para transplante renal e 16 (7,2%) para transplante cardíaco.

As alterações bucais presentes nesse grupo de pacientes seguiu os seguintes critérios:

- Pelo menos uma lesão cárie dentária visível clinicamente.
- Presença de qualquer grau de doença periodontal, gengivite e/ou periodontite por avaliação clínica visual ou através de sondagem periodontal.
- Lesões bucais de caráter infeccioso (fúngica, viral ou bacteriana)

Dentre os pacientes listados para transplante de fígado (133), 80,72% apresentaram alterações bucais. Dos pacientes listados para transplante renal (35), 81,40% apresentaram problemas estomatológicos e dos pacientes listados para transplante cardíaco (13), 81,25% apresentaram comprometimentos na boca. Esses dados estão exemplificados na Figura 2.

Figura 2: Relação de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos e apresentaram alterações estomatológicas no período de 2002 a 2007.

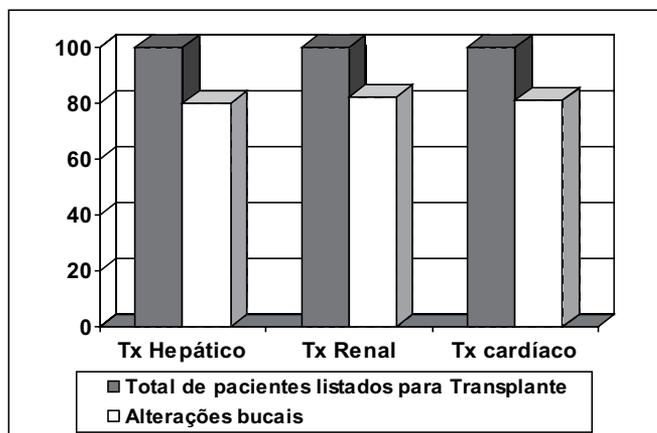


Tabela 1. Caracterização da doença cárie presente em pacientes submetidos a transplante hepático, cardíaco e renal.

Transplante	Feminino			Masculino			Fem x Masc
	Com	Sem	%total	Com	sem	%total	
Renal	10	11	47,61%	9	12	42,85%	X ² =0,10
Cardíaco	6	2	75%	3	5	37,5%	P=0,1573NS
Hepático	20	34	37,03%	70	40	63,63%	X ² =10,35(P<0,001)
Total	36	47	16%	82	57	36,4%	

Em relação à doença cárie, o percentual dessa entidade patológica em relação ao tipo de transplante submetido foi dividido por gênero como é evidenciado na tabela 1.

Como podemos observar na Tabela 1, os índices de cárie foram maiores no grupo de pacientes submetidos a transplante cardíaco (56,25% dos casos) comparados aos transplantados hepáticos (54,2%) e transplantados renais (42,2%), independente do gênero. Tanto para o gênero feminino quanto para o masculino, o teste do qui-quadrado não mostrou diferença significativa entre os transplantados de rim, fígado ou coração quando comparados em relação à presença de cárie. As mulheres que seriam submetidas a transplante cardíaco apresentaram índices de cárie mais elevados entre os grupos e gêneros (75% dos casos). Ao comparar os dois gêneros, o teste mostrou para os transplantados de fígado que a percentagem de cárie no gênero masculino (63,6%) foi significativamente maior do que a observada no gênero feminino (37,0%). A análise mostrou associação significativa entre a presença de cárie e o gênero masculino apenas nos transplantados de fígado.

A Figura 3 exemplifica que os índices de cárie foram elevados entre os grupos, com uma percentagem maior no gênero feminino submetido a transplante cardíaco.

Em relação à doença periodontal, o percentual dessa entidade patológica em relação ao tipo de transplante submetido foi dividido por gênero, como é evidenciado na Tabela 2.

Em relação à doença periodontal, observou-se apenas no gênero feminino que os transplantados de rim ou coração apresentam percentagens de doenças periodontais (66,7% e 87,5 %,respectivamente) significativamente maiores do que os transplantados hepáticos. Ao comparar os gêneros feminino e masculino, apenas no grupo do fígado a percentagem de homens (70,9%) foi significativamente maior do que a apresentada pelo gênero feminino (38,9%).

A Figura 4 exemplifica que os índices de doença periodontal foram elevados entre os grupos, com uma percentagem maior no gênero feminino submetido ao transplante cardíaco.

Figura 3: Relação de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos divididos por gênero que apresentaram doença cárie no período de 2002 a 2007.

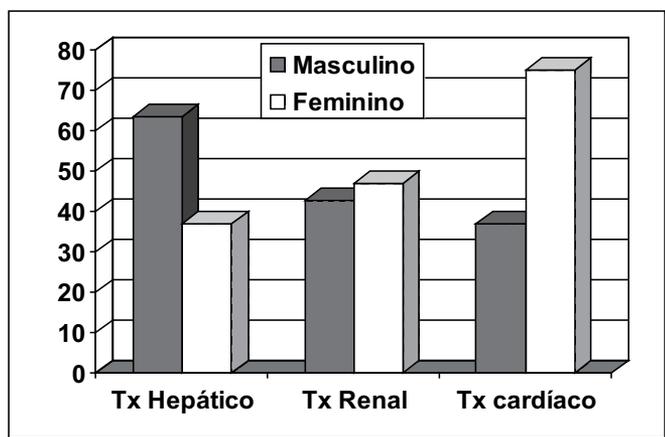


Figura 4: Relação de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos divididos por gênero que apresentaram doença periodontal no Conjunto Hospitalar de Sorocaba no período de 2002 a 2007.

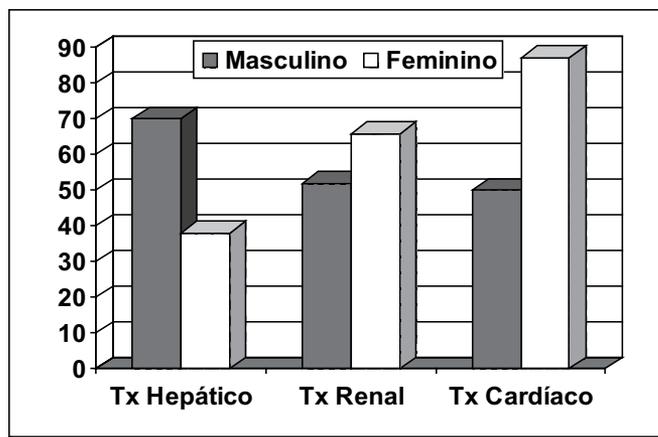


Tabela 2. Caracterização da doença periodontal presente em pacientes submetidos à transplante hepático, cardíaco e renal no Conjunto Hospitalar

Transplante	Feminino			Masculino			Fem x Masc
	Com	Sem	%total	Com	sem	%total	
Renal	14	7	66,66%	11	10	52,38%	X ² =0,89NS
Cardíaco	7	1	87,5%	4	4	50%	P=0,1410
Hepático	21	33	38,88%	78	32	70,09%	X ² =15,52(P<0,001)
Total	42	41		93	46		

Na Tabela 3 são abordados os tipos de pacientes que apresentavam alterações em mucosa oral, envolvendo doenças fúngicas, hiperplasias inflamatórias, estomatites e hiperemias.

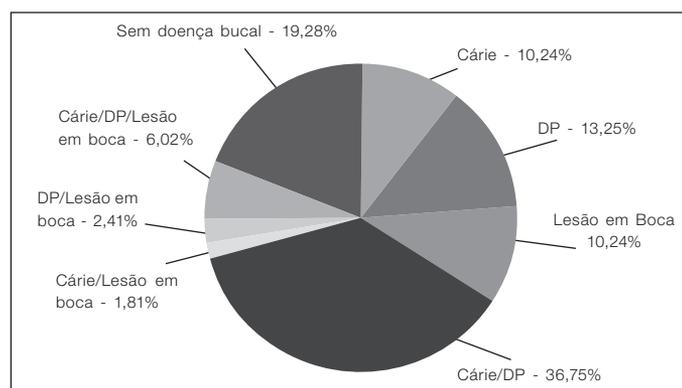
Tabela 3. Apresentação de lesão em mucosa oral em diferentes pacientes submetidos a transplante hepático, cardíaco e renal no Conjunto Hospitalar de Sorocaba no período de 2002 a 2007.

	Feminino			Masculino		
	Com	Sem	%total	Com	sem	%total
Transplante Rim	3	19	14,28%	2	19	9,52%
Coração	0	8	0%	1	7	12,50%
Fígado	19	35	35,18%	19	91	17,27%
Total	22	62		22	117	

Com base nos dados apresentados na tabela acima, observam-se que os pacientes submetidos ao transplante hepático apresentaram os maiores índices de alterações estomatológicas (22,8% dos casos) quando comparados aos indivíduos que seriam submetidos ao transplante renal (11% dos casos) e transplante cardíaco (6,25% dos casos). Em relação ao número de pacientes que apresentavam lesão na boca, o grupo do gênero masculino apresentou dados não analisáveis estatisticamente. O nível de significância dos resultados apresentados sugere que a amostra de pacientes que apresentavam lesão em boca entre os transplantados hepáticos do gênero feminino, foi maior do que as demais.

Em relação ao perfil bucal apresentado entre os grupos de pacientes listados para transplante de fígado, rim e coração, as entidades patológicas orais apresentadas foram especificadas nas Figuras 5, 6 e 7, sendo que um percentual significativo de pacientes apresentava infecções bucais prévias à terapia de imunossupressão.

Figura 5: Relação das condições bucais apresentadas por pacientes listados para transplante hepático.



DISCUSSÃO

Com o aumento da incidência de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, a presença de equipes de Odontologia pode e deve fazer parte da assistência a esses indivíduos.¹⁸ O desequilíbrio entre a persistência de uma infecção bucal e a regulação imunológica do hospedeiro é significativa em muitas condições imunológicas que associam o transplante de órgãos sólidos.¹⁹

As infecções de origem bucal influenciam o sucesso do tratamento, se não forem diagnosticadas e eliminadas previamente ao período

Figura 6: Relação das condições bucais apresentadas por pacientes listados para transplante renal.

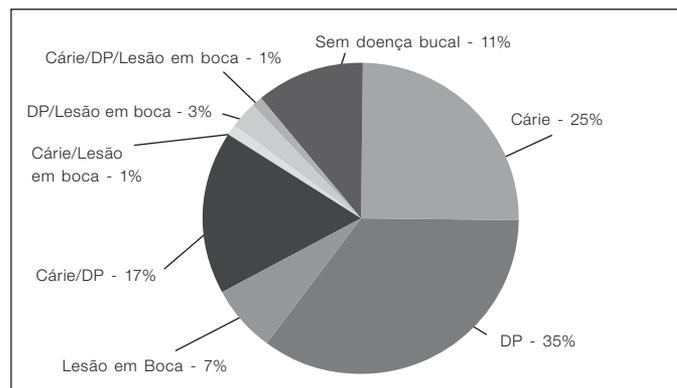
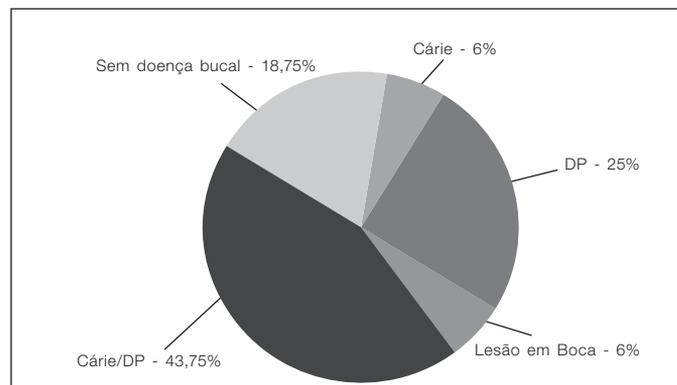


Figura 7: Relação das condições bucais apresentadas por pacientes listados para transplante cardíaco.



que envolve a imunossupressão, para que não haja rejeição do órgão implantado.²⁰

Os dados apresentados neste estudo apontam uma documentação significativa de infecções odontogênicas em candidatos a transplante de órgãos sólidos, especificamente os submetidos ao transplante hepático, renal e cardíaco. Os focos odontogênicos em boca alojam quantidades consideráveis de bactérias periodontopatogênicas, as quais poderão comprometer a saúde sistêmica desses indivíduos, quando os estes apresentam comprometimento de suas defesas,²¹ afetando diretamente o sucesso do tratamento médico inicialmente proposto.¹

A incidência de alterações estomatológicas foi elevada entre os grupos de indivíduos transplantados, com percentagens de 80,72% em indivíduos que seriam submetidos ao transplante hepático, de 81,40% de pacientes com falência renal e de 81,25% de pacientes listados para transplante cardíaco.

Os índices de infecções na boca também foram significantes entre os grupos, sendo que o perfil das condições orais dos indivíduos submetidos ao transplante renal foi marcado pela presença de doença periodontal (60,46% dos casos) enquanto que o perfil das condições bucais dos pacientes submetidos ao transplante hepático e cardíaco foram evidenciadas com a presença de doença cárie e doença periodontal concomitantes em 36,75% dos casos e de 43,75% dos casos, respectivamente.

Em relação ao gênero, as mulheres que seriam submetidas ao transplante cardíaco foram as que apresentaram piores condições

orais, com os maiores índices de doenças bucais quando comparados aos demais grupos, apresentando elevados percentuais de cárie (75%) e de doença periodontal (87,5%).

O ajuste das condições orais, com a remoção de focos odontogênicos antes do transplante, pode reduzir as complicações durante os procedimentos médicos necessários aos receptores de órgãos sólidos.¹⁹ As infecções em boca podem ser relevantes e interferir no sucesso terapêutico dos pacientes submetidos aos transplantes, comprometendo a sua qualidade de vida.¹⁸

A instrução de higiene oral é uma estratégia efetiva para a redução de microrganismos periodontopatogênicos, diminuindo a incidência de bacteremias e posteriores complicações durante o período de imunossupressão.³ A criação de programas de

cuidados orais e a educação do paciente quanto à higiene bucal são componentes chaves para prevenir e reduzir os quadros de infecções orais,⁸ ressaltando a importância dos cirurgiões dentistas em equipes multiprofissionais.¹⁸

CONCLUSÃO

Os índices de infecções bucais presentes nos pacientes que são submetidos ao transplante hepático, renal e cardíaco são elevados, o que poderá comprometer o sucesso do tratamento médico proposto, devido à presença de complicações tardias. Esse fato ressalta a importância dos cirurgiões dentistas no acompanhamento prévio ao procedimento cirúrgico desses indivíduos, sendo componentes chaves na promoção de qualidade de vida desses pacientes.

ABSTRACT

Patients with chronic diseases scheduled for solid organ transplantation have systemic conditions that compromise their immune system that predisposes to a potential risk for infection, which should be prevented for the post-transplantation period, especially with the use of immunosuppressant. Infectious foci in the oral cavity after transplantation are a concern under such condition, requiring special attention.

Purpose: To evaluate data related to the oral health condition of patients in a schedule for solid organ transplantation; this article emphasizes the importance of dental care ahead of the transplantation. **Methods:** This is a quantitative, descriptive, exploratory and retrospective study. It was analyzed 225 records of patients in liver, kidney and heart transplant schedule, the data related to oral conditions and possible infectious risks (cavities, periodontal disease, and infectious lesions on the mucosa membrane) attained upon the assessment of odontologic reports. Statistical methods were used to the analysis of significance by the chi-square and Fisher exact test with significance ($p < 0.05$). **Results:** It was reported the presence of oral changes showing Infectious foci in (134/166) 80.72% of patients in liver transplant program, (35/43) 81.39% in renal transplant program, and (13/16) 81.25% in heart transplant. **Conclusion:** Data showed that patients in an organ transplant schedule, the incidence of oral Infectious foci is significant, suggesting that oral treatment ahead to the transplantation is important because of the immunosuppressant condition of patients in transplantation programs.

Keywords: Liver Transplantation, Kidney Transplantation, Heart Transplantation, Infection, Oral Health, Prevention & Control.

REFERÊNCIAS:

- Cunha CB, León ACP, Schramm JMA, Carvalho MS, Souza Júnior PRB, Chain R. Tempo até o transplante e sobrevida em pacientes com insuficiência renal crônica no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1998-2002. *Cadernos de Saúde Pública*. 2007 Abr;23(4):43-7.
- Harrison J, McMaster P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1994;(20 Suppl):14-9.
- Martins FPP, Gonçalves RT, Fonseca LMB, Gutfilen B. Correlação do esquema de imunossupressão com complicações pós-operatórias em transplantes renais através do uso da cintilografia renal dinâmica. *Radiol Brás*. 2001 Set/Out; 34(5):165-74.
- Costa JZ Filho, Padilha WSM, Santos EKN. Cuidados odontológicos em portadores de insuficiência renal crônica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2007 Abr/Jun; 7(2):19-28.
- Gill Y, Scully C. Orofacial odontogenic infections : review of microbiology and current treatment. *Oral Med Oral Pathol*. 1990;70:155-8.
- Morhart RE, Fitzgerald RJ. Nutritional determinants of the ecology of the oral flora. *Dent Clin North Am*. 1976;20:473-89.
- Oliveira FDF, Santos RL, Gusmão ES, Ramos CG, Silveira RCJ. Condição periodontal de pacientes transplantados renais que fazem uso da Ciclosporina-A (CsA). *Odontologia Clín.-Cientif*. 2003 Maio/Ago;2(2):95-102.
- Ruby J, Barbeau J. The bucale puzzle: the symbiotic nature of endogenous infections of the oral cavity. *Can J Infect Dis*. 2002;13(1):34-41.
- Sassone LM. Microbiota de infecções endodônticas primárias e sua relação com aspectos clínicos radiográficos. Rio de Janeiro: [editor desconhecido]; 2005. 150 p.
- Souza CRD, SA, Guerra RNM, Monteiro S, Silveira EJD, Pereira ALA. Avaliação da condição periodontal de pacientes renais em hemodiálise. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51(5):285-9.
- Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6):1050-5.
- Topazian TG, Goldenberg MH, Hupp JR. Princípios do tratamento cirúrgico e farmacológico de infecções. In: Peterson J. *Infecções orofaciais e maxilofaciais*. 2006;4:415-6.
- Williams R, Wendow J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology*. 1994;20(Suppl).
- Noronha IL, Ferraz AS, Silva Filho AP, Saitovich D, Carvalho DBM, Paula FJ, et al. Transplante renal: indicações e contra-indicações. *Sociedade Brasileira de Nefrologia Sociedade Brasileira de Urologia*. 2006;2:54-62.
- First MR. Tacrolimus based immunosuppression. *J Nephrol*. 2004 Nov-Dec;17(Suppl 8):S25-31.
- Pescovitz MD, Govani M. Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. Oct 2001;38(4 Suppl 2):S16-21.
- Kahan BD. Sirolimus-based immunosuppression: present state of the art. *J Nephrol*. 2004 Nov-Dec;17(Suppl 8):S32-9.

18. Santos PSS, Bitu F, Coracin FL, Sobrinho RM, Lima RB. Complicações orais associadas aos transplante de órgãos e tecidos: revisão de literatura. *JBT*. 2009;12:1064-69.
19. Gulleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saraya Y, Sarifakioglu E, et al. Superficial fungal infections in 102 patients renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:187-92.
20. Rustemeyer J, Bremerich A. Necessity of surgical dental foci in treatment prior to organ transplantation and heart valve replacement. *Clin Oral Invest*. 2007;2(11):171-4.
21. Topazian RG, Goldemberg RH, Hupp JR. Infecções orais e maxilofaciais. 4.ed. [local desconhecido]: [editor desconhecido]; 2006.

COLOQUE SEUS PACIENTES NO CAMINHO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA²⁻⁴

Sem interação com PPI¹

Dose tolerada mais alta de MPA⁴

Eficácia comprovada^{2,3}

- **myfortic[®]** não possui interação com PPI¹
- **myfortic[®]** é eficaz na prevenção da RACB⁺ e perda do enxerto^{2,3}
- **myfortic[®]** é bem tolerado em doses mais altas⁴

micofenolato de sódio
myfortic[®]
 Comprimidos revestidos gastroresistentes

Apresentações:



- Caixas com 120 comprimidos revestidos gastroresistentes de 180 mg

- Caixas com 120 comprimidos revestidos gastroresistentes de 360 mg

Contraindicações: hipersensibilidade ao micofenolato de sódio, ácido micofenolato de mofetila ou qualquer um dos excipientes.⁵
Interação medicamentosa: Tacrolimo aumentou a AUC média do MPA[#] em 19% e diminuiu a C_{max} do MPA[#] em 20%.⁵

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 alogênicos em combinação com ciclosporina para micro-emulsão e corticosteróides. Dosagem: A dose recomendada é de 720 mg duas vezes ao dia (dose diária de 1.440 mg). Os pacientes com insuficiência renal crônica severa (taxa de filtração glomerular < 25 ml.min⁻¹ x 1,73 m⁻²), devem ser acompanhados cuidadosamente. Experiência muito limitada em crianças. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade ao micofenolato sódico, ácido micofenólico ou micofenolato mofetil, ou a qualquer um de seus excipientes. Precauções / Advertências: Risco aumentado de desenvolvimento de linfomas e outras malignidades, especialmente da pele. Excesso de expressão do sistema imunológico com suscetibilidade aumentada à infecção. Os pacientes com doença ativa séria do sistema digestivo devem ser tratados com precaução. Os pacientes com deficiência hereditária de hipoxantina – guanina fosforil transferase (HGPRT) não devem usar myfortic[®]. Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de depressão da medula óssea. Devem ser realizadas contagens de sangue total regularmente, para monitoramento de neutropenia. Risco aumentado de malformação congênita se usado durante a gravidez. Deve ser usada contracepção efetiva. A terapia de myfortic[®] não deve ser iniciada até que seja obtido um teste negativo para gravidez. myfortic[®] não deve ser usado durante a gravidez, a não ser quando claramente necessário. Não deve ser usado pelas mães durante a lactação, a não ser quando claramente justificado pela avaliação de risco / benefício. Deve ser evitado o uso de vacinas vivas atenuadas. **Interações:** Não devem ser administradas vacinas vivas. Deve ser tomada precaução com o uso concomitante de colestiramina e medicamentos que interferem com a circulação enterohepática. Deve ser adotada precaução com o uso concomitante de aciclovir, ganciclovir, antiácidos contendo hidróxidos de magnésio e alumínio, como também contraceptivos orais. Não deve ser usada azatioprina visto que a administração concomitante com myfortic[®] não foi estudada. A concentração sistêmica de myfortic[®] pode mudar por ocasião da mudança de ciclosporina para tacrolimus e vice-versa. Reações adversas: As reações adversas à droga associadas com a administração de myfortic[®] em combinação com ciclosporina para micromemulsão e corticosteróides incluem: Muito comuns: infecções virais, bacterianas e fúngicas, diarreia e leucopenia. Comuns: infecções do trato respiratório superior, pneumonia, anemia, trombocitopenia, enxaqueca, tosse, distensão abdominal, dor abdominal, constipação, dispepsia, flatulência, gastrite, fezes soltas, náusea, vômito, fadiga, piroxia, testes anormais da função hepática, creatinina sanguínea aumentada. Incomuns: infecção do ferimento, sepsse, osteomielite, linfocela, linfopenia, neutropenia, linfadenopatia, tremores, insônia, congestão pulmonar, sibilância, sensibilidade abdominal, pancreatite, eructação, halitose, íleo, oesofagite, úlcera péptica, sub-íleo, descoloração da língua, hemorragia gastrointestinal, boca seca, ulceração dos lábios, obstrução do ducto da parótida, doença de refluxo gastro - esofágico, hiperplasia da gengiva, peritonite, doença de gripe, edema dos membros inferiores, dor, calafrios, sede, fraqueza, anorexia, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, alopecia, contusão, taquicardia, edema pulmonar, extrasístoles ventriculares, conjuntivite, visão turva, artrite, dor de costas, câibras musculares, papiloma cutâneo, carcinoma celular basal, sarcoma de Kaposi, distúrbio linfoproliferativo, carcinoma de célula escamosa, sonhos anormais, percepção de desilusão, hematuria, necrose tubular renal, estreitamento da uretra, impotência. As seguintes reações adversas são atribuídas aos compostos do ácido micofenólico como efeitos da classe: colite, esofagite, gastrite, pancreatite, perfuração intestinal, hemorragia gastrointestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenais, íleo, infecções sérias, neutropenia, pancitopenia. Embalagens e preços: Específicos do país. Nota: Antes de prescrever, favor ler as informações plenas de prescrição. **Referências:** 1. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2009;49:1196-1201. 2. Sollinger H, Sundberg A, Levenson G, et al. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. Transplantation 2010;89:446-451. 3. Salvadori M, Bertoni E, Budde K, et al. Superior efficacy of enteric-coated mycophenolate vs mycophenolate mofetil in de novo transplant recipients: pooled analysis. Transp. Proceedings 2010;42:1325-1328. 4. 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. Transpl Int 2009;22:821-830. 5. Bula do produto.

NOVARTIS

Novartis Biociências S.A.
 Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
 São Paulo, SP - CEP 04706-900
 www.novartis.com.br
 www.portal.novartis.com.br

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

CO-INFECÇÃO ENTRE CITOMEGALOVÍRUS CMV (HHV5) E HERPES VÍRUS HUMANO 6 (HHV6) EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE RIM

CMV Co-infection (HHV5) and Human Herpes Virus 6 (HHV6) in renal transplant recipients.

Juliana Andréa Manfrinato¹, Janaína Luisa Leite², Sohemys Silvestre Bodine¹, Laura Sterian.Ward², Gentil Alves Filho¹, Marilda Mazzali¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ocorrência de co-infecção entre CMV-HHV6 em transplantados renais. **Métodos:** Critérios de inclusão: PCR para CMV negativo na ocasião do transplante, que se tornou positivo durante o acompanhamento. Dos 25 indivíduos que preenchiem os critérios de inclusão, foram selecionadas três amostras consecutivas de sangue, para pesquisa de HHV6 e CMV pela técnica de Nested PCR. **Resultados:** Por ocasião do transplante, 30% dos pacientes apresentavam HHV6-PCR positivo. Durante o acompanhamento, 11 pacientes adicionais apresentaram pelo menos um HHV6-PCR+, totalizando uma incidência de 80% de viremia para HHV6 nesta série. Como alguns autores sugerem que tanto HHV6 quanto HHV7 podem agravar o quadro clínico de infecção pelo CMV, a análise dos prontuários médicos mostrou que nove pacientes apresentavam viremia assintomática por CMV. Nos 16 casos restantes, foi identificada leucopenia isolada (n = 8) ou infecção sintomática pelo CMV, com necessidade de tratamento com ganciclovir (n = 8). Não houve diferença na incidência de viremia por HHV6 nos grupos com CMV assintomático ou leucopenia isolada. Entretanto, no grupo com infecção sintomática por CMV tratada, a prevalência de viremia por HHV6 foi de 100%. A função renal dos diferentes grupos era comparável por ocasião da viremia. No entanto, após um ano de acompanhamento, houve uma tendência para níveis mais elevados de creatinina no grupo HHV6 positivo, que se tornou significativa após cinco anos (2,5 vs 1,2 mg / dl, p <0,05). **Conclusão:** A co-infecção por CMV-HHV6 foi associada à apresentação clínica mais grave do CMV, com necessidade de terapia antiviral. A piora da função renal no grupo HHV6+ pode ser consequência de reduções temporárias de imunossupressão frente ao quadro infeccioso mais intenso, favorecendo a ocorrência de episódios de rejeição subclínica.

Descritores: Ctomegalovírus; Herpesviridae; Transplante Renal

Instituições:

¹ Disciplina de Nefrologia – DCM; FCM Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil

² Laboratório de Genética Molecular do Cancer (GEMOCA) – FCM Unicamp, Campinas/SP

Correspondência:

Marilda Mazzali, MD

Disciplina de Nefrologia DCM-FCM UNICAMP

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo, CEP 13083-970, Campinas/SP, Brasil

Fone / Fax: (19) 3521-7959

Email: marildamazali@gmail.com

INTRODUÇÃO

Herpes vírus humanos (HHV) são patógenos frequentes em seres humanos, persistindo no hospedeiro após a infecção primária. Infecções virais latentes são comuns em receptores de transplante de órgãos, podendo ser reativadas pelo uso de medicamentos imunossupressores. Um risco adicional para infecções virais e oportunistas nessa população é a contaminação através do órgão de doador soro positivo com desenvolvimento da infecção primária ou reativação de infecção latente.¹

O Herpes vírus Humano 6 (HHV6) é um beta vírus herpes com patogênese ainda obscura, que atua como um patógeno oportunista em pacientes transplantados.² A infecção primária pelo HHV6 ocorre na infância, sob forma de *roseola infantum* e, cerca de 90% das crianças menores de dois anos são soropositivas para HHV6.³ Após a infecção primária, o HHV6 permanece em estado latente em macrófagos, monócitos e em diferentes tecidos como pele, pulmão e cérebro.⁴ A reativação do HHV6 pode ocorrer após o transplante. No entanto, devido à alta prevalência de sorologia positiva para HHV6, da associação com outros herpes vírus e da

ausência de grandes estudos populacionais, seu significado clínico permanece controverso.⁴ A apresentação clínica da infecção pelo HHV6 varia desde a forma assintomática até febre, supressão da medula óssea, encefalite, hepatite e pneumonia, além de facilitar a ocorrência de episódios de rejeição aguda, especialmente em pacientes transplantados renais pediátricos.^{5,6}

A associação entre o herpes vírus tipo 6 (HHV6) e citomegalovírus (CMV-HHV5) foi descrita em diferentes séries.⁷⁻¹⁰ Estudos relatam que a co-infecção por HHV6 ou HHV7 aumenta o risco de infecções relacionadas ao CMV sintomático¹⁰⁻¹² ou de episódios de rejeição [6]. Da mesma forma, CMV também pode causar reativação do HHV6, embora essas associações permaneçam controversas.¹³⁻¹⁵

O objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência e o impacto clínico da infecção por HHV6 em receptores de transplante renal com viremia pelo CMV detectada pela Nested-PCR.

MATERIAL E MÉTODOS

Sujeitos da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (FCM / UNICAMP) e foi obtido consentimento informado de todos os sujeitos da pesquisa. A partir de um estudo prévio¹⁶ de 48 pacientes transplantados renais, foram selecionados 25 que preenchiam os critérios de inclusão:

- (a) pelo menos três amostras de DNA adequado para análise,
- (b) primeira amostra de DNA negativa para CMV
- (c) DNA segunda amostra positiva para CMV / PCR
- (d) terceira amostra de DNA obtida pelo menos 30 dias após a segunda. Os prontuários médicos daqueles pacientes foram avaliados de forma retrospectiva para coleta de informações sobre os sintomas clínicos da doença CMV: leucograma, creatinina sérica e evolução clínica do paciente e do enxerto.

Processamento das amostras de sangue:

As amostras de sangue foram obtidas de todos os pacientes e células do sangue periférico (PBMC), foram isoladas por centrifugação, lavadas e armazenadas a -20 ° C até o uso. O DNA foi extraído pela técnica de fenol-clorofórmio e etanol precipitado e os extratos foram armazenados em freezer a -20°C até o uso. A concentração de DNA foi determinada por espectrofotômetro 260/280nm.

A fim de amplificar as sequências do HHV-6, dois conjuntos de primers Nested foram utilizados. O primeiro conjunto amplificou a sequência correspondente ao gene da proteína principal do capsídeo, consistindo de um par de primers externos, EX1 [5'-GCG TCA TTT GTG TGT AGT ACG TCG G-3'] e EX2 [5'-TGG CCG CAT TCG GGA TAC TAC AGA GG-3'] com sequência de 520pb, e um par interno de primers, IN3 [5'-GCT ACG TAT TTG CTG CAG AAC G-3'] e IN4 [5'-ATC CGA AAC TGT CTG ACT GGC A-3'] (258pb).¹⁷ O segundo conjunto de primers amplificou a região que codifica a proteína do tegumento, consistindo de um par de primers externos, A1 [-GAT CCG GTG ACG TCC TAC AAA CAC-3'] e C1/[5'-CGG TGT CAC ACA GCA TGA ACT CTC-3'] (834pb), e um par interno A2[5'-GGA GAA AAG TCT TGT ATG TAT GTC-3'] e C2[5'-GGA CTC CTC ATA GAT CTG CTC ATA-3'] com 658pb. Todas as reações de PCR foram

realizadas em termocicladora programável (Perkin Elmer), com um volume final de 25 ml, incluindo 200 ng de DNA, 50 mM KCl, 20 mM Tris-HCl, 15 mM MgCl₂, 0,2 mM de cada dNTP, e 3 U de Taq DNA polimerase (Life Technologies Gibco BRL). A temperatura de anelamento foi de 56 ° C. Após 35 ciclos, 2 ml do produto da PCR foi utilizado como modelo para uma segunda rodada de amplificação com IN3/IN4, nas mesmas condições de reação. A reação com o conjunto de primers A1/C1 utilizou 25 ml de cada primer externo, com 35 ciclos à temperatura de anelamento de 56 ° C. Após a primeira amplificação, 2 ml do produto da PCR foram amplificados, utilizando os primers internos A2/C2 com 35 ciclos à temperatura de anelamento de 56 ° C, seguido por extensão à 72 ° C por 1,5 min. Os produtos da amplificação foram visualizados em gel de agarose 2% contendo brometo de etídio, para avaliar a presença ou ausência de bandas em 258 bp (capsídeo protéico-6) e 658 pb (HHV HHV-6 proteína de tegumento).

Para as sequências HCMV foi utilizado conjunto de primers externos MIE4 [5'-AGC CCA GGC CTC TAG AT CCA AGC C-3'] e MIE 5 [5'-CAG CAC CAT CCT CCT CTT CCT CTG G-3'], com sequência de 435 pb e um par de primers interno, IE1 [5'-GTG CCA CCC CCA GTG GCT CC-3'] e IE2 [5'-GCT CCC CCT CCT GAG CAC CC -3'] com sequência alvo de 159pb [19,20]. As reações foram realizadas em termocicladora programável (Perkin-Elmer), com volume final de 25 ml, incluindo 200 ng de DNA, 50 mM KCl, 20 mM Tris-HCl, 15 mM MgCl₂, 0,2 mM de cada dNTP, e 3 U de Taq DNA polimerase (Life Technologies Gibco BRL). Os primers externos MIE4/MIE5 foram utilizados em concentração final de 25 ml, com temperatura de anelamento de 55 ° C. Após 30 ciclos, 2 ml do produto da PCR foram utilizadas como modelo para uma segunda amplificação com os primers internos IE1/IE2, nas mesmas condições de experimento. Os produtos da amplificação foram visualizados em gel de agarose 2% contendo brometo de etídio para pesquisar bandas de DNA em 159 pb.^{18,19}

Para evitar a possível contaminação de misturas de PCR, todas as reações foram calibradas com uma mistura de PCR sem DNA e água como controles negativos. O controle positivo do processo foi realizado com PCR para o gene da beta-globina.²⁰

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa Statview versão 2.0. Foram utilizados testes de qui-quadrado (x²) ou teste exato de Fisher (f) para variáveis qualitativas e testes de Mann Whitney para variáveis numéricas entre grupos. Foi considerada significância estatística p < 0,05.

RESULTADOS

Foram avaliados 25 transplantados renais (15 homens, 10 mulheres), com idade média de 38 ± 10 anos. A maioria (76%) recebeu rim de doador falecido. A sorologia para CMV (IgG) foi positiva no pré-transplante em 23 indivíduos (92%), todos CMV IgM negativos. Durante o acompanhamento, todos os pacientes tornaram-se CMV IgG positivos e seis apresentaram sorologia CMV IgM + transitória, sugerindo reativação da infecção em quatro pacientes previamente positivos e primo infecção nos dois casos soronegativos. Todos os pacientes incluídos neste estudo

apresentavam PCR negativo para CMV na ocasião do transplante, com positividade do exame (PCR) em cerca de 44 ± 30 dias após o transplante.

A apresentação clínica nos casos de viremia por CMV foi assintomática em nove, leucopenia isolada e leucopenia transitória em oito e presença de doença clínica e/ou antigenemia positiva com necessidade de terapia antiviral em oito pacientes (32% da amostra).

Com o intuito de avaliar o impacto da co-infecção por HHV6 com a gravidade da viremia por CMV, realizamos Nested PCR para HHV6 (regiões 1 e 2) nas mesmas amostras previamente analisadas para CMV.

Por ocasião do transplante, 30% (n=9) dos pacientes apresentaram viremia para HHV6 (PCR+), apesar do CMVPCR negativo. Durante o acompanhamento, outros 11 pacientes apresentaram pelo menos uma amostra positiva para partículas virais do HHV6 em sangue periférico.

Quando os grupos foram avaliados de acordo com HHV6 PCR, não observamos diferença nos parâmetros demográficos nem na ocorrência de viremia assintomática ou leucopenia isolada entre os grupos positivo e negativo (Tabela 1). Entretanto, observamos que a doença por CMV sintomática necessitando de terapia antiviral ocorreu somente no grupo HHV6PCR+ (40% versus zero, $p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 1: Dados demográficos de pacientes transplantados renais de acordo com o HHV6PCR.

	HHV6 negativo	HHV6 positivo
Número de pacientes	5	20
Sexo (masculino:feminino)	04 : 01	11:09*
Idade (anos)	34 ± 7	39 ± 11
Doador (falecido: vivo relacionado)	04: 01	15: 05
CMV IgG positivo pré Tx	18	5
CMV IgG negativo pré TX	2	0

* $p < 0,05$ entre grupos.

Tabela 2: Apresentação clínica da infecção pelo CMV de acordo com o status de HHV6PCR.

	HHV6 negativo	HHV6 positivo
Assintomático	6	3
Leucopenia isolada	6	2
Sintomático com tratamento	8	00*

* $p < 0.05$

Como estudos anteriores sugeriram que a infecção viral seria um fator de risco para ocorrência de episódios de rejeição aguda ou disfunção crônica do enxerto, analisamos a função renal dos pacientes durante o acompanhamento. A creatinina sérica foi semelhante entre os grupos no momento do diagnóstico da viremia por CMV, com tendência para níveis mais elevados de creatinina após um e três anos de acompanhamento no grupo HHV6 positivo. Após 60 meses do transplante, a função renal foi pior no grupo HHV6 positivo (creatinina sérica $2,5 \pm 0,4$ versus $1,3 \pm 0,1$; HHV6 positivo versus negativo, $p < 0,05$), apesar de não haver diferença na incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia entre os grupos.

DISCUSSÃO

Considerando que o CMV (HHV5) é provavelmente a infecção viral mais importante após transplante de órgãos, vários relatos sugeriram que outros beta herpes vírus como HHV-6 e HHV7 também podem ser ativados, causando sintomas clínicos após a introdução dos agentes imunossupressores.^{1,9,10,12,13,21} Assim, com o advento de imunossupressores mais potentes, a incidência de infecções virais oportunistas, especialmente herpéticas, tende a aumentar.^{2,15}

A associação da infecção pelo HHV6 com sintomas clínicos após o transplante não foi bem estabelecida. Como o contato com herpes vírus durante a infância é frequente, a prevalência de sorologia positiva varia de 12 a 82%.^{2,22} Na presente série, a prevalência de HHV6PCR + foi de 80%, superior a dados observados previamente em uma população semelhante.²³ Essa alta prevalência pode ser influenciada pela seleção dos pacientes, uma vez que apenas pacientes com CMV PCR positiva foram incluídos nessa análise.

A apresentação usual da infecção pelo HHV-6 é assintomática ou com febre e exantema, e sua relevância clínica ainda é controversa tanto em indivíduos normais quanto em pacientes imunodeprimidos.^{1,2,22} No entanto, após o uso de imunossupressores mais potentes, a reativação de infecções latentes pode ser associada a quadro clínico mais grave, com leucopenia, hepatite, pneumonite e encefalite.^{2,3,5} Alguns estudos sugerem que a ativação de mais de um beta herpes vírus pode explicar a maior gravidade da doença por CMV.¹⁴ Na presente série, o grupo HHV6 negativo apresentou viremia assintomática. No entanto, no grupo HHV6 positivo, observamos maior incidência (40%) de doença sintomática por CMV com antigenemia positiva e necessidade de terapia antiviral.

Outra complicação associada à infecção por herpes vírus seria maior risco de ocorrência de episódios de rejeição aguda, além de infecções bacterianas e fúngicas oportunistas.^{5,24} Estudos prévios sugerem que o HHV-6 possa ter um efeito citopático direto sobre células epiteliais tubulares, aumentando o risco de nefropatia crônica do enxerto.²⁵ Todos esses fatores causam impacto negativo na sobrevida tanto do enxerto como do paciente. Na presente série, apesar da menor incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia no grupo HHV6 positivo, observamos pior função renal nos enxertos ao longo do acompanhamento. Houve tendência de aumento da creatinina sérica após um ano de acompanhamento, com taxa de filtração glomerular significativamente menor no grupo HHV6 positivo depois de cinco anos. Essa disfunção do enxerto

pode ser secundária a um ajuste nas doses dos medicamentos imunossupressores (especialmente retirada ou redução de micofenolato) frente a quadros de infecção viral mais grave, com risco aumentado de episódios de rejeição aguda subclínica. Por outro lado, a presença de HHV6 pode ser um marcador de estados de imunossupressão mais intensa, favorecendo a nefrotoxicidade de imunossupressores, especialmente dos inibidores da calcineurina. Outra possibilidade para a disfunção renal não investigada nesta série seria o efeito citopático direto do HHV6 em células epiteliais tubulares, como sugerido por Hoshino et al.²⁵

CONCLUSÃO

Em resumo, na presente série, presença de HHV6PCR positivo foi associado a um quadro mais severo de infecção por CMV, com necessidade de tratamento antiviral e ajuste da imunossupressão, o que em longo prazo pode apresentar impacto negativo sobre a função renal.

Agradecimentos

Agradecemos a Elisabeth Santos Costa e Sandra Andrella pela coleta das amostras de sangue dos pacientes transplantados incluídos neste estudo.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to assess the occurrence of co-infection of CMV-HHV6 bearers among 25 kidney transplant patients. **Methods:** Inclusion criteria were CMVPCR negative at the time of transplantation, which became positive during follow-up. Three consecutive blood samples were selected from each patient and analyzed both for HHV6 PCR and nested PCR for CMV. **Results:** At transplantation, 30% of patients were positive for HHV6PCR. During follow up, 11 additional patients had at least one HHV6PCR positive, resulting in a total of 80% HHV6 viremia in this series. As some authors suggest that both HHV6 and HHV7 may aggravate the clinical picture of CMV infection, medical records of those patients were analyzed. Asymptomatic CMV viremia was found in 9 patients. Remaining 16 patients had isolated leukopenia (n = 8) or symptomatic CMV treatment with ganciclovir (n = 8). While HHV6 PCR positive or negative was comparable between patients with asymptomatic CMV viremia or associated with transient leukopenia in the group treated with CMV disease, the prevalence of HHV6 positive blood was 100%. No differences in renal function were observed during the viremia. However, after a year monitoring, there was a trend for higher levels of creatinine in the group positive for HHV6, which became significant after five years (2.5 vs. 1.2 mg / dl, p <0.05). **Conclusion.** CMV/HHV6 co-infection is associated with more pronounced clinical symptoms and the need for antiviral treatment. The decline of renal function in group HHV6 positive can present a most serious consequence for CMV infection, a temporary immunosuppressive reduction or subclinical acute rejection episodes. Prospective studies are needed to answer these questions.

Keywords: Cytomegalovirus, herpesviridae, Kidney Transplantation

REFERÊNCIAS:

- Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Grrenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4):659-76.
- Singh N, Carrigan DR. Human herpes virus 6 in transplantation. *Ann Int Med.* 1996;124(12):1065-71.
- Leach CT, Sumaya CV, Brown NA. Human herpes virus 6: clinical implications of a recently discovered, ubiquitous agent. *J Pediatr.* 1992;121(2):173-81.
- Gentile G. Post transplant hhv6 disease. *Herpes.* 2000;7(1):24-7.
- Accot PD, Lee SH, Bitter Suermann H, Lawen JG, Crocker JF. Infections concomitant with pediatric renal allograft rejection. *Transplantation.* 1996;62:689-91.
- Wade A, McDonald A, Accot PD, Lee S, Crocker JF. Human herpes virus 6 (HHV6) or Epstein Barr (EBV) infection and acute allograft rejection in pediatric kidney transplant recipients. Greater risk for immunologically naive recipients. *Transplant Proc.* 1998;30:2091-3.
- Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Karlberg JP, Madeley CR. Correlation between the detection of viral dna by the polymerase chain reaction in peripheral blood leukocytes and serological responses to human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, and cytomegalovirus in renal allograft recipients. *J Med Virol.* 1997;53(3):288-94.
- Desjardin JA, Cho E, Supran S, Gibbons I, Werner BG, Snyderman DR. Association of human herpesvirus 6 reactivation with severe cytomegalovirus-associated disease in orthotopic liver transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1358-62.
- Desjardin JA, Gibbons I, Cho E, Supran SE, Falagas ME, Werner BG, Snyderman DR. Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 1998;178(6):1783-6.
- Ratnamohan VM, Chapman J, Howse H, Bovington K, Robertson P, Byth K, Allen R, Cunningham AL. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6 both cause viral disease after renal transplantation. *Transplantation.* 1998;66(7):877-82.
- Pacsa AS, Essa S, Voevodin A, et al. Correlation between genotypes, multiple infections with herpesviruses (HHV-6, 7) and development of disease in kidney recipients in Kuwait. *Fems Immunol Med Microbiol.* 2003;35(2):125-30.
- Humar a, malkan g, moussa g, greig p, levy g, mazzulli t. Human herpesvirus-6 is associated with cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients. *J infect dis.* 2000; 181(4):1450-3.
- Dockrell DH, Prada J, Jones MF, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 1997;176(5):1135-40.
- Humar A, Kumar D, Raboud J, Caliendo AM, Moussa G, Levy G, Mazzulli T. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2002 may;2(5):461-6.
- Jha R, Narayan G, Sinha S, Kadeer K, Prasad KN. Symptomatic herpes virus infections in postrenal transplant. *Transplant Proc.* 2003;35(1):284-5.
- Costa SCB, Miranda SRP, Alves G, Rossi CL, Figueiredo LTM, Costa FF. Detection of cytomegalovirus infection by PCR in renal transplant patients. *Brazilian J Med Biol Res.* 1999;32:953-9.

17. Aubin JT, Collandre H, Candotti D et al. Several groups among human herpesvirus 6 strains can be distinguished by southern blotting and polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1991;29:367-72.
18. Demmler GJ, Buffone GJ, Shimbor CM, Ray RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis.* 1988;158:1177-84
19. Shibata D, Martin WJ, Appleman MD et al. Detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood of patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1988;158:1185-92.
20. Saiki RK, Scharf SJ, Faloona F. Enzymatic amplification of b globin genomic sequence and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science.* 1985;230:1350-4.
21. Okuno T, Higashi K, Shiraki K et al. Human herpes virus 6 infection in renal transplantation. *Transplantation.* 1990;49:519-22.
22. Dockrell DH, Mendez JG, Jones MF et al. Human herpes virus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1999;67:399-403
23. Leite JL, Manfrinato J, Alves-Filho G, Ward LS, Mazzali M. Infecção pelo herpes virus humano tipo 6 (HHV6) em um grupo de receptores de transplante renal. *Jornal Brasileiro de Transplantes.* 2006;(9):566-9.
24. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993 jul;44(1):221-36.
25. Hoshino K, Nishi T, Adachi H et al. Human herpesvirus-6 infection in renal allografts: retrospective immunohistochemical study in japanese recipients. *Transpl Int.* 1995;8:169-73.

CONHECIMENTO DE FATORES DE RISCO E MEDIDAS DE FOTO PROTEÇÃO EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO

Knowledge of potential risk factors and photo protection measures in liver transplantation recipients

Karina Dal Sasso-Mendes¹, Fabiana Murad Rossin², Luciana da Costa Ziviani³, Kátia Prado Ribeiro⁴, Márcia Maria Fontão Zago⁵, Linda Ohler⁶, Orlando de Castro-e-Silva⁷, Cristina Maria Galvão⁸

RESUMO

Objetivo: O presente estudo objetivou identificar o nível de exposição ao sol, conhecimento dos potenciais fatores de risco e medidas de foto proteção entre receptores de transplante de fígado. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal prospectivo com 50 receptores de um programa de transplante de fígado do interior paulista. Os pacientes foram entrevistados e receberam informações orais sobre cuidados da pele e exposição ao sol, após consentimento em participar do estudo. **Resultados:** Os resultados obtidos revelaram que medidas de foto proteção e foto educação são cumpridas em parte pelos pacientes. Graus elevados de exposição solar foram observados em 40% dos receptores. Apesar disso, 82% referiram ter recebido informações sobre cuidados com a pele e riscos da exposição solar. Os receptores também demonstraram conhecer os riscos da exposição ao sol, 96% acreditavam que a exposição solar pode causar danos à pele e 80% acreditavam que a exposição solar é mais perigosa em pacientes submetidos a transplante. Dentre as medidas de foto proteção, 88% dos receptores observavam a pele com frequência para detectar novas lesões ou avaliar a progressão das já existentes. Apenas 38% dos pacientes já passaram por avaliação dermatológica e 40% faziam uso de protetor solar diariamente. Dentre as razões do não uso de protetor solar em receptores que não utilizavam o produto (60%), destaca-se: esquecimento em aplicar o produto (43,33%), descrença sobre sua necessidade (43,33%) e falta de recursos financeiros (13,34%). **Conclusão:** Ações de educação sobre prevenção de câncer de pele devem fazer parte das orientações dadas pela equipe multidisciplinar a receptores de transplante de fígado.

Descritores: Neoplasias cutâneas; Higiene da Pele; Dermatopatias; Transplante de Fígado

Instituições:

¹ Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

² Grupo Integrado de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

³ Grupo Integrado de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

⁴ Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

⁵ Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

⁶ Clinical Administrator, Transplant Institute, Georgetown University, Washington DC, EUA

⁷ Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Coordenador do Grupo Integrado de Transplante de Fígado, Ribeirão Preto, São Paulo.

⁸ Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo.

Correspondência:

Karina Dal Sasso Mendes

Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário, CEP 14040-902, Ribeirão Preto/SP

Tel: (16) 3602-3453 / 3602-3438 – Fax: (16) 3610-8543.

E-mail: dalsasso@eerp.usp.br

INTRODUÇÃO

O número de transplantes de fígado realizados em todo mundo e a sobrevida do enxerto aumentou de forma exponencial. A rejeição do enxerto é suprimida pela imunossupressão combinada, o que, por sua vez, aumenta as taxas de câncer de pele como evento adverso.¹ O aumento do número de transplantes associados com melhora do paciente e a sobrevida do enxerto contribuiu para o aumento do número de receptores de transplante de fígado que necessitam de cuidados dermatológicos.^{2, 3}

O câncer de pele em receptores de órgãos sólidos tem sido reconhecido como um importante problema, consequência da imunossupressão em longo prazo.⁴ A busca de lesões que possam indicar a presença de câncer de pele em potenciais receptores e a educação sobre a prevenção de danos causados pelo sol, bem como o reconhecimento precoce do câncer são importantes antes mesmo da realização do transplante.¹ Uma vez transplantado, o receptor de fígado deve passar por avaliação anual por médico dermatologista para recapitular as ações para o diagnóstico precoce, prevenção e tratamento do câncer de pele. Vale ressaltar que a proteção mais eficaz para prevenir o surgimento do câncer são práticas de mudanças de comportamento, tais como uso de vestuário adequado e aplicação do protetor solar diariamente.^{2, 3, 5}

Educação em saúde para prevenção do câncer de pele é particularmente importante em receptores de transplante de fígado, principalmente em pacientes que apresentem algum fator de risco significativamente aumentado para desenvolvimento de câncer de pele. Esses fatores são principalmente fatores genéticos, idade, sexo, pele clara, exposição à radiação ultravioleta cumulativa, infecção por vírus oncogênicos como o papilomavírus humano, dentre outros.^{4,6} Além disso, os receptores estão em maior risco de desenvolver lesões de pele consideradas mais agressivas do que a população em geral. Os tipos de câncer de pele mais frequentes são: melanoma, tido como a neoplasia de pele mais grave, e não-melanoma, como o carcinoma de células basais e o carcinoma de células escamosas. O fator de risco mais comum para essas lesões é a exposição solar cumulativa, embora a imunossupressão represente um importante papel no risco aumentado de malignidade.⁵

A educação em saúde para prevenção do câncer de pele deve ser parte integral dos cuidados oferecidos pelas equipes de transplantes, uma vez que os receptores realizam inúmeras visitas ao centro transplantador. Apesar de alguns pacientes transplantados serem resistentes ao adotar novos comportamentos, principalmente na fase inicial pós-transplante, oportunidades de ensino-aprendizagem periódicas podem reduzir dramaticamente o risco de câncer de pele.⁵ Cabe ressaltar que o enfermeiro, como o profissional da equipe de transplante que apresenta maior contato com os pacientes, tem um papel catalisador na educação desses pacientes para prevenção do câncer de pele. Mesmo assim, toda equipe multidisciplinar deve ser preparada para diagnosticar e ensinar estratégias de prevenção da exposição solar a todos receptores.

Como enfermeiros envolvidos no cuidado do receptor no período pós-transplante, observamos que, apesar do esclarecimento e do fornecimento de informações sobre o risco de desenvolvimento de lesões malignas relacionadas à exposição solar, não era comum a presença de comportamentos de prevenção do câncer de pele entre os receptores. Observamos também que poucos pacientes preocupavam-se com a exposição solar e tampouco utilizavam loções protetoras de raios ultravioletas, o que motivou a realização do presente estudo no intuito de obter informações mais precisas sobre o problema.

Frente ao exposto, o objetivo do presente estudo é analisar o nível de exposição solar, o conhecimento dos potenciais fatores de risco e medidas de foto proteção entre receptores de transplante de fígado de um centro transplantador do Interior paulista.

MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal e prospectivo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil. O estudo envolveu 50 receptores de transplante de fígado inscritos no programa de transplante de fígado do referido hospital. Eles foram entrevistados e receberam informações orais sobre foto proteção e foto educação. Todos os pacientes foram esclarecidos quanto aos aspectos éticos para sua inclusão neste estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Os receptores foram selecionados aleatoriamente, de acordo com as consultas agendadas para avaliação ambulatorial pós-transplante de fígado, no período de abril a agosto de 2009. Somente pacientes estáveis com boas condições de saúde foram incluídos no estudo.

Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos e presença de sinais e sintomas de disfunção cognitiva ou de saúde. Após obtenção do consentimento livre e esclarecido, o questionário foi aplicado por três enfermeiros treinados.

O questionário constava de questões fechadas, estruturado com base na literatura científica.⁷ Foram incluídas características sócio-demográficas, nível de exposição ao sol, conhecimento de potenciais fatores de risco relacionados à exposição solar e medidas de foto proteção utilizadas pelos receptores para proteção aos raios ultravioletas. Para avaliar a exposição ao sol foram utilizados os critérios de Shumack e Commens⁸ dividido em cinco níveis. Nos níveis 1, 2 e 3 os pacientes foram classificados segundo a presença de alta exposição ao sol; nesse caso, era necessário que ele informasse se realizava atividades ao ar livre com frequência e o período de exposição solar ao longo do dia. Nos níveis 4 e 5 os pacientes foram classificados segundo a presença de baixa exposição ao sol; nesse caso, eles não exerciam atividades exposto ao sol ou expunha-se ocasionalmente por pequenos períodos ao longo do dia.

Os resultados foram expressos em porcentagem média e desvio padrão. A análise estatística foi realizada com o programa GraphPad InStat 3.05 e incluiu teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, teste *t* de Student para variáveis contínuas (uma vez que o teste de normalidade aplicado revelou distribuição normal nas variáveis consideradas), teste exato de Fisher para dados categóricos e cálculo de *Odds Ratio*, juntamente com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para todas as análises estatísticas, o nível de significância foi fixado em 0,05 ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

Dos 50 receptores entrevistados, 76% eram homens e 24% eram mulheres. A idade dos sujeitos variou de 20 a 70 anos, com uma média de $51,27 \pm 9,97$ anos. Mais de 50% das pessoas entrevistadas tinham escolaridade até o ensino fundamental, sendo que a média de anos do estudo foi de 9,32 anos (mínimo de 3 e máximo de 23 anos de estudo) (Tabela 1).

Quanto aos níveis de exposição solar, 40% dos receptores de transplante de fígado apresentaram níveis considerados elevados de exposição solar. Em relação à foto educação, 18% dos receptores verbalizaram não ter recebido informações relacionadas aos cuidados com a pele e exposição solar. Apesar disso, 96% disseram que acreditam nos danos causados na pele pela exposição solar. Apenas 8% dos pacientes não acreditavam na relação entre exposição solar e surgimento de manchas, rugas, verrugas e tumores de pele e 20% não tinham conhecimento sobre os perigos da exposição solar em pacientes transplantados (Tabela 2).

Quando questionados sobre as medidas de foto educação que devem ser tomadas para prevenir o risco de câncer de pele, 88% dos receptores disseram que observavam rotineiramente a pele a fim de detectar novas lesões ou para avaliar as já conhecidas. Entretanto, 62% dos receptores nunca procuraram avaliação dermatológica com médico especializado para avaliar as manchas ou lesões na pele. O uso de protetor solar foi frequente em apenas 40% dos pacientes transplantados. Dos 60% de pacientes que não faziam uso do protetor solar, o esquecimento em aplicar o produto e a descrença de sua necessidade foram as principais justificativas para a falta de uso da loção.

Tabela 1. Características sócio-demográficos de receptores do Programa de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

Características	Receptores (n=50)
Sexo:	37 (37%)
Masculino	13 (13%)
Feminino	
Idade em anos completos (Média ± Desvio Padrão)	52.30 ± 10.20
Grau de Escolaridade (Média ± Desvio Padrão)	9,32 ± 4,74 anos
Ensino Superior	11 (22%)
Ensino Médio	13 (26%)
Ensino Fundamental	26 (52%)
Analfabeto	0 (0%)
Estado Civil	
Casado	38 (76%)
Divorciado	3 (6%)
Solteiro	9 (18%)
Local de Nascimento	
Zona Rural	15 (30%)
Zona Urbana	35 (70%)
Ocupação	
Trabalhando	23 (46%)
Aposentado	15 (30%)
Afastado do Trabalho	12 (24%)
Renda	
Sem Rensa	6 (12%)
1 Salário Mínimo	10 (20%)
2 a 5 Salários Mínimos	27 (54%)
Maior do que 6 Salários Mínimos	7 (14%)
Dados Relacionados ao Transplante	
Período desde o Transplante (Média ± DP)	868.4 ± 761.88 dias
Terapia Imunossupressora	
Tacrolimus	34 (68%)
Ciclosporina	12 (24%)
Outros	4 (8%)
Problemas de Saúde	
Hipertensão Arterial	16 (32%)
Diabetes Mellitus	9 (18%)
Osteoporose	4 (8%)

Salário Mínimo* – Na época da coleta de dados correspondia a R\$ 465,00

Quando os 50 receptores foram estratificados de acordo com o grau de exposição (alta e baixa), apenas uma característica apresentou

Tabela 2. Nível de exposição solar, foto educação e medidas de foto proteção de receptores do Programa de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

		Receptores (n=50)
Nível de exposição solar*	Alto	20 (40%)
	Baixo	30 (60%)
Medidas de foto educação	O Sr. ou Sra. já recebeu informações em relação aos cuidados com a pele e a exposição solar?	Sim: 41 (82%) Não: 9 (18%)
	O Sr. ou Sra. acredita que a exposição ao sol causa algum dano à pele?	Sim: 48 (96%) Não: 2 (4%)
Medidas de foto proteção	O Sr. ou Sra. acredita que existe alguma relação entre exposição ao sol e o surgimento de manchas, rugas, verrugas e tumores?	Sim: 46 (92%) Não: 4 (8%)
	O Sr. ou Sra. acredita que a exposição ao sol é mais perigosa em pessoas que fizeram um transplante?	Sim: 40 (80%) Não: 10 (20%)
Medidas de foto proteção	O Sr. ou Sra. observa habitualmente sua pele a fim de detectar lesões novas ou avaliar as já conhecidas?	Sim: 44 (88%) Não: 6 (12%)
	O Sr. ou Sra. já foi ao medico para avaliar manchas ou lesões em sua pele?	Sim: 19 (38%) Não: 31 (62%)
Medidas de foto proteção	O Sr. ou Sra. faz uso de protetor solar diariamente?	Sim: 20 (40%) Não: 30 (60%)
	Por que o Sr. ou Sra. não faz uso do protetor solar?	
Medidas de foto proteção	Causas financeiras	4 (13.34%)
	Falta de informação	-
	Esquecimento em aplicar o produto	13 (43.33%)
	Não acredita que seja necessário	13 (43.33%)
Medidas de foto proteção	Presença de alergia ou prurido	-

* De acordo com os critérios de Shumack e Commens (Bencini, P. L., Tarantino, A., Grimalt, R., Ponticelli, C., & Caputo, R. (1994). Porokeratosis and immunosuppression. Br J Dermatol, 132(1), 74-78.)

diferença significativa naquele grupo de pacientes. Tal característica diz respeito à relação entre o nível de escolaridade e o grau de exposição solar (p = 0,0475, teste exato de Fisher), sendo que os pacientes que apresentaram maior média de anos de estudo foram

aqueles que se expuseram com menor frequência ao sol. O cálculo de *Odds Ratio* demonstrou que receptores apenas com ensino fundamental apresentaram 3,5 vezes maior probabilidade de se expor ao sol do que pacientes com maior nível de escolaridade. O nível de ensino fundamental foi mais prevalente no grupo de maior exposição ao sol, e o nível de ensino médio ou superior foi mais frequente no grupo com menor exposição ao sol. Apesar de não ter sido estatisticamente significativa, vale ressaltar que os homens apresentaram maiores níveis de exposição solar do que as mulheres; isso pode estar relacionado ao tipo de ocupação e a outras características sociais inerentes do sexo masculino (Tabela 3). Finalmente, quando todos receptores foram estratificados de acordo com o uso ou não de protetor solar, apesar de não haver grau de

significância estatística entre as variáveis analisadas, vale ressaltar que os homens utilizaram loções e cremes contra raios UVA e UVB com menor frequência. Isso corrobora o conhecimento comum de que as mulheres têm tendência à menor exposição ao sol e mais cuidado com a pele, utilizando protetor solar com maior frequência. Importante observar também que os pacientes com menor tempo de transplante foram os que mais utilizaram protetor solar, e que os pacientes que mais se expõem ao sol foram aqueles que menos utilizaram o protetor solar (Tabela 4).

Em relação à incidência de câncer de pele na amostra estudada, dos 50 receptores, três (6,00%) já haviam apresentado lesões malignas de pele, sendo que em dois casos os pacientes removeram as lesões em três locais diferentes.

Tabela 3. Relação do nível de exposição solar com o gênero, idade, tempo de transplante, escolaridade e uso de protetor solar de receptores do Programa de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

	Baixa exposição (n = 30)	Alta exposição (n = 20)	Probabilidade
Sexo			
Homens / Mulheres	20 / 10	17 / 03	p = 0,1969 (Fisher)
Idade Média ± DP (anos)	51,43 ± 11,62	53,60 ± 8,07	p = 0,4722 (Teste t)
Tempo de transplante Média ± DP (dias)	693,90 ± 789,61	940,50 ± 711,73	p = 0,1332 (Teste t)
Escolaridade			
F / M ou S	12 / 18	14 / 06	p = 0,0475 (Fisher)*
Média ± DP (anos)	10,20 ± 5,18	8,00 ± 3,73	p = 0,1082 (Teste t)
Uso de protetor solar			
Sim / Não	14 / 16	05 / 15	p = 0,1476 (Fisher)

* Odds Ratio = 3,500; IC95%: 1,050-11,663

Tabela 4. Relação do uso de protetor solar com o gênero, idade, tempo de transplante, escolaridade e exposição solar de receptores do Programa de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

	Uso de protetor solar (n = 19)	Não uso de protetor solar (n = 31)	Probabilidade
Sexo			
Homens / Mulheres	12 / 07	25 / 06	p = 0,1991 (Fisher)
Idade Média ± DP (anos)	54,00 ± 8,05	51,26 ± 11,48	p = 0,1833 (Teste t)
Tempo de transplante Média ± DP (dias)	615,37 ± 849,79	901,13 ± 694,63	p = 0,1005 (Teste t)
Escolaridade			
F / M ou S*	09 / 10	17 / 14	p = 0,0475 (Fisher)*
Média ± DP (anos)	9,68 ± 4,77	9,10 ± 4,78	p = 0,1082 (Teste t)
Uso de protetor solar			
Sim / Não	05 / 14	15 / 16	p = 0,1476 (Fisher)

* Ensino Fundamental, Médio ou Superior

DISCUSSÃO

A literatura científica mostra que receptores de transplantes de órgãos têm maior incidência de melanoma em comparação com a população em geral.^{3,9} Embora o câncer de pele seja mais comum em receptores de transplante, muitos casos podem ser evitados através da proteção ao sol, auto-exame da pele e avaliação médica. Graças às inúmeras visitas ao centro transplantador, a equipe multidisciplinar tem várias oportunidades para ensinar os pacientes sobre a importância da prevenção e detecção precoce do câncer de pele.⁵

Pacientes submetidos a transplante de fígado podem apresentar até 65 vezes mais risco de desenvolver câncer de pele em comparação com pacientes não-transplantados.⁶ Em particular, pacientes transplantados de fígado têm risco significativamente maior de desenvolver carcinoma de células escamosas, bem como maior risco de desenvolvimento de outros tipos de cânceres da pele, como melanoma. As medidas de prevenção, detecção precoce e tratamento adequado de cânceres de pele são essenciais para minimizar os danos causados por essa patologia.^{2,3,10}

Em uma visita de rotina ao centro transplantador, a equipe de transplante deve indagar os receptores sobre as práticas de proteção solar utilizadas, especialmente aqueles pacientes que apresentam pele bronzeada, pele clara, sardas ou ainda aqueles pacientes que estão planejando viagem de férias em localidades de clima quente ou que irão se expor mais tempo ao sol durante o verão. Práticas de educação em saúde voltadas para prevenção de câncer de pele devem ser integradas no atendimento de pacientes transplantados, como parte do tratamento e seguimento do tratamento clínico de transplante.⁵

Ações de educação na prevenção de câncer de pele devem

fazer parte das orientações dadas pela equipe multidisciplinar a receptores de transplante de fígado. Apesar das inúmeras informações recebidas pelos pacientes, muitos deles ainda resistem em adotar comportamentos de promoção de saúde. Proporcionar oportunidades para o ensino e aprendizagem durante o seguimento depois do transplante de fígado pode contribuir consideravelmente para diminuição do risco de desenvolvimento do câncer de pele.

CONCLUSÃO

A prevenção do câncer de pele deve ser considerada uma das intervenções prioritárias para pacientes submetidos a transplante de fígado. As estratégias de prevenção devem ser focadas no sentido de reduzir e retardar o desenvolvimento do câncer de pele naqueles pacientes. Além disso, o uso de filtros solares e os aspectos educativos sobre prevenção do câncer de pele devem ser uma das metas das equipes multidisciplinares de transplante de fígado. Em especial a atuação do profissional enfermeiro como educador, além de estar em constante contato com esses pacientes, deve priorizar ações que visem a prevenção e promoção da saúde dos receptores concernente ao câncer de pele.

O presente estudo mostrou que, embora os pacientes recebam informações relacionadas à prevenção do câncer de pele, muitos ainda são resistentes em adotar comportamentos necessários para preveni-lo, como o uso de protetor solar e avaliação periódica por um dermatologista. A equipe de enfermagem tem um papel fundamental no ensino de receptores de transplante de fígado no que tange às estratégias para prevenir complicações relacionadas ao transplante de fígado, sobretudo à manifestação do câncer de pele. Futuras investigações nessa temática são necessárias para avaliar o risco e as estratégias de prevenção do câncer de pele nesta população.

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to identify the sun exposure level, knowledge of potential risk factors and photoprotection measures among recipients of liver transplantation. **Methods:** We conducted a prospective cross-sectional study with 50 recipients in a São Paulo countryside liver transplantation program. Patients were interviewed and received oral information on skin care and sun exposure, after consenting to participate in the study. **Results:** Results showed that photo protection and photo education measures are partly fulfilled by patients. It was observed a high degree of exposure to sun in 40% of recipients. Nevertheless, 82% reported having received information on skin care and risks of the sun exposure. Recipients have also demonstrated an understanding to the sun exposure risks, and 96% believed that the sun exposure can cause skin damage, and 80% believed that sun exposure is most dangerous in transplant patients. Among photo protection, 88% recipients assess their skin often to detect new lesions or to assess the progression of existing ones. Only 38% of patients passed by dermatological evaluation, and 40% used sunscreen lotion daily. Among the reasons of recipients who do not use sunscreen lotion, (60%): 43.33% forget to apply the product, 43.33% do not believe that it is necessary, and 13.34% have no financial resources. **Conclusion:** Educative actions concerning skin cancer prevention should be part of orientations supplied by the multidisciplinary team to liver transplantation patients.

Keywords: Skin Neoplasms; Skin Care; Skin Diseases; Liver transplantation

REFERÊNCIAS

1. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. *Oncologist*. 2008;13(7):769-78.
2. Ulrich C, Degen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):1805-8.
3. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today? *Am J Transplant*. 2008;8(11):2192-8.
4. Romero-Vargas ME, Flores-Cortes M, Valera Z, Gomez-Bravo MA, Barrera-Pulido L, Pareja-Ciuro F, et al. Cancers of new appearance in liver transplant recipients: incidence and evolution. *Transplant Proc*. 2006;38(8):2508-10.
5. Feuerstein I, Geller AC. Skin cancer education in transplant recipients. *Prog*

- Transplant. 2008;18(4):232-41.
6. Marques Medina E, Jimenez Romero C, Gomez de la Camara A, Rota Bernal A, Manrique Municio A, Moreno Gonzalez E. Malignancy after liver transplantation: cumulative risk for development. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2447-9.
 7. La-Forgia MP, Pellerano G, Pelegrina MP, Portaluppi MM, Chouela EN. Encuesta de fotoeducación en pacientes pre y post-transplante: resultados preliminares. *Arch Argent Dermatol.* 2002;52(1):31-4.
 8. Bencini PL, Galimberti M, Signorini M. Utility of topical benzoyl peroxide for prevention of surgical skin wound infection. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20(8):538-40.
 9. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, Bass M, Weber F, Jr., Aranda-Michel J, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2008;22(1):113-9.
 10. Seite S, Fourtanier AM. The benefit of daily photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5 Suppl 2):S160-6.

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NA ERA DOS INIBIDORES DE TIROSINOKINASE: EXPERIÊNCIA DE CENTRO NA BAHIA.

Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in the tyrosinekinase inhibitors era: a Bahia's center experience

Ronald Sérgio Pallotta Filho^{1, 2, 3}, Gerson Geraldo de Paula², Edson Ferreira Lima Filho^{2, 4}, Rosane Giuliani²

RESUMO

Introdução: Leucemia mielóide crônica corresponde aproximadamente a 15% das leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica clonal que pode aparecer em qualquer idade, mas seu pico de incidência ocorre em indivíduos entre a sexta e a sétima décadas de vida. Classicamente, evolui em três fases: crônica, acelerada e crise blástica. O diagnóstico é baseado na clínica, achados do sangue periférico e exame da medula óssea com análise citogenética e de biologia molecular. Atualmente, as terapêuticas mais utilizadas são inibidores de tirosinoquinase, como o mesilato de imatinibe, que revolucionou seu tratamento e transplante de células hematopoiéticas progenitoras, considerado por muitos autores o único método curativo. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes tratados para leucemia mielóide crônica, comparando resposta aos tratamentos em centro de referência na Bahia, no Nordeste brasileiro. **Métodos:** Foi conduzido estudo observacional descritivo, retrospectivo de corte transversal, onde analisamos 73 prontuários. **Resultados:** A mediana de idade foi de 39 anos, predominando o sexo masculino (69,9%) e cor não branca (64,4%). A fase clínica predominante foi crônica (78,1%), seguida pela acelerada (19,2%) e crise blástica (2,7%). As sobrevidas globais nos grupos tratados com mesilato de imatinibe e transplante corresponderam a 87,5% e 43,1%, respectivamente. As sobrevidas livres de progressão da doença nos mesmos grupos foram de 63,2% e 28,9%, respectivamente. **Conclusão:** Dessa forma, pode-se concluir que pacientes do sexo masculino com idade mediana de 39 anos não brancos e em fase crônica são o perfil epidemiológico predominante em pacientes tratados em centro de referência de Salvador. Ao se analisar as curvas de sobrevida global e livre de progressão da doença, conclui-se que o tratamento com mesilato de imatinibe apresenta melhor eficácia e menor mortalidade quando comparado ao transplante.

Descritores: Leucemia Mielóide Crônica; Tratamento; Transplante.

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) corresponde à cerca de 15% do total das leucemias, acometendo de um a dois casos para cada 100 mil indivíduos.¹⁻³ O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2008, estendendo-se para 2009, cerca de 9.540 novos casos de leucemias no Brasil, sendo 410 destas na Bahia.⁴

A LMC é uma doença mieloproliferativa crônica clonal que pode aparecer em qualquer idade, mas seu pico de incidência ocorre em indivíduos entre a sexta e sétima décadas de vida.^{5,6} Sua forma clássica evolui com três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB).^{7,8} Seu diagnóstico é baseado na clínica, nos achados do sangue periférico e do exame da medula óssea com análise citogenética e de biologia molecular.⁵

A característica mais marcante da LMC é a presença do cromossomo Filadélfia (Ph) nas células da medula óssea de mais de 95% dos pacientes.⁶ Esse cromossomo é resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 – t(9;22)(q34;q11) – implicando na formação do gene BCR/ABL. Esse gene híbrido codifica uma proteína quimérica BCR ABL de 210kD, com hiperatividade tirosina-quinase, a qual estimula a proliferação celular, proporcionando o aparecimento de neoplasia através da inibição da apoptose, da produção independente do fator de crescimento e por alterar as interações célula-célula e célula-matriz.^{7,8}

Instituições:

¹ Departamento de Onco-Hematologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA.

² Grupo de pesquisa Epidemiologia, Biologia Celular e Terapia de doenças oncológicas, hematológicas e imunológicas da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA.

³ Departamento de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia, Salvador/BA.

⁴ Estudante de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA.

Correspondência:

Dr. Ronald Pallotta

Alameda dos Jasmins, 88 / 1902, Ed. Jardim das Mangueiras, CEP 41825-000, Salvador/BA.

Tel.: (71) 3334-2392 Fax: (71) 3237-2943

E-mail: tmobahia@yahoo.com.br

A terapêutica da LMC iniciou-se com arsênico e radioterapia, com certo controle dos sintomas. No início da década de 1950, o tratamento de escolha era o bulssufano que, apesar da melhora na qualidade de vida, predispunha a progressão às fases avançadas da doença, tendo sido substituído pela hidroxiuréia (HU), outra droga citostática também paliativa.^{9,10} Nos anos 70, o transplante de células hematopoiéticas progenitoras (TCHP) apareceu como tratamento de escolha, cujo objetivo era a cura, porém, com reduzido público alvo devido à baixa disponibilidade de doador compatível imunologicamente, além da alta percentagem de mortalidade (cerca de 40%) devida principalmente à doença do enxerto versus hospedeiro e a infecções associadas com a imunossupressão.^{11,12} Dez anos mais tarde, surge como opção terapêutica o interferon- α (INF- α) combinado ou não com HU ou citarabina, com melhores perspectivas que o tratamento convencional, sendo capaz de obter remissão citogenética, oferecendo aumento da sobrevida, mas, em contrapartida, com sérios efeitos colaterais.¹³⁻¹⁵

Em 1998 chega ao mercado o mesilato de imatinibe (MI), um inibidor de tirosina quinase que, consoante o TCHP, tem como alvo a remissão molecular. O MI revolucionou o tratamento da LMC, podendo ser utilizado em todos os estágios da doença, levando à resposta hematológica, citogenética e molecular, elevando a sobrevida livre de progressão em cinco anos para cerca de 90% daqueles pacientes em FC e reduzindo em 20% a indicação de TCHP nessa fase, muito embora alguns autores ainda considerem este o único método curativo.^{14,16,17}

OBJETIVO

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes tratados para leucemia mielóide crônica e comparar a sobrevida em relação ao tratamento com transplante alogênico de medula óssea e mesilato de imatinibe em um centro de referência na Bahia.

MÉTODOS

O estudo é observacional, caracterizado por um desenho descritivo, retrospectivo e de corte transversal. Apresentou como critério de inclusão a população composta por pacientes com diagnóstico confirmado de LMC, acompanhados em um centro de referência da Bahia, composto pela conjugação do Ambulatório Didático Assistencial de Brotas da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (ADAB/FBDC) e o Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia.

Por ser um estudo retrospectivo, a coleta de alguns dados foi inviável na maioria dos prontuários revisados, como tempo de doença prévio aos tratamentos e parâmetros que permitissem o cálculo dos riscos de Sokal e de Gratwohl, porém esses dados não foram utilizados como critérios de exclusão.

Foram excluídos da amostra indivíduos cujas informações contidas em prontuário foram insuficientes para definição do diagnóstico, do perfil epidemiológico, da sobrevida bem como aqueles que não tivessem feito tratamento com TCHP e/ou MI, ou que tivessem abandonado o tratamento com MI antes de completados três meses.

Os dados que compuseram a amostra foram computados em banco de dados utilizando Microsoft Access 12.0 para Windows® e submetidos a análise estatística utilizando Epi Info 3.5.1 para Windows®. Para análise da sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença foi utilizado o programa GraphPad Prism 4.02 para Windows® e o método de análise de sobrevida usado foi o de Kaplan Meier, tendo sido feito teste de redução logarítmica para comparação das curvas.

Foram considerados válidos os dados com influência de acaso inferior a 5% ($p < 0,05$), com intervalo de confiança de 95% (IC95%).

RESULTADOS

Análise Epidemiológica

A população estudada foi composta de 73 indivíduos. A mediana das idades da população foi de 39 anos (10 - 76), tendo havido predomínio do sexo masculino com 69,9% (n=51) dos pacientes (IC95%; 58 - 80,1) de cor não branca, correspondendo a 64,4% (IC95%; 52,3 - 75,3) e em sua maioria 53,4% (n=39) procedentes de Salvador (IC95%; 41,4 - 65,2). Da população estudada, a fase clínica predominante ao diagnóstico foi FC totalizando 78,1% (n=57) da amostra, ao passo que 19,2% dos pacientes (n=14) se encontravam na FA, 2,7% (n=2) em CB. (Tabela 1)

Tabela 1: Variáveis Epidemiológicas da Amostra Populacional

Variável	Geral
Amostra	73
Idade	Mediana 39 (10-76)
Sexo	Masculino 69,9% Feminino 30,1%
Cor	Branco 35,6% Não Branco 64,4%
Procedência	SSA ^a 53,4% Fora de SSA 46,6%
Fase da LMC ^b	FC ^c 78,1% FA ^d 19,2% CB ^e 2,7%

a SSA = Salvador; b LMC = leucemia mielóide crônica; c FC = fase crônica; d FA = fase acelerada; e CB = crise blástica

Análise dos Grupos de Tratamento

Dos setenta e três pacientes que compuseram a amostra da análise epidemiológica, um foi excluído por não ter iniciado o tratamento até a conclusão da coleta dos dados e outro por abandono do tratamento com MI antes de completar três meses. Dessa maneira, foram incluídos no estudo comparativo da eficácia do tratamento 71 indivíduos.

Grupo tratado com Mesilato de Imatinibe

O grupo tratado com MI era composto de 46 pacientes com mediana de idade 40,5 anos (18 - 76). A LMC foi predominante no sexo masculino com 63% (n=29) da população (IC95%; 47,5 - 76,8). Quando analisada a prevalência da doença, considerando a etnia do paciente, foi encontrada discreta predominância da cor não branca com 52,2% (n=24). A maioria dos pacientes desse grupo era proveniente de Salvador, correspondendo a 58,7% (IC95%; 43,2 - 73). A fase clínica predominante ao diagnóstico foi FC com 84,8% da população (n=39), enquanto 15,2% da amostra encontravam-se

em FA, não havendo pacientes em CB (Tabela 2). Dentre todos os pacientes desse grupo, 32 fizeram tratamento prévio. Dezenove foram previamente tratados exclusivamente com HU, dois apenas com INF- α e 11 fizeram uso de ambas as drogas. Quatorze indivíduos não realizaram tratamento prévio (Figura 1). Aproximadamente 65,2% (n=30) dos pacientes tratados com MI obtiveram resposta citogenética maior completa (RCMC) (IC95%; 49,8 - 78,6) após o período de tratamento avaliado; quatro pacientes (8,7%) obtiveram resposta citogenética maior parcial (RCMP) (IC95%; 2,4 - 20,%), três (6,5%) chegaram a resposta citogenética menor (RCm) (IC95%; 1,4 - 17,%) e nove (19,6%) não obtiveram resposta citogenética (IC95%; 9,4 - 33,9). Nesse grupo, a sobrevida global correspondeu a 87,5%, (Figura 2) com mediana indefinida, tendo havido dois óbitos. Um dos pacientes falecidos encontrava-se em FC ao diagnóstico e obteve RCMP, ao passo que o outro foi diagnosticado em FA, alcançando RCMP. A sobrevida livre de progressão da doença foi de 63,2%, (Figura 3) com mediana de sobrevida indefinida.

Tabela 2: Variáveis Epidemiológicas da Amostra Populacional por Grupo de Tratamento

Variável		Mla	TCHPb
Amostra		46	25
Idade	Mediana	40,5 (18-76)	29 (10-56)
Sexo	Masculino	63%	88%
	Feminino	37%	12%
Cor	Branco	47,8%	16%
	Não Branco	52,2%	84%
Procedência	SSA ^a	58,7%	48%
	Fora de SSA	41,3%	52%
Fase da LMC ^b	FC ^e	84,8%	68%
	FA ^f	15,2%	24%
	CB ^g	-	8%

aMI = mesilato de imatinibe; b TCHP = transplante de células hematopoiéticas progenitoras; cSSA = Salvador; dLMC = leucemia mielóide crônica; eFC = fase crônica; fFA = fase acelerada; gCB = crise blástica.

Figura 1: Proporção de Pacientes do Grupo Mesilato de Imatinibe Submetidos ou não Tratamento Prévio. HU = hidroxiuréia; INF = interferon- α .

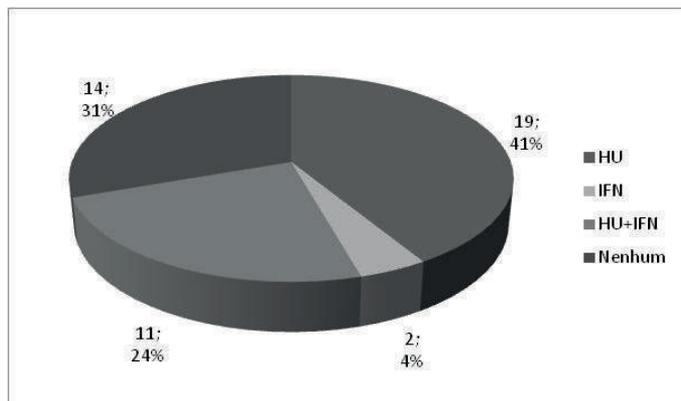


Figura 2: Sobrevida Global do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe

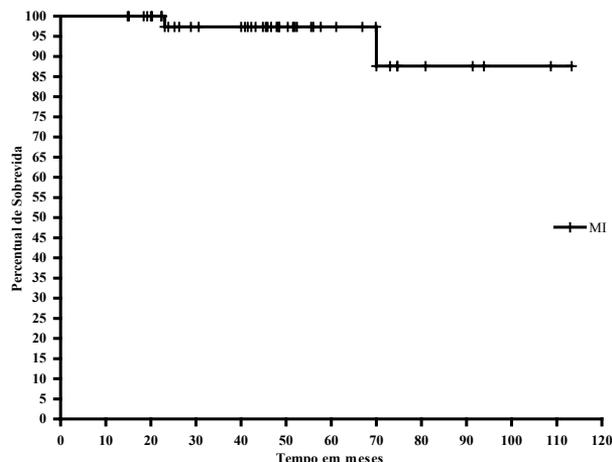
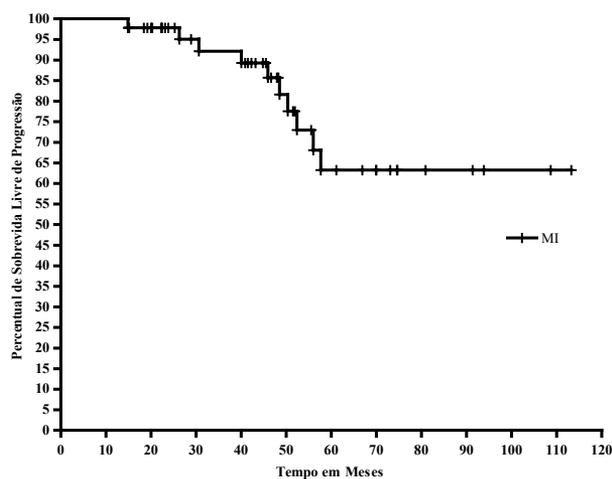


Figura 3: Sobrevida Livre de Progressão da Doença do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe



Grupo tratado com Transplante de Células Hematopoiéticas Progenitoras

Vinte e cinco pacientes foram submetidos a TCHP. A mediana de idade foi de 29 anos (10 - 56). A maior prevalência da doença nesse grupo era do sexo masculino com 88% (IC95%; 68,8 - 97,5), pacientes de cor não branca (84%. IC95%; 63,9 - 95,5) e procedentes de fora de Salvador (52%. IC95%; 27,8 - 68,7). Dentro dessa amostra, 68% (n=17) dos pacientes foram diagnosticados em FC, enquanto 24% (n=6) tinham como fase clínica FA e 8% (n=2) encontravam-se em CB (Tabela 2). A sobrevida global nesse grupo foi de 43,1% com mediana de 60 meses, tendo ocorrido 13 mortes (Figura 4). Nessa amostra, a sobrevida livre de progressão da doença foi de 28,9%, com mediana de 60 meses (Figura 5).

Quando analisada separadamente a fase clínica do diagnóstico por grupo de tratamento, notou-se maior sobrevida nos pacientes tratados com MI que se encontravam em FC (figura 6) ou FA (figura 7). Da mesma maneira, quando analisada a curva de sobrevida livre de progressão da doença estratificada por fase clínica e grupo de tratamento, observou-se que a população tratada com MI apresentou melhor resposta ao tratamento em ambas as fases, FC e FA (Figura 8 e Figura 9). Contudo, não é possível afirmar a veracidade dos achados demonstrados nas Figuras 7, 8 e 9, uma vez que os três não apresentaram significância estatística.

Figura 4: Sobrevida Global do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoéticas Progenitoras.

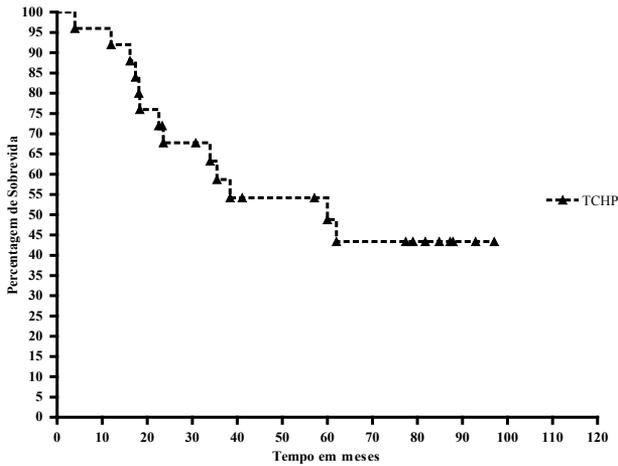


Figura 5: Sobrevida Livre de Progressão da Doença do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoéticas Progenitoras.

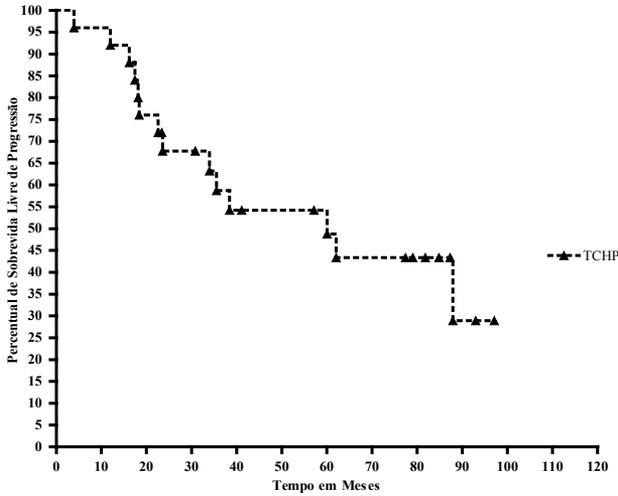
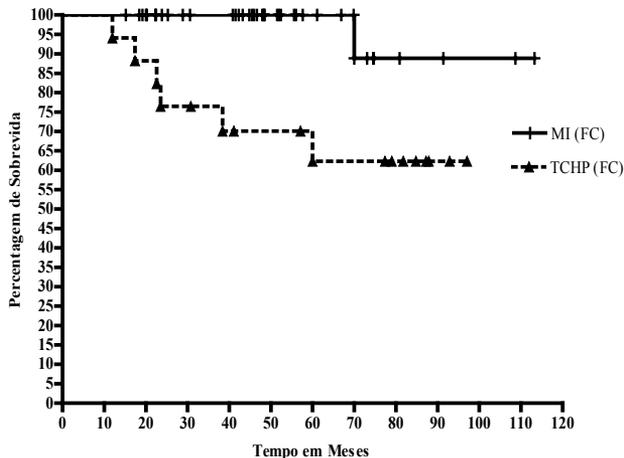


Figura 6: Sobrevida Global dos Pacientes Diagnosticados em Fase Crônica, por grupo de Tratamento.



A proporção de óbitos foi superior no grupo tratado com TCHP (52%), quando comparado ao grupo que fez uso de MI (4,3%), o que é condizente com a literatura.^{11,12} Esse achado justifica a veracidade da grande diferença entre a sobrevida global dos pacientes tratados com MI (87,5%) e aqueles em que a terapêutica foi o TCHP (43,1%), como visto na Figura 10. A superioridade do tratamento com MI ainda pode ser notada através das curvas de sobrevida livre de progressão da doença (Figura 11), sendo concordante com a literatura¹⁸.

Figura 7: Sobrevida Global dos Pacientes Diagnosticados em Fase Acelerada por grupo de Tratamento.

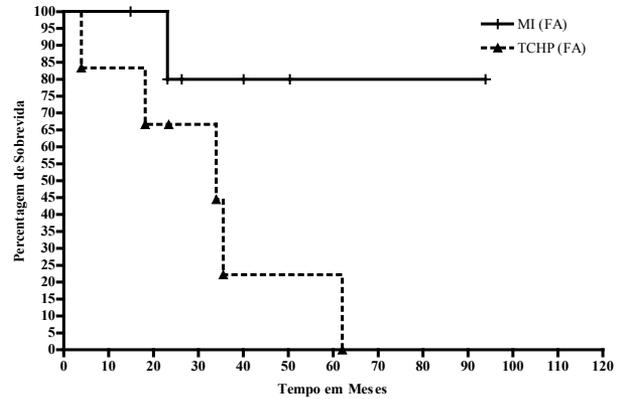


Figura 8: Sobrevida Livre de Progressão da Doença dos Pacientes Diagnosticados em Fase Crônica por grupo de Tratamento.

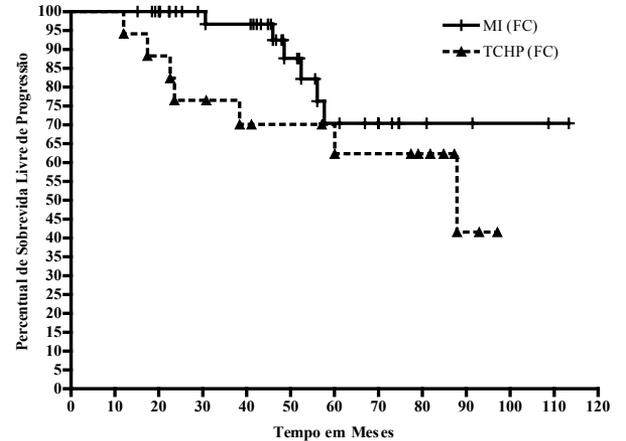


Figura 9: Sobrevida Livre de Progressão da Doença dos Pacientes Diagnosticados em Fase Acelerada por grupo de Tratamento.

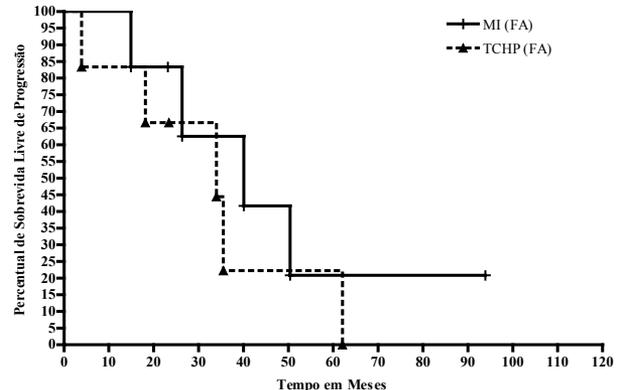


Figura 10: Sobrevida Global do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe comparada à do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoiéticas Progenitoras.

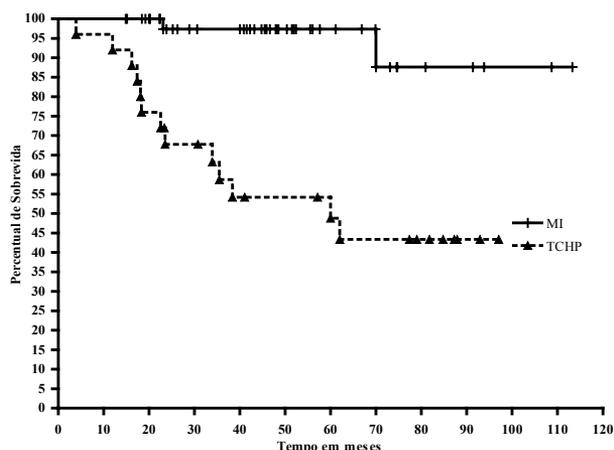
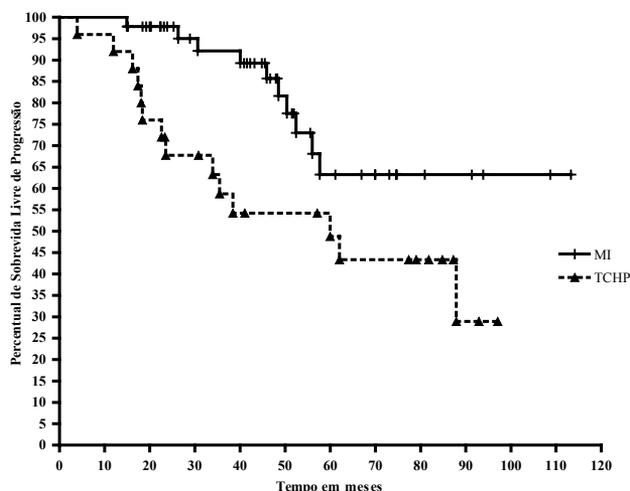


Figura 11: Sobrevida Livre de Progressão da Doença do Grupo Tratado com Mesilato de Imatinibe comparada à do Grupo Tratado com Transplante de Células Hematopoiéticas Progenitoras.



DISCUSSÃO

O presente trabalho objetivou descrever a epidemiologia da LMC em um centro de referência de Salvador-BA e comparar a eficácia do tratamento com MI e TCHP no que diz respeito à sobrevida. A patologia em questão acrescenta grande relevância ao estudo em vista de sua significativa incidência entre as leucemias, bem como sua rápida progressão e inevitável fatalidade quando não tratada. Embora determinados parâmetros não tenham sido analisados de acordo com as recomendações do grupo Leukemia Net 2009, alguns dados importantes podem ser discutidos.

A mediana de idade dos indivíduos deste estudo ao diagnóstico (39 anos) encontra-se 16 anos abaixo do limite inferior referido na literatura (entre 55 e 65 anos).^{5,19} Provavelmente, esse achado reflete o fato de que casuísticas nacionais mostram que a mediana de idade é no mínimo dez anos mais baixa do que a encontrada na literatura internacional.³ A predominância da LMC no sexo masculino apresentada aqui aproxima-se daquela encontrada na literatura (2:1).¹⁴ A patologia do presente estudo foi predominante na cor não branca, não coincidente com os dados da literatura

internacional, os quais demonstram predominância da cor branca.¹⁶ Como não foi encontrado na literatura consultada relato de trabalho realizado no Brasil com o respectivo dado epidemiológico, não se pode afirmar sua discordância, visto que a população da Bahia é predominantemente não branca. Não foi encontrada diferença significativa quanto à procedência dos pacientes aqui analisados.

Em concordância com a literatura, a fase clínica predominante ao diagnóstico foi FC (78,1%).³ Nessa fase, foi encontrado o menor percentual de óbitos, 12,3% (n=7), ao passo que na FA ocorreu óbito em 46,2% (n=6) dos pacientes e em CB 100% da amostra (n=2) morreram.

Com relação ao tratamento, observa-se que a população tratada com MI apresentou melhor resposta ao tratamento em ambas as fases, FC e FA (Figuras 8 e 9), embora tal diferença não seja uma diferença estatisticamente significativa. No entanto, na literatura internacional são descritos dados concordantes com os achados do presente trabalho, fortalecendo a possibilidade de a estatística ter sido afetada pelo pequeno número da amostra ou pelo curto tempo de acompanhamento.^{17,19} Nesse universo, observa-se peso maior do tratamento no desfecho da doença do que na fase clínica na qual o indivíduo encontrava-se no momento do diagnóstico. Assim, dos sete pacientes falecidos em FC, apenas um estava em uso de MI, o mesmo ocorrendo com os seis em FA. Nesse aspecto, a proporção de óbitos na FC para tratados com MI ficou em 2,6%, enquanto que para indivíduos tratados com TCHP, na mesma fase clínica, a proporção foi de 35,3%. Quando analisada a FA, observou-se 16,7% de óbitos no grupo tratado com MI e 83,3% naqueles em que a terapêutica de escolha foi TCHP. Ao avaliar o tratamento de pacientes diagnosticados com CB, não se pode afirmar a mesma superioridade do MI, uma vez que nessa situação a patologia é incurável sem TCHP, sendo este indicado após indução da segunda FC.¹² Assim, os dois pacientes que foram diagnosticados nessa fase foram submetidos ao TCHP e vieram a óbito. A superioridade do mesilato de imatinibe, vista nas Figuras 10 e 11 justifica a indicação de MI como tratamento de primeira escolha para LMC, tendo diminuído a indicação de TCHP em cerca de 20%.^{12,14} Esse último continua indicado na primeira fase crônica em crianças, uma vez que não há consenso para uso do MI nessa fase, bem como em falha na remissão hematológica após seis meses de tratamento e falha na remissão citogenética completa após 18 meses, em caso de perda da resposta obtida ou quando ocorre progressão para CB.¹² No entanto, antes da realização do transplante ainda deve ser feito teste terapêutico com as novas drogas inibidoras de tirosina quinase, o *Dasatinibe* e o *Nilotinibe*.

Quando analisada a resposta citogenética do grupo MI, observou-se que nove pacientes (19,6%) não obtiveram remissão, concordando com o relatado na literatura. Essa resistência pode ter sido devida aos baixos níveis plasmáticos da droga, problemas no seu transporte para dentro da célula, bem como por perda da inibição do BCR-ABL, secundária a mutações no ABL.¹⁴ Assim, é possível associar a provável causa do desfecho fatal dos dois pacientes tratados com MI ao abandono do tratamento ou ao uso inadequado da droga, uma vez que um dos indivíduos encontrava-se em FC ao diagnóstico, chegando a alcançar RCMP, enquanto o outro foi diagnosticado em FA e chegou a RCMC. No grupo tratado com TCHP, no qual 13 indivíduos vieram a óbito, a grande maioria desses foi decorrente de complicações secundárias ao tratamento (sepse, n=1; infecção por citomegalovírus, n=1; doença do enxerto contra o hospedeiro,

n=8), dois secundários à recidiva e outro por causa desconhecida.

O tratamento prévio com HU e/ou INF- α , e a ausência deste não apresentaram diferenças com significância estatística quando observado o desfecho da resposta citogenética ou da sobrevida no grupo MI. Não foi avaliada a influência do tratamento prévio com essas drogas no grupo transplantado, sendo impossível inferir se há melhor ou pior resposta dos pacientes submetidos a terapias anteriores. Da mesma maneira, a influência de drogas que tratam doenças crônicas, a exemplo de diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica utilizadas concomitantemente ao MI ou por pacientes que realizaram TCHP não foi avaliada. Assim, é importante que novos

trabalhos avaliem a associação dessas variáveis.

CONCLUSÃO

Paciente do sexo masculino, com idade mediana de 39 anos, não branco e diagnosticado em fase crônica é o perfil epidemiológico predominante nos pacientes tratados para LMC em centro de referência de Salvador-BA.

Ao se analisar as curvas de sobrevida global e livre de progressão da doença, o tratamento com MI apresenta melhor eficácia que o TCHP, além de menor mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloid leukemia accounts for approximately 15% of all leukemias. It is a chronic clonal myeloproliferative disorder that can occur at any age, but its peak incidence is in individuals between the sixth and seventh decades of life. It classically evolves in three stages: chronic, accelerated and blast crisis. Diagnosis is based on clinical findings in peripheral blood and bone marrow examination with cytogenetic analysis and molecular biology. Currently, the two most commonly used therapies are tyrosine kinase inhibitors like imatinib mesylate, which revolutionized the treatment of the disease and transplantation of hematopoietic progenitor cells, considered by many authors the only curative method. **Purpose:** The objective of this study is to describe the epidemiological profile of patients treated for chronic myeloid leukemia comparing the response to treatment in a reference center in Bahia, Northeastern Region of Brazil. **Methods:** We conducted an observational, descriptive, retrospective cross-sectional study, in which 73 records were analyzed. **Results:** The median age was 39 years, predominantly male (69.9%) and nonwhite (64.4%). The stage was the predominant clinical disease (78.1%), followed by accelerated (19.2%) and blast crisis (2.7%). The overall survival rates in groups treated with imatinib mesylate and transplants accounted for 87.5% and 43.1% respectively. Survival rates free of disease progression for same groups were 63.2% and 28.9% respectively. **Conclusion:** It can be concluded that male patients with median age of 39 years, nonwhites and diagnosed in chronic phase are the predominant epidemiological profile of patients treated in a reference center of Salvador. Likewise, upon analyzing the curves of overall survival and progression-free disease, it is concluded that treatment with imatinib mesylate has better effective, decreasing the mortality compared to transplantation.

Keywords: Leukemia, Myelogenous, Chronic; Therapeutics; Transplantation.

REFERÊNCIAS

- Pallotta R, Lima DF, Cal F, Almeida M, Conchon M. Tratamento da Recidiva da Leucemia Mielóide Crônica Após Transplante de Medula Óssea Alogênico Utilizando Mesilato de Imatinibe: Relato de Três Casos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006;28(2):157-60.
- Esfahani MK, Morris EL, Dutcher JP, Wiernik PH. Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*. 2006;7:189-99.
- Bortolheiro TC, Chiattonne CS. Leucemia Mielóide Crônica: História Natural e Classificação. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):3-7.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
- Goldman J. Chronic Myeloid Leukemia. *ABC of Clinical Haematology*. 1997;314:657-60.
- Bauduer F, Dastugue N, Toiron Y, Gabert J. Atypical Ph-negative Chronic Myeloid Leukemia (CML) with an Acute Lymphoblastic Leukemia Onset and a Variant BCR-ABL Transcript (b3-a3 Junction). *Hematology and Cell Therapy*. 2000;42(2-3):155-7.
- Onozawa M, Fukuhara T, Takahata M, Yamamoto Y, Miyake T, Maekawa I. A Case of Myelodysplastic Syndrome Developed Blastic Crisis of Chronic Myelogenous Leukemia with Acquisition of Major BCR/ABL. *Annals of Hematology*. 2003;82:593-5.
- Horita M, Andreu Ej, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I, et al. Blockade of the Bcr-Abl Kinase Activity Induces Apoptosis of Chronic Myelogenous Leukemia Cells by Suppressing Signal Transducer and Activator of Transcription 5-dependent Expression of Bcl-xL. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(6):977-84.
- Silver Rt, Woolf Sh, Hehlmann R. An Evidence-Based Analysis of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-36.
- Goldman J. Management Decisions in Chronic Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology*. 2003;40(1):97-103.
- Tabak DG. Transplante de Medula Óssea na Leucemia Mielóide Crônica. *Medicina*. 2000;33:232-40.
- Aranha FJP. Leucemia Mielóide Crônica – Transplante de Medula Óssea. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):41-6.
- Gouveia ME. Análise do Padrão de Metilação em Genes Supressores de Tumor na Leucemia Mielóide Crônica. Dissertação Submetida à Universidade Federal Fluminense Visando a Obtenção do Grau de Mestre em Neuroimunologia. 2007.
- Pagnano KBB. Leucemia Mielóide Crônica – Causas de Falha no Tratamento com Mesilato de Imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):22-26.
- Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *The Ulster Medical Society*. 2007;76(1):8-17.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(3):164-72.
- Savani Bn, Rezvani K, Mielke S, Montero A, Kurlander R, Carter Cs, et al. Factors Associated with Early Molecular Remission after T Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood*. 2006;107(4):1688-95.
- Funke VM, Setubal Dc, Ruiz J, Azambuja AP, Lima DH, Kojo TK, et al. Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com Mesilato de Imatinibe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(1):27-31.
- Almeida PSR, Saddi VA. Monitoramento de Doença Residual Mínima Crônica por PCR em Tempo Real. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(4):382-6.

TRANSPLANTE HEPÁTICO, ADOLESCÊNCIA E TRANSIÇÃO PARA AMBULATÓRIO ADULTO

Liver transplantation, adolescence and transition to adults' clinic

Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez¹, Lídia Natália Dobrianskyj Weber², Mônica Beatriz Parolin³, Júlio Cezar Uilli Coelho⁴, Mariane Bagatin Bermudez⁵, Adriane Celli⁶

RESUMO

Objetivo: Fornecer informações ao hepatologista, referentes ao atendimento ao adolescente transplantado, no que diz respeito às questões da adolescência para evitar risco de rejeição, muito prevalente nesse grupo. As informações foram coletadas de artigos científicos publicados nas bases de dados SciELO, MEDLINE e PUBMED de 2004 a 2010, livros técnicos e publicações de consenso de organismos internacionais.

Síntese dos dados: Com o aumento do número de transplantes e melhora da sobrevida, muitas crianças transplantadas estão atingindo a fase turbulenta da adolescência e muitos adolescentes são submetidos ao transplante nessa fase. Na atualidade, poucos serviços de transplante têm padronizado um programa de transição, para assegurar ao paciente adolescente um seguimento de saúde adequado após sua transferência para uma clínica de adultos. Alguns autores confirmam que a atenção no período de transição possibilita uma revisão educacional para os pacientes adolescentes e também uma oportunidade conveniente para otimizar o bem-estar na vida adulta. Infelizmente, porém, as clínicas de adultos em geral estão sobrecarregadas de pacientes e as questões do desenvolvimento da adolescência não são prioritárias. O pediatra, que deveria ter um papel essencial na transferência de adolescentes para serviços de saúde de adultos, muitas vezes e de modo inconsciente, acaba atuando como um dificultador por não demonstrar confiança plena em seus colegas. **Conclusão:** Um ambulatório de transição oferece a oportunidade de abordar questões essenciais para a saúde integral do adolescente transplantado e seu desenvolvimento pleno com temas como: autonomia, identidade, auto-estima, qualidade de vida, sexualidade, alterações corporais, projetos de vida e desenvolvimento da escolaridade/profissionalização.

Descritores: Adolescência, Transplante Hepático, Adesão à Medicação.

Instituição

¹ Saúde da Criança e do Adolescente, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

² Departamento de Psicologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

³ Programa de Transplante Hepático, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

⁴ Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Transplante Hepático, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

⁵ Acadêmica de Medicina da Universidade da Região de Joinville – Univille, Joinville, PR

⁶ Disciplina de Gastro e Hepatopediatria, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

Correspondência:

Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez

Rua Desembargador Westphalen, 15 - Cj.1405, CEP 80010-110 - Curitiba/PR

Fone: (41) 3224-6476

E-mail: beatriz_bvb@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O transplante hepático é o tratamento de eleição para doenças avançadas do fígado e é o transplante de órgão sólido mais bem sucedido, com sobrevida de um ano de 83 a 91% e de cinco anos de 82 a 84%, dependendo da idade do receptor.¹ As principais indicações para transplante hepático em crianças e adolescentes são as doenças hepáticas colestáticas (48%), seguidas de insuficiência hepática fulminante (11%), doenças hepáticas metabólicas (13%), tumores hepáticos (4%) e outras doenças (9%).¹ Entre os objetivos dos centros de transplante hepático estão o manejo e a melhora na transferência dos adolescentes aos serviços dos adultos.²

A adolescência é uma etapa crucial e bem definida do processo de crescimento e desenvolvimento, cuja marca registrada é a transformação ligada aos aspectos físicos e psíquicos do ser humano, com intenso desenvolvimento cerebral até a terceira década de vida.³⁻⁵ Esse período é extremamente relevante para a construção do sujeito individual e social, devendo, porém ser considerados a vulnerabilidade e o risco do uso indevido de drogas,

DST, AIDS e gravidez não planejada, além de apresentar pico de incidência para doença mental.

Paralelamente às modificações corporais (crescimento físico, eclosão hormonal, maturação sexual, que se denomina puberdade), evoluem aquelas de ordem psicossocial,⁶ no que convencionaram chamar de síndrome da adolescência normal, que são: busca da identidade, tendência grupal, desenvolvimento do pensamento abstrato, vivência temporal singular, variações do humor, evolução da sexualidade, separação progressiva dos pais, crises religiosas, atitude social reivindicatória e manifestações contraditórias de conduta. A necessidade de manter um compromisso com um acompanhamento médico contínuo é um fator adicional para o estresse próprio dessa fase da vida.⁷

ADOLESCÊNCIA E TRANSPLANTE

Em 2008, representantes de vários grupos de transplante hepático reuniram-se para discutir sobre a transição de seus pacientes adolescentes para o ambulatório de adultos, a fim de garantir a continuidade do sucesso em longo prazo, apesar da dependência da medicação imunossupressora. Houve concordância sobre a necessidade de treinamento e estudos na área da adolescência de pesquisas sobre as melhores práticas e análise da evolução, bem como sobre a utilização dos recursos da comunidade.⁸

A adolescência é um período turbulento para todos, e, particularmente, para esses pacientes. Adolescentes com doenças crônicas apresentam mais problemas de ajustamento que seus pares sem doenças e tendem a sofrer mais transtornos de comportamento, depressão e ansiedade.⁹ Para diminuir o impacto que uma doença crônica presente no período da infância causa no curso da vida, eles devem ser estimulados a ter autonomia e manter contato social com seus pares, mesmo necessitando de cuidados da família e dos profissionais de saúde.⁹

Adolescentes com transplante de órgão sólido e idade entre 18 e 24 anos apresentam o dobro da taxa de mortalidade com relação àqueles entre 12 e 17 anos e quatro vezes maior aos de 10 a 14 anos. O uso de drogas também aumenta e a taxa de suicídio é três vezes maior que a de adolescentes entre 12 e 17 anos.⁵ Adultos jovens e adolescentes transplantados renais têm as taxas mais altas de rejeição aguda, morte por perda do enxerto e rejeição crônica, levando à perda do enxerto.⁸ Mais do que um terço dos adolescentes não aderem ao tratamento.⁸ A tendência normal ao questionamento e desafio à autoridade pode predispor esses pacientes a aceitar com desdém as orientações médicas e o tratamento. Além disso, devem ser considerados os efeitos cosméticos adversos da terapia imunossupressora e a preocupação com a imagem corporal, a impulsividade e o comportamento de risco.⁸ Segundo Bell, imagens estruturais e funcionais do cérebro mostram que alterações significativas na maturação ainda ocorrem aos 20 anos e essas regiões que demoram a amadurecer estão associadas às funções executivas cerebrais, tais como previsão, planejamento, avaliação dos riscos e capacidade para dissociar a tomada de decisão da emoção forte.

Embora em alguns trabalhos, adolescentes com doenças crônicas pareçam apresentar maior risco, Dommergues¹⁰ em seu estudo com 116 pacientes (abril/05 a julho/06 e idade 21+/-4 anos) observou que o comportamento de risco não apresentou diferença em relação a seus pares normais referente ao uso de tabaco (11%) e

maconha (11%), mas encontrou taxas significativamente menores nesses pacientes quanto ao uso de álcool (43% nunca usaram e 50% bebem eventualmente em ocasiões especiais).

ADERÊNCIA NA ADOLESCÊNCIA

A sobrevida após um ano de transplante de órgão sólido é melhor em receptores adolescentes (idade 11-19 anos) do que nos mais jovens. No entanto, muitos estudos indicam piora nos seguimentos em longo prazo (mais de cinco anos pós-transplante) no grupo adolescente do que em crianças de menor idade, fato explicado pela não aderência.¹¹ O adolescente vai desenvolvendo a separação de sua identidade da dos pais, e essa necessidade de independência combinada com a dificuldade de entender conceitos abstratos e a noção de invulnerabilidade pode resultar em pensamentos ilógicos que poderão determinar um comportamento de risco.⁷

Todos os receptores de transplante, inclusive os adolescentes, utilizam imunossupressores por toda vida, porém a prevalência geral de não aderência é 32% para transplante renal e 30,8% para o de fígado. Ao fazer a divisão por idade, ela é de 38%¹² a 64%¹¹ em adolescentes, 17% em crianças e 15-25% em adultos.^{13,11} Para Hsu⁷ é de 7-70%, com níveis mais altos na adolescência.

A qualidade da comunicação entre médicos e adolescentes pode comprometer o entendimento de sua condição de saúde, a satisfação com o tratamento, a colaboração e o compromisso com os cuidados de saúde.⁵

Pela OMS, há cinco categorias de fatores de risco para a não aderência ao tratamento, conforme Figura 1.

A aderência da população pediátrica e de adolescentes pode aumentar em 56% quando estratégias educativas são tentadas continuamente. Entre elas: a) explicação do nome e objetivo de cada medicamento, dose e horário, seus efeitos colaterais; b) informar sobre sinais de rejeição ou infecção, com envolvimento do adolescente como um parceiro; c) conhecer experiências prévias da doença do paciente, seu entendimento e suas crenças; d) tentar não ser autoritário ao prover a orientação a ser seguida não só verbalmente, mas também por escrito, e fornecer panfletos, vídeos ou livretos.¹¹ O paciente deve ser inquirido para conferir se houve boa compreensão.¹¹ Como a aderência decresce ao longo do tempo, é importante repetir sistematicamente as orientações. Entre as estratégias comportamentais, deve existir um momento para que os adolescentes possam ser ouvidos a cada consulta sobre suas necessidades, sentimentos ou dificuldades com a medicação. Para facilitar seu uso correto, a medicação pode ser simplificada em número de doses, no sabor ou tamanho. Lembretes no calendário ou agenda, folhetos, alarme de relógio ou telefone celular, ou ainda a associação com alguma atividade também melhoram a aderência.¹¹ É importante que os pais mantenham um diálogo sincero e honesto com a equipe médica e que haja supervisão contínua sobre o adolescente, até que ele desenvolva sua responsabilidade e autonomia, sempre respeitando sua individualidade. Do mesmo modo, a equipe de saúde deve manter respeito e confiança, valorizando o paciente integralmente como pessoa, facilitando o acesso e a comunicação aberta, quer seja pessoalmente, por telefone ou por e-mail, para que ocorra fortalecimento do vínculo com os profissionais de saúde.¹¹ Caso exista conflito pessoal ou familiar, deve-se prover terapia familiar, tratamento psicológico individual ou em grupo e encaminhamento psiquiátrico no caso de

Figura 1: Fatores de risco à aderência dos adolescentes transplantados de fígado

Fatores socioeconômicos	Fatores relacionados ao paciente	Fatores relacionados à doença	Fatores relacionados ao serviço de saúde
<ul style="list-style-type: none"> - Cultura e raça - Baixa condição econômica - Custo da medicação - Instabilidade familiar - Família desequilibrada - Pouca coesão familiar - Falta de supervisão parental - Comunicação insuficiente entre pais e filhos - Ansiedade e superproteção do paciente pelos pais - Família monoparental - Isolamento social - Não pertencer a um grupo/ isolamento social 	<ul style="list-style-type: none"> - Pouco entendimento da doença - Baixa autoestima - Imagem corporal ruim - Esquecimento - Estilo de vida agitado - Esquema de vida muito ocupado - Deficiência mental - Não aderência prévia - Depressão ou distresse psicológico - Estresse pós-traumático - Raiva - Evasão escolar - Comportamento de risco - História de abuso na infância - Mecanismo de enfrentamento pobre - Negação - Problemas de ajustamento social - Poucas habilidades sociais - Luta pela autonomia 	<ul style="list-style-type: none"> - Duração da doença - Percepção da vulnerabilidade: assintomático e boa saúde - Muito tempo pós-transplante - Doador de órgão vivo - Abuso de droga <p>Fatores relacionados ao tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos cosméticos - Número total de medicamentos - Número de doses diárias - Cronicidade e complexidade do esquema terapêutico - Gosto da medicação - Tamanho dos comprimidos - Custo da medicação 	<ul style="list-style-type: none"> - Pouca comunicação entre o médico responsável, paciente e família - Estilo de comunicação autoritário da equipe - Habilidade didática pobre da equipe - Pouco conhecimento da não aderência à medicação - Interferência da evolução na escola ou trabalho - Raiva ou perda de esperança da família na equipe de saúde - Perda da continuidade do acompanhamento - Provedor de saúde único - Intervalo longo entre as consultas - Perda de acompanhamento - Problema de acesso aos cuidados

Fonte: Adaptado de Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 381-390.

transtorno mental ou comportamental.¹¹

A não aderência é um processo dinâmico: um paciente pode apresentar-se não aderente em um momento e aderente em outro, pois não há um método que meça continuamente o nível das drogas imunossupressoras.¹⁴ Parece que os jovens usam a medicação mais adequadamente quando acreditam que seu provedor de saúde realmente se interessa por eles e explica as razões para seu uso correto, assim como quando permite sua participação nas decisões, proporcionando alterações que se ajustem ao seu estilo de vida, com esquemas úteis e práticos.¹⁴

CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Quando crianças com déficit pênodo-estatural são transplantadas precocemente, a recuperação da estatura potencial é frequente, enquanto que o transplante tardio dificulta atingir esse potencial.¹⁵ Essa rapidez de modulação provavelmente é devida ao fator 1 de crescimento insulina-like e sugere que essa substância seja um indicador precoce de recuperação da função hepática.¹⁶ Os meninos crescem mais do que as meninas, não havendo correlação com a imunossupressão e com o tipo do transplante. O crescimento estatural insuficiente (na faixa de -1 a 1,5 no escore z) prévio ao transplante pode resultar em impacto negativo no crescimento potencial e no desenvolvimento cognitivo pós-transplante. Isso ocorre devido às alterações metabólicas da desnutrição grave (má absorção

de gorduras, metabolismo de nitrogênio anormal e aumento do gasto energético), bem como pela resistência ao hormônio do crescimento (GH).¹⁷ Esse hormônio pode até estar elevado nessas crianças e ocorre quando há falha na produção do fator de crescimento insulina-like (IGFI) produzido no fígado e da proteína 3 que se liga ao IGFI.¹⁷ Embora haja uma recuperação evidente em muitas crianças após o transplante, muitas não superam esse déficit.¹⁷ A exposição ao corticóide é outro fator que interfere no crescimento e a maioria dos protocolos diminui ou suspende essa droga entre seis e 18 meses pós-transplante. A administração de GH recombinante melhora a velocidade de crescimento em dois a três anos de uso sem aumento da idade óssea, porém, pode contribuir para o risco de rejeição tardia do enxerto.¹⁷

Foram avaliados 432 pacientes por 24 anos pós-transplante hepático com função hepática normal e foi evidenciado que o ritmo de crescimento é acelerado, com recuperação de peso e altura ao final do primeiro ano, principalmente em crianças menores de dois anos.¹⁷ No entanto, nem sempre há recuperação total, sendo as principais variáveis: diabetes, corticóide, doença hepática primária, família monoparental e transplante feito antes de 2001.¹⁷

A função cognitiva é normal na maioria das crianças transplantadas, mas algumas apresentam distúrbio de aprendizagem (17,7-26% versus 8% na população normal). Quando isso ocorre, suas causas devem ser exploradas; entre elas, o déficit auditivo, que

pode ocorrer em 5% das crianças transplantadas.¹⁷ Pacientes com distúrbio de aprendizagem necessitam de suporte educacional individualizado.¹⁷ Pais de crianças transplantadas de fígado relatam mais estresse e tendem a avaliar seus filhos com desempenho mais baixo do que o relatado por elas próprias.¹⁷

Importante lembrar que devem ser aplicadas todas as vacinas possíveis antes do transplante, pois após o procedimento, devido à imunossupressão, estarão contra-indicadas as vacinas de vírus vivo.¹⁸

SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

A melhora da sobrevida dos receptores de órgão sólido fez aumentar a atenção para a qualidade de vida desse grupo, que inclui preocupações com o crescimento, envolvimento amoroso e desejo de controlar a fertilidade.¹⁹

A complexidade dos cuidados com adolescentes receptoras de órgãos sólidos exige muito empenho dos profissionais de saúde.¹⁹ A puberdade é comumente atrasada em um a dois anos com menarca variando entre 13 e 19 anos, quando o transplante hepático ocorreu em torno dos 10 anos.¹ Esse atraso poderá ocorrer em meninas receptoras de rim ou fígado no período pré-puberal e pode criar dificuldades na discussão dessas questões com a equipe de saúde.¹⁹

Um motivo de preocupação nos meninos é a ginecomastia, que pode ser causada por drogas como digoxina, isoniazida, espirolactona e inclusive a maconha; eles devem ser tranquilizados quanto a esse comum efeito colateral e informados quanto ao fato de que irá desaparecer. É importante salientar que não se trata de mudança de sexo e que eles não devem comprimir o tecido mamário, a fim de não estimular seu crescimento.¹⁴

Meninos e meninas podem ter faltado às aulas de educação sexual na escola e a disponibilidade de material educativo (folders, panfletos, revistas, vídeos, etc.) sobre adolescência pode facilitar discussão sobre essas questões nas consultas.¹⁴ Deve-se focar imagem corporal positiva, assertividade, informações sobre anatomia, funcionamento sexual, espectro de possibilidades sexuais, papéis sexuais, habilidades sociais, contracepção e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.¹⁴ Crenças, conhecimento e comportamento responsável são influenciados pela cultura, classe social, habilidade cognitiva, sexo, orientação sexual e estado geral de saúde.¹⁴

A maioria dos estudos sugere que transtornos menstruais prévios ao transplante e relacionados à disfunção hepática terminam em média sete meses após o transplante.¹⁹ O tratamento do sangramento uterino disfuncional é feito com contraceptivo hormonal. Essas drogas, assim como suplementos nutricionais e fitoterápicos prescritos pelas próprias adolescentes podem interagir com o regime imunossupressor usado.¹⁹ Deve-se orientar a evitar o uso de tais substâncias sem antes consultar seu médico.

O envolvimento amoroso de adolescentes receptoras de órgão sólido é limitado pelo isolamento social por elas vivenciado em relação a seus pares normais.¹⁹ A cicatriz cirúrgica na infância pode comprometer a imagem corporal, com risco de isolamento devido ao medo de rejeição de potenciais parceiros sexuais.²⁰ Em adultos transplantados é alta a incidência de disfunção sexual. No entanto, não parece existir maior incidência dessa disfunção detectada em entrevistas com adolescentes sexualmente ativos submetidos a transplante, quando comparados à população em geral.¹⁹

Nem a medicação imunossupressora nem o transplante diminuem

a fertilidade e já se descreveu a concepção três semanas após o transplante; porém, a recomendação é que esta ocorra pelo menos seis a doze meses após.¹⁹ Semelhante a seus pares saudáveis, as adolescentes têm dificuldades de conversar com profissionais de saúde sobre a necessidade de contracepção. Isso provavelmente ocorre porque muitos pais insistem em acompanhá-las em todos os momentos de sua consulta e também porque os médicos subestimam sua vida sexual ativa e sua necessidade de contracepção, possibilitando a gravidez não planejada.¹⁹ Mulheres sexualmente ativas podem escolher contraceptivos combinados de estrogênio e progesterona, só progesterona, métodos de barreira como preservativo, diafragma, DIU, capuz cervical e contracepção de emergência, se ocorreu episódio de sexo não protegido, além de sua esterilização cirúrgica ou do parceiro na idade adulta.¹⁹ A contracepção hormonal de baixa dosagem (20-35µg de estrógeno) não deve ser prescrita para pacientes com história de tromboembolismo, hipertensão, choque ou doença coronariana, câncer sensível a estrogênio, adenoma hepatocelular e doença hepática ativa.¹⁹ O método de barreira mais comumente associado é o preservativo masculino, prevenindo gravidez e infecções.¹⁹

As interações dos imunossupressores com contraceptivos hormonais estão na Figura 2.¹⁹ Autores já mostraram vantagens e desvantagens sobre contraceptivos nessa mesma pesquisa.¹⁹

Um ano após o transplante, 97% das mulheres restabeleceram seu metabolismo estrogênico.²¹ O aumento da sobrevida pós-transplante hepático contribuiu para aumento no número de gestações com risco de gravidez ectópica, hipertensão arterial, eclâmpsia, infecção, prematuridade, retardo de crescimento intrauterino e malformações, sem associação com o tipo de terapia imunossupressora, que não pode ser descontinuada na gravidez.²¹

Dentre 143 partos hospitalares com predomínio de cesárea, foi observada mortalidade materna semelhante entre casos e controles, porém pacientes transplantadas apresentaram taxas mais elevadas de mortalidade fetal e complicações fetais, com mais internações pré-parto e por causa materna.²² Hipertensão na gravidez e hemorragia pós-parto foram mais frequentes entre pacientes transplantadas, e seus filhos tiveram maiores taxas de prematuridade, distresse respiratório e restrição de crescimento, mas não anomalias congênitas.²²

Infecção é uma complicação e uma causa significativa de mortalidade e morbidade no receptor de transplante de órgão sólido e por isso é importante conseguir uma história sigilosa, e, se houver atividade sexual, o adolescente deve ser referenciado à profissional que cuida de saúde sexual e reprodutiva, mesmo que confidencialmente.¹⁹ Deve ser solicitado *screening* a cada seis meses para blenorragia e clamídia, as duas bactérias mais comuns em adolescentes ou se houver leucorreia, disúria ou outros sintomas genitourinários.¹⁹ Disúria pode ser o único sintoma de infecção por clamídia.²² Na presença de sintomas, deve ser iniciado tratamento empírico para DST, para evitar doença inflamatória pélvica, que pode ser complicada com abscesso tubo-ovariano, presente às vezes em mulheres imunossuprimidas com sintomas leves devido a bactérias incomuns nessa localização como *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus*.¹⁹ Também infecções virais podem ocorrer em adolescentes, incluindo hepatite B, herpes simples e HPV, sendo a vacinação contra hepatite B e HPV da maior importância.¹⁹ O exame de Papanicolau deve ser feito anualmente em adolescentes sexualmente ativas.¹⁹

Figura 2 - Efeitos colaterais dos imunossupressores e interações com contraceptivos orais (COC)

Tipo da medicação	Interações medicamentosas	Efeitos Colaterais	Considerações contraceptivas
Corticóides (Prednisona)	COC podem aumentar níveis plasmáticos: monitore aumento dos efeitos colaterais dos corticóides	Hipertensão Arterial Diabete Ganho de peso Osteoporose Toxicidade hepática Cefaléia	- Hipertensão é contra-indicação do uso dos contraceptivos orais combinados (COCs). - Pílulas de baixa dosagem têm impacto mínimo do metabolismo da glicose. - Monitore peso e densidade óssea se acetato de depometilprogesterona for usado. - Disfunção hepática interfere no metabolismo do estrogênio.
Azatioprina Micofenolato		Diarréia Vômito	- Distúrbios gastrointestinais graves podem diminuir absorção de COCs.
Ciclosporina Tacrolimus	COCs podem aumentar níveis, monitore níveis séricos	Hipertensão Arterial Hipercalemia Hiperlipidemia Diabete Cefaléia	- Hipertensão severa é contra-indicação do uso dos COCs. - COCs têm mínimo efeito nos lipídios. - Drospirenona (Progestágeno com atividade espirolactona-like) é contra-indicado com hipercalemia. - Pílulas de baixa dosagem têm impacto mínimo do metabolismo da glicose. -Monitore cefaléia com freqüência.
Sirolimus	COCs podem aumentar níveis, monitore níveis séricos.	Hiperlipidemia	- COCs têm mínimo efeito nos lipídios.

Fonte: Sucato GS, Murray PJ. Gynecologic health care for adolescent solid organ transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun;9(3):350

SAÚDE MENTAL

A prevalência de depressão entre adolescentes da comunidade é de 5 a 14%, aumentando até a vida adulta, e mais de 60% dos adolescentes deprimidos apresentam transtorno de ansiedade, mostrando alta incidência de problemas emocionais entre adolescentes submetidos a transplante de órgão sólido.¹⁴ Entre os fatores pré-transplante correlacionados com transtornos psiquiátricos após o procedimento estão: história psiquiátrica pregressa, sexo feminino e baixo suporte familiar¹⁴. Ansiedade ou depressão podem interferir na adesão ao tratamento e esses pacientes devem ser prontamente encaminhados à avaliação psiquiátrica.¹⁴

O aparecimento de transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia nervosa, entre outros) é mais comum na adolescência com comorbidade com outros transtornos psiquiátricos e, por serem difíceis de tratar, têm alta morbidade e mortalidade. Os fatores de risco são: gênero feminino, problemas alimentares anteriores,

desnutrição na infância e peso materno. Os fatores de proteção para esses transtornos são alta auto-estima aos 10 anos e bem-estar materno.¹⁴ Apesar de não estar clara a causa de transtorno alimentar pós-transplante, a experiência clínica defende discutir imagem corporal, seguindo o ato de pesar e reforçar uma dieta saudável.¹⁴

Psicoterapia cognitivo-comportamental, intervenções terapêuticas de suporte, terapia de grupo e terapia familiar podem auxiliar o adolescente a identificar e expressar seus sentimentos, aceitar sua condição de saúde, bem como seu tratamento.¹⁴ Dentre os medicamentos mais usados estão os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, sendo a fluoxetina a mais indicada para depressão. O citalopram e o escitalopram tendem a ter interações menores e menos efeitos colaterais.¹⁴

Muitos programas de transplante hepático instituem tolerância zero para uso de qualquer droga lícita ou ilícita, pois além dos seus malefícios, há o risco de esquecer de tomar a medicação prescrita.¹⁴

Os adolescentes transplantados devem ser aconselhados a não

fumar, pois tabagistas têm mortalidade maior pós-transplante, decorrente de doença cardiovascular e sepse.²³ Um terço dos receptores de fígado parou de fumar após o transplante e 12% de todos os transplantados são tabagistas ativos. Foi constatado que após 10 anos do transplante houve 12,7% de doenças malignas (incluindo pele) nos tabagistas contra 2,1% nos não tabagistas.²⁴

O abuso de álcool e drogas ilícitas após o transplante pode levar a não aderência ao tratamento imunossupressor, de acordo com uma meta-análise e os fatores de risco para recaída são: suporte social deficiente, história de álcool na família e período de abstinência menor do que seis meses.²⁵

QUALIDADE DE VIDA

O conceito de qualidade de vida é multidimensional: bem estar físico, mental e social.²⁶ Os fatores fisiológicos são os indicadores clínicos de saúde, nível de energia e status funcional, que incluem tolerância à dor e percepção individual.²⁶ Os fatores psicológicos englobam nível emocional, auto-estima, imagem corporal e aspectos cognitivos.²⁶ Os fatores sociais incluem saúde social (habilidade para desempenhar seu papel social por si só) e suporte social, que modera a percepção de eventos estressantes.²⁶

Numa avaliação sobre qualidade de vida em 123 pacientes antes e após transplante hepático, constatou-se que era considerada boa pela maioria (79%), muito boa (14%) e má (5%).²⁷

Adolescentes que receberam transplante hepático têm qualidade de vida relacionada à saúde similar a adolescentes normais em avaliação pessoal. No entanto, os pais desses pacientes consideram-na diminuída e todos os estudos nesse sentido evidenciam a presença de distresse emocional parental e atividades familiares disruptivas.¹⁷ Em crianças menores de cinco anos foi observado que houve melhora da qualidade de vida quando esse escore foi comparado entre a fase pré-transplante e cinco anos depois.²⁸

Um estudo finlandês realizado com 353 transplantados de fígado com idade variando de menos de 20 até mais de 50 anos constatou que a qualidade de vida é melhor em transplantados que trabalham na vida adulta do que naqueles que vivem dos benefícios do governo.²⁹

Ao observarem 38 pacientes com idade variando de 28 meses a 16 anos, Fredericks e cols.³⁰ concluíram que, para melhorar a qualidade de vida, é muito importante identificar e fazer intervenções clínicas em transplantados que apresentam baixo desempenho físico, maior limitação da atividade social e escolar relacionada a problemas emocionais e comportamentais, bem como naqueles com pais com estresse e com baixa coesão familiar.³¹

Um estudo anterior observou 300 adolescentes transplantados de órgão sólido quanto às suas experiências e seus sentimentos e concluíram que existe percepção de dominação pelos esquemas terapêuticos, auto-estima diminuída, ressentimento de sentir emoções de modo diferente, reação negativa de seus pares, perda do sentimento de pertencer, ansiedade de ser rejeitado, duração do transplante e incerteza sobre sua expectativa de vida.³² Alguns tinham ideias suicidas, outros estavam agradecidos pelo transplante ter dado nova chance de vida e outros ainda desejavam mais independência e se sentiam superprotegidos pelos pais, sendo que o desejo de definir uma meta acadêmica e profissional de longo prazo foi prevalente.³²

Um estudo com 395 crianças e adolescentes transplantados hepáticos entre 1981 e 2002 constatou que esses pacientes têm menor qualidade de vida quando comparados a crianças saudáveis e qualidade de vida igual ou maior quando comparados a grupos de crianças e adolescentes com outras doenças crônicas como artrite reumatóide juvenil, asma e epilepsia.²⁶

TRANSIÇÃO PARA AMBULATÓRIO DE ADULTOS

Em adolescentes de 15 a 19 anos submetidos a transplante, foi constatado aumento da mortalidade em mais de três vezes quando comparados a seus pares de 10 a 14 anos.^{5,8} Por esse motivo, o objetivo da transição desses pacientes para o ambulatório de adultos é maximizar a longevidade com a melhor qualidade de vida possível e com o mínimo de complicações. A teoria da autodeterminação tem correlação maior com os objetivos de saúde e inclui três necessidades psicológicas: autonomia, competência e relações parentais.⁵

A transição para o ambulatório de adultos deve ser efetuada após terem sido atingidas algumas metas enumeradas na Figura 3.

Figura 3 - Marcos da transição de adolescentes para o ambulatório de adultos

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Entendimento e capacidade de descrever a causa da insuficiência hepática e a necessidade de transplante 2. Capacidade de saber informar sobre sua medicação 3. Consciência das implicações a longo e curto prazo da condição de transplantado em sua vida como um todo (prevenção de infecções, aspirações escolares, acadêmicas e vocacionais) 4. Compreensão dos efeitos de sua doença na saúde sexual e reprodutiva, incluindo: <ul style="list-style-type: none"> - efeito da gestação no seu bem-estar - efeito da medicação contraceptiva - qualquer efeito teratogênico da sua medicação - papel do aconselhamento genético e risco genético da sua doença recorrer na prole se pertinente para sua condição | <ol style="list-style-type: none"> 5. Demonstração do senso de responsabilidade na sua própria condição de saúde: <ul style="list-style-type: none"> - conhecer todos os nomes, as indicações e dosagens de sua medicação - conseguir solicitar renovação de suas receitas - preparar sua própria medicação - saber comunicar-se com seu provedor de saúde se necessário, mesmo em uma situação de emergência, incluindo saber o número do telefone - habilidade de fazer, conservar o calendário e seguir com seus cuidados 6. Capacidade de prover seus principais cuidados independentemente 7. Prontidão expressa de migrar para o ambulatório dos adultos |
|--|---|

Fonte: Bell LE, Bartosh SM, Davis CL, Dobbels F, Al-Uzri A, Lotstein D, Reiss J, Dharnidharka VR on behalf of the conference attendees. Adolescent Transition to Adult Care in Solid Organ Transplantation: a consensus conference report. Am J Transplant 2008

Para que ocorra uma transição tranquila, os pais devem estar preparados e o paciente em boas condições de saúde.⁵ A equipe pediátrica precisa ser encorajada para efetuar a transferência³³ e a equipe de transplante de adultos precisa estar sensibilizada no sentido de efetuar as adequações ao atendimento conforme as necessidades do adolescente.

A transição poderia ser feita de várias formas, tais como: intercalando consultas nos dois ambulatórios, com o pediatra apresentando seu paciente à equipe de adultos, com um médico hebiatra nas consultas dos adolescentes nos dois ambulatórios ou um ambulatório de transição à parte do atendimento do transplante. Nossa experiência, ainda incipiente, é a presença do hebiatra nas consultas dos dois ambulatórios, permitindo ao paciente participação ativa na discussão de questões da adolescência e dos cuidados de saúde integral. Esse modelo permite uma consulta mais completa, sem que o paciente adolescente ou adulto jovem tenha necessidade de faltar a seus compromissos escolares, trabalho ou lazer.

O Departamento de Saúde do Reino Unido elaborou em 2008 um protocolo de transição ('Transition: moving on well' - from pediatric to adult health care) que facilitou o atendimento de adolescentes que necessitam de acompanhamento por doença crônica ou necessidade especial.³⁴ Os indivíduos que sobrevivem por um longo período com expectativa sobre a natureza terminal da doença anterior ao transplante ficam despreparados para o processo de transição da infância para a adolescência e para a idade adulta.³⁵

O pediatra, que deveria ter o papel essencial na transferência de adolescentes para serviços de saúde de adultos, muitas vezes e de modo inconsciente, acaba atuando como fator dificultador, por não demonstrar confiança plena em seus colegas.³³

Infelizmente, as clínicas de adultos estão sobrecarregadas de pacientes e as questões de desenvolvimento da adolescência não são prioritárias; adolescentes com doenças crônicas podem não receber todos os cuidados de que necessitam.³²

Apesar de geralmente existir uma atitude positiva em relação à transferência para o ambulatório de adultos, alguns adolescentes observaram que os profissionais de saúde do ambulatório de transição precisam melhorar o encaminhamento, principalmente no que diz respeito a informações sobre o novo local e nova equipe.³⁶

Um estudo realizado na Suíça com 209 especialistas que atendem adultos demonstrou que 54% dos médicos não dedicavam tempo algum da consulta com a presença apenas do adolescente.³⁶ Como a consulta transcorria integralmente com os pais, havia dificuldades na abordagem adequada de temas como sexualidade, uso e abuso tanto de álcool e tabaco como de drogas ilícitas, nutrição, questões familiares e emocionais.³⁶ Além disso, 46% dos especialistas que atendem adultos não tiveram contato prévio com o especialista pediátrico e 58,8% não trabalhavam com o protocolo.³⁶ No Reino Unido foi observada redução de 94% para 57% no seguimento em transplante renal após dois anos de transição.³⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conversar com adolescentes não é uma tarefa difícil nem toma muito tempo. O anagrama HEADS pode ser usado para lembrar o médico o que deve ser discutido: Home, Education, Activities (affect, adherence), Drugs (depression, diet) and Sex (safety, suicidality).¹⁴ As perguntas devem ser feitas de modo que não

lembrem um julgamento.¹⁴

Alguns adolescentes julgam-se imortais e invulneráveis, porém nos primeiros anos da adolescência há um momento em que pensam na morte e em sua longevidade.¹⁴

Adolescência é um momento de grande desenvolvimento emocional e os adolescentes devem ter seus sentimentos respeitados, apesar de muitas vezes interpretarem erroneamente expressões faciais e a linguagem corporal dos adultos, mesmo dos profissionais de saúde do transplante.¹⁴

O desenvolvimento da identidade que ocorre na fase intermediária da adolescência poderá atrasar em pacientes transplantados, devido ao aumento da dependência aos adultos e da superproteção.¹⁴ Aqueles que se sentem bem consigo têm mais autoconfiança para formação de sua identidade, usam melhor suas habilidades e têm sensação de que são mais capazes.¹⁴ Crianças ou adolescentes com problemas psicológicos passam por mais internações hospitalares no pós-transplante hepático.¹⁴

Os pais podem sentir-se tentados a passar precocemente a responsabilidade da medicação ao filho transplantado.¹⁴ No entanto, isso deve ser feito de forma gradual, com a equipe de saúde acompanhando o processo, estipulando etapas na autonomia e encorajando-os a caprichar mais quando surgirem possíveis erros.¹⁴ Um ambulatório de transição pode facilitar uma cooperação mais estreita entre especialistas em Medicina Pediátrica e adulta, pois tais mudanças exigem que os pacientes adquiram melhor entendimento dos serviços de saúde após a transferência.³⁸

O adolescente é capaz de consentir no transplante, entender sua doença, os aspectos positivos ou negativos do tratamento e os problemas de aderência da medicação, entre outros.¹⁴ O jovem geralmente não gosta que seus amigos saudáveis saibam que ele está se submetendo a transplante, mas deve ser lembrado que haverá ausência das atividades escolares e seus colegas poderão imaginar que está tratando dependência de drogas ou transtorno alimentar.¹⁴ O suporte melhor é dado por outros adolescentes que possa encontrar no hospital ou por grupos e associações de doenças. O período de espera para o transplante deve ser o momento de explicar sobre UTI, catéteres, dor pós-operatória e também conhecer adolescentes já transplantados.

Na ausência de complicações, os adolescentes recuperam-se mais rapidamente do que adultos e mais lentamente do que crianças pequenas.¹⁴ Nessa fase, eles são mais dependentes de seus familiares e apresentam intenso vínculo com seus pais, ao contrário dos adolescentes saudáveis. Muitos deles têm famílias não tradicionais, onde as decisões são tomadas por avós, irmãos ou parceiro de um de seus pais.¹⁴ Por vezes, são superprotegidos e a equipe de saúde deve ser capaz de negociar gradualmente maior responsabilidade e autonomia.¹⁴ A adolescência é um período em que existe muita discordância entre pais e filhos, e a doação de um órgão por um dos genitores pode aumentar esse entrave, particularmente se os pais esperam gratidão. Também é muito difícil para os pais, especialmente para a mãe, quando ela não pode ser doadora.¹⁴

Um fator determinante para uma maior colaboração no acompanhamento do transplante é o suporte proporcionado por seus pares, que poderão ser constituídos por adolescentes da escola, da vizinhança, da igreja ou grupo de apoio do transplante ou da doença de base.¹⁴

Além da família, outro sistema de apoio muito importante

é a escola, tanto antes como depois dos procedimentos.¹⁴ A mudança para um local próximo ao centro transplantador, associada à baixa energia no pré-transplante pode comprometer o desempenho escolar. No entanto, no pós-transplante eles ficam ansiosos por retornar à escola.¹⁴ Comorbidades, faltas à escola e transtorno de aprendizagem são complicadores do desempenho escolar.¹⁴

Um ambulatório de transição pode facilitar uma cooperação mais estreita entre pediatras e clínicos a fim de garantir aos pacientes melhor entendimento dos serviços de saúde após a transferência³⁸ e uma oportunidade de receber orientações sobre seus cuidados de saúde, para que se torne um adulto capaz de atitudes assertivas.³⁹ As clínicas que atendem adultos estão sobrecarregadas e as

questões de desenvolvimento da adolescência infelizmente não são consideradas.⁴⁰

Há muitos motivos para se comemorar o sucesso do transplante hepático: transplante de órgão sólido de melhor e maior longevidade, adaptação à vida em melhor condição de saúde e integração à sociedade, boa aceitação da imunossupressão com menos efeitos colaterais e melhor entendimento de sua ação e toxicidade. A tolerância ao enxerto existe mais como conceito do que como realidade.⁴¹ Porém, há ainda muitos degraus a se galgar na abordagem multidisciplinar do adolescente transplantado hepático e um ambulatório de transição para facilitar sua passagem para o “mundo dos adultos” é uma necessidade urgente.

ABSTRACT

Purpose: Provide information to hepatologists on the care of adolescent transplant recipients and how they can collaborate by adhering to immunosuppressive treatment to avoid risk of rejection as well as focusing other important issues of adolescence. **Data source:** Information was collected from scientific articles published on SciELO, MEDLINE, and PubMed databases from 2004 to 2010, books and papers from articles of consensus of international agencies. **Data synthesis:** As a result of the increasing amount of transplants as well as the survival improvement, many transplanted children are attaining the turbulent adolescence period. Few transplant services have standardized a transition program to assure an adequate health's follow-up for adolescent patients after their transfer to an adult clinic. Some authors state that attention during such transitional period provides a review of education for adolescent patients as well as an opportunity to optimize the well-being in adulthood. Unfortunately, general clinics for adults are overwhelmed of patients, and the adolescent's development issues are not priorities. The pediatrician, who should be essential in transferring adolescents to adult health services, often unconsciously act as a complicating factor, since they do not show fully confident on his colleagues. **Conclusion:** The outpatient transition can provide opportunity to address essential issues for the overall well-being and health to adolescent liver transplant patients as well as focusing important points for their full development, including their autonomy, identity, self-esteem, quality of life, sexuality, body changes, life projects and educational / professional development.

Keywords: Adolescence, Liver Transplantation, Medication Adherence.

REFERÊNCIAS:

- Kamath BM, Olthoff KM. Liver Transplantation in Children: Update 2010. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:401-14.
- Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil.* 1998;44(2):127-34.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol.* 2000;54:241-57.
- Herculano-Houzel S. O cérebro em transformação. Editora Objetiva 2005.
- Bell L, Sawyer SM. Transition of care to adult services for pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:593-610.
- Knobel M, Aberastury A. La adolescência normal. Argentina, editorial Paidós, 1970.
- Hsu, DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplantation.* 2005;9:416-21.
- Bell LE, Bartosh SM, Davis CL, Dobbels F, Al-Uzri A, Lotstein D et al. Adolescent Transition to Adult Care in Solid Organ Transplantation: a consensus conference report. *Am J Transplant.* 2008;8:2230-42.
- Stam H, Hartmann EE, Deurloo JA, Groothoff J, Gootenhuis MA. Young Adult Patients with a History of Pediatric Disease: Impact on Course of Life and Transition into Adulthood. *Journal of Adolescent Health.* 2006;39:4-13.
- Dommergues JP, Letierce A, Descott C, Debray D. Suivi medical, vie quotidienne et vecú de jeunes adultes après transplantation hépatique (TH) dans l'enfance. *Archives de Pédiatrie.* 2008;15(5):855-6.
- Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatric Transplantation.* 2005;9:381-90.
- Berquist RK, Berquist WE, Esquivé CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Adolescent non-adherence: Prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatric Transplantation.* 2006;10(3):304-10.
- De Geest S, Bourgemans L, Gemoets H, Abraham I, Vlaminck H, Evers G et al. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1995 Feb 15;59(3):340-7.
- Kaufman M, Shemesh E. The adolescent recipient. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:575-92.
- Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, Mudge C, Bacchetti P, Watson J et al. Posttransplantation Growth in Pediatric Liver Recipients. *Liver Transpl.* 2001;7:1040-55.
- Bassanello M, De Palo EF, Lancerin F, Vitale A, Gatti R, Montin U et al. Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1 Axis Recovery After Liver Transplantation: A Preliminary Prospective Study. *Liver Transpl.* 2004;10:692-8.
- Alonso EM. Growth and Developmental Considerations in Pediatric Liver Transplantation. *Liver transplantation* 2008;14:585-91.
- Allen U, Green M. Prevention and Treatment of Infectious Complications after Solid Organ Transplantation in Children. *Pediatr Clin N Am.* 2010;45:459-79.
- Sucato GS, Murray PJ. Gynecologic health care for adolescent solid organ transplant

- recipient. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun;9(3):346-56.
20. Lyon M, Mc Carter R, Kuehl K. Transition to adulthood in congenital heart disease: Missed adolescent milestones. *Journal of Adolescent Health*. 2005 Feb;36(2):128.
 21. Xia D, He HY, Liang X, Quan Y, Yan LN, Li B et al. Pregnancy after liver transplantation: Four-year follow-up of the first case in mainland China. *World J Gastroenterol*. 2008 December 21;14(47):7264-6.
 22. Coffin CS, Shaleen AAM, Burak KW, Myers RP. Pregnancy Outcomes among Liver Transplantation recipients in the United States: A Nation Wide Case-Control Analysis. *Liver Transpl*. 2010 Jan;16:56-63.
 23. Leithead JA, Fergusson JW, Hayes PC. Smoking-Related Morbidity and Mortality Following Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:1159-64.
 24. Van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking Behavior in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl*. 2009;15:648-55.
 25. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, Dabbs ADV, Myaskovsky L, Unruh M et al. Meta-Analysis of Risk for Relapse to Substance Use After Transplantation of the Liver or Other Solid Organs. *Liver Transpl*. 2007 Feb;14:159-72.
 26. Anthony SJ, BarZiv SP, Ng VL. Quality of Life After Pediatric Solid Organ Transplantation. *Pediatr Clin N Am*. 2007;57:559-74.
 27. Laba M, Pszeny A, Dominika G, Jonas M, Durlik M, Leszsek P et al. Quality of life after liver transplantation – preliminary report. *Ann Transplant*. 2008;13(4):67-71.
 28. Cole C, Bucuvalas JC, Hornung RW, Krug S, Ryckman FC, Atherton H et al. Impact of liver transplantation on HRQOL in children less than 5 years old. *Pediatr Transplant*. 2004;8:222-7.
 29. Anberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-Related Quality of Life and Employment Status of Liver Transplant Patients. *Liver Transplantation*. 2009;15:64-72.
 30. Fredericks M, Lopez MJ, Magee JC, Shieck V, Opiari-Arrigan L. Psychological Functioning, Nonadherence and Health Outcomes After Pediatric Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2007;7:1974–83.
 31. Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson J, Gibbs P, Bradley A et al. Quality of Life up to 30 years Following Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:1473-9.
 32. Tong A, Morton R, Howard K et al. Adolescent experiences following organ transplantation: a systematic review of qualitative studies. *J Pediatr*. 2009;155(4):542-9.
 33. Fox A. Physicians as barriers to successful transition care. *Int J Adolesc Med Health*. 2002 Jun; 9(3):364-72.
 34. Pywell A. 'Transition: moving on well'--from paediatric to adult health care. *British Journal of Medicine*. 2008;19(10):652-6.
 35. Moons P, Pinxten S, Dedroog D, Deyk K, Gewillig M, Hilderson D et al. Expectations and Experiences of Adolescents with Congenital Heart Disease on Being Transferred from Pediatric Cardiology to an Adult. *Journal of Adolescent Health*. 2009;44:316–22.
 36. Suris JC, Akre C, Rutishauser C. How Adult Specialists Deal with the Principles of a Successful Transition. *J Adolesc* 2009;Dec 45(6):551–5.
 37. Kipps S, Bahu T, Ong K, et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adults services. *Diabet Med* 2002;19(8):649-54.
 38. Busse FP, Hiermann P, Galler A, Stumvoll M, Wiessner T, Kiess W et al. Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adult care. *Horm Res*. 2007;67(3):132-8.
 39. Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia: adolescence and transition. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:155-7.
 40. Kaufmann M. Role of adolescent development in the transition process. *Prog Transpl*. 2006;15(4):286-90.
 41. Seyfert-Margolis V, Feng S. Tolerance: Is It Achievable in Pediatric Solid Organ Transplantation? *Pediatr Clin N Am*. 2010;57:523-38.

TERAPIA DE RESGATE COM RITUXIMAB NA RECIDIVA DA GLOMERULOESCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF) PÓS-TRANSPLANTE: RELATO DE CASO.

Rituximab for post-transplantation Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) relapse: a case report

Luciana Tanajura Santamaria Saber, Camila Bastos, Ricardo Araújo Mothé, Roberto Silva Costa, Valmir Aparecido Muglia, Mariana Arreaza Giovannetti, Tatiana Silva Lima.

RESUMO

Após um primeiro transplante renal, 20% a 40% das Glomerulonefrites esclerosantes segmentar e focal (GESF) recidivam, frequentemente levando à perda do enxerto. Esses dados podem aumentar em mais de 80% em casos de pacientes recebendo um segundo transplante após a recidiva inicial. Apesar de geralmente ineficaz, a plasmaferese é ainda considerada como a primeira opção terapêutica para casos de recidiva de GESF pós-transplante. Recentemente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximab (RTX) tem surgido como alternativa terapêutica para esses casos. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino de 34 anos de idade portador de insuficiência renal crônica secundária a glomerulonefrite não biopsiada, tendo sido submetido a transplante renal de doador falecido. Cerca de 40 dias após o transplante, o paciente apresentou síndrome nefrótica, que foi diagnosticada como GESF. O paciente foi submetido a cinco sessões de plasmaferese sem resposta. Posteriormente, foi tratado com duas doses endovenosas de RTX 375mg/m², com sete dias de intervalo entre as doses, e uma terceira dose 60 dias após a segunda dose. Essa estratégia permitiu obter remissão completa e sustentada da síndrome nefrótica e excelente função renal, que se mantém até o momento, um ano após o tratamento.

Descritores: Glomerulosclerose Segmentar e Focal; Recidiva; Tratamento; Plasmaferese, Transplante de Rim.

INTRODUÇÃO

Glomerulonefrite esclerosante segmentar e focal (GESF), tanto como doença renal primária ou secundária é a causa mais frequente de síndrome nefrótica em adultos e uma das patologias mais comuns que recidivam após o transplante. As taxas de recidiva são estimadas em 20 – 40% após um primeiro transplante renal e geralmente ocorrem dentro do primeiro mês, sendo caracterizadas pelo aparecimento de proteinúria maciça e geralmente levam à perda do enxerto. Uma vez que ocorre a recidiva, cerca de 30% dos pacientes progridem para insuficiência renal crônica em cinco anos ^{1,2} e o risco de recidiva aumenta para 80% nos transplantes posteriores.³ Até o momento não há consenso para o tratamento da recidiva, mas, apesar de frequentemente ineficaz, a plasmaferese é ainda considerada como a primeira opção no tratamento das recidivas.⁴ Recentemente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 Rituximab tem surgido como outra opção. Rituximab foi utilizado inicialmente em alguns pacientes que desenvolveram doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) e que também apresentavam recidiva precoce de GESF. Houve remissão da PTL D e, como efeito colateral, houve também diminuição significativa dos níveis de proteinúria.^{5,6} Neste trabalho, relatamos um caso de remissão sustentada de síndrome nefrótica causada pela recidiva de GESF após um primeiro transplante renal.

Instituição:

Serviço de Transplante Renal, Hospital das Clínicas da FMRP-USP, Ribeirão Preto/SP.

Correspondência:

Luciana Tanajura Santamaria Saber

Serviço de Transplante Renal do HCFMUSP - Campus Universitário – Monte Alegre, CEP 14048-900, Ribeirão Preto/SP

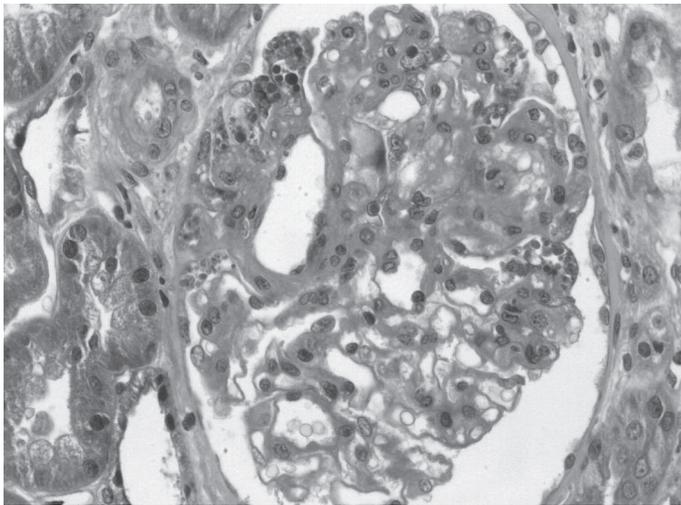
Tel: (16) 3602-2225 Fax: (16) 3633-2189

E-mail: lucianasaber@gmail.com

RELATO DE CASO

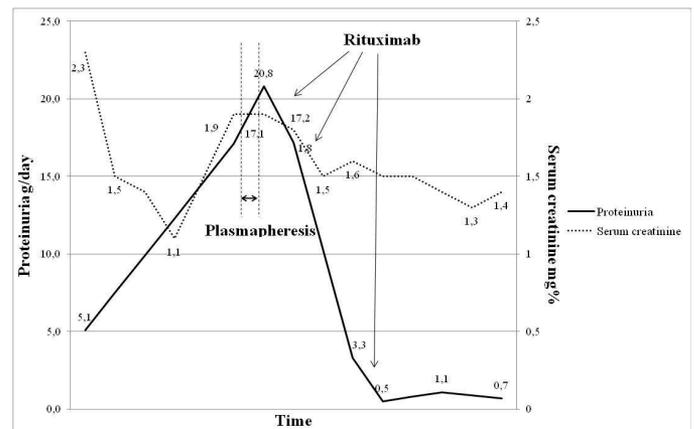
S.D.C., sexo masculino, 34 anos, portador de insuficiência renal crônica secundária a glomerulonefrite crônica não biopsiada foi submetido a transplante renal com doador falecido, em 28 de outubro de 2008. Compatibilidade HLA foi A1B1DR1, atividade de anticorpos contra painel de zero, tempo de isquemia fria de 35 horas e imunossupressão inicial consistiu de Basiliximab (duas doses de 20mg), Tacrolimus, Micofenolato Sódico e esteróides. Paciente evoluiu inicialmente com Necrose Tubular Aguda, seguida de Rejeição Aguda Banff 4I a, tratada com pulso de Metilprednisolona (12-14 de Novembro), com boa resposta. Cerca de 40 dias após o transplante, paciente apresentou síndrome nefrótica acompanhada de alteração da função renal. Paciente foi então submetido à biopsia renal, a qual foi inconclusiva; a segunda biopsia revelou tecido normal, com imunofluorescência negativa. Paciente desenvolveu proteinúria maciça, apesar da introdução de inibidores de enzima de conversão da angiotensina (iECA). Nesse meio tempo, o paciente foi convertido de Micofenolato Sódico para Azatioprina, devido à intolerância gastrointestinal. Foi realizada então uma terceira biopsia, que revelou a presença de GESF (Figura 1). Iniciou-se tratamento com plasmaferese, e após cinco sessões de plasmaferese sem resposta (realizadas em dias alternados, pelo período de dez dias), optamos por administrar duas doses endovenosas de Rituximab (RTX) 375mg/m², com um intervalo de sete dias entre as doses.

Figura 1: Lesão de esclerose segmentar com células espumosas e hipertrofia podocitária (Tricrômico de Masson . Objetiva: 40x).



Os níveis de proteinúria caíram de 20,1g/dia para 5,8g/dia, assim como os níveis de creatinina, de 2,1 mg% para 1,5 mg%, 14 dias após a segunda dose. Losartan foi adicionado juntamente com dose máxima de iECA, tendo havido estabilização dos níveis de proteinúria ao redor de 3,5g/dia. Sessenta dias após a segunda dose de RTX, uma terceira dose de RTX 375mg/m² foi administrada. Quatorze dias após a terceira dose, a proteinúria diminuiu ainda mais, para níveis abaixo de 1.0g/dia e a creatinina ficou estável em torno de 1,4 mg% (Figura 2). A não ser por discreta trombocitopenia, não houve eventos adversos significativos, relacionados ao uso de RTX.

Figura 2: Proteinúria de 24 horas (____) e creatinina sérica (.....) em diferentes momentos após o transplante e intervenções terapêuticas.



Essa estratégia terapêutica permitiu obter evidente remissão significativa e sustentada da síndrome nefrótica, além de excelente função renal, a qual persiste até o momento, um ano após o tratamento com RTX (a terceira e última dose foi administrada em 21 de Agosto de 2009): exames de outubro 2010 - creatinina 1.26mg%, proteinúria de 24 horas: 628 mg. Paciente também não apresentou nenhum evento infeccioso importante neste período.

DISCUSSÃO

A recidiva de GESF após transplante renal, além da morbidade decorrente da própria síndrome nefrótica, pode levar à perda acelerada do enxerto e até hoje muito se debate sobre a existência ou não de fatores de risco identificáveis que possam prever a sua recorrência. Até o momento, alguns fatores têm sido relatados: nefrectomia pré-transplante, idade do doador maior que 43 anos, transplante com doador vivo relacionado, receptor feminino, curto intervalo de tempo entre o diagnóstico inicial de GESF e o início da diálise e níveis altos de proteinúria pré-transplante.⁷

A patogênese, tanto da doença original como de sua recidiva, não foi ainda completamente elucidada.¹ A presença de um fator circulante, que pode aumentar a permeabilidade glomerular à albumina, tem sido descrito em alguns pacientes,^{8,9} o que levou, portanto, a estudos com plasmaferese e/ou imuno-adsorção de proteína A para os casos de recidiva de GESF, mas a resposta parece ser variável e imprevisível.^{4,7}

No caso aqui relatado, não sabemos qual a glomerulonefrite primária que levou à insuficiência renal crônica, mas considerando-se a evolução, muito provavelmente foi GESF. Infelizmente, as duas primeiras biopsias realizadas quando do aparecimento da síndrome nefrótica falharam na detecção do diagnóstico de GESF, o que levou a um atraso no início do tratamento. Apesar de tardias, as sessões de plasmaferese foram realizadas, sem qualquer resposta, o que nos levou a procurar por uma terapêutica alternativa. Tanto a função renal como a síndrome nefrótica *per se* estavam piorando quando o tratamento com RTX foi iniciado. Esse foi realmente um momento de virada na evolução do paciente, a partir do qual sua condição melhorou progressivamente. Apesar de ao menos teoricamente podermos considerar a hipótese de resposta tardia à plasmaferese, não acreditamos nessa possibilidade, uma vez que não houve sequer

esboço de qualquer resposta; ao contrário: notamos apenas piora clínica e laboratorial até a introdução do Rituximab.

Rituximab é um anticorpo monoclonal específico para linfócitos B (anti-CD20), que tem sido utilizado no tratamento de diversas patologias de etiologia imunológicas. Seu efeito na atividade da doença parece ser tempo-limitado e ainda não há um consenso de como dever ser utilizado.

Nós quisemos consolidar a resposta obtida e, portanto, decidimos por administrar uma terceira dose sessenta dias após a segunda dose, o que se mostrou extremamente benéfico.

Até o momento, apenas 14 estudos foram publicados, relatando tratamentos de recidiva de GESF pós-transplante renal com RTX, envolvendo um total de 26 pacientes, a maioria dos quais descrita

por Terje Apeland e Anders Hartmann.

^{5,6,10-21} Até onde sabemos, este é o 15º caso apresentando apenas GESF (sem PTLD associado) que respondeu com remissão significativa e sustentada da síndrome nefrótica. Por outro lado, vale a pena ressaltar que até o momento, contamos apenas com relatos de casos, não havendo nenhum estudo clínico randomizado, fazendo com que haja um viés nos resultados, uma vez que apenas resultados positivos são publicados. Faz-se necessária então a realização de estudos amplos e randomizados.

Em conclusão, Rituximab parece constituir uma arma terapêutica eficaz para recidiva pós-transplante de GESF, especialmente para aqueles pacientes que não respondem à plasmaferese.

ABSTRACT

After a first renal transplantation, 20% to 40% of Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) relapse, frequently leading to renal loss. These data can increase in more than 80% of patients receiving a second transplant after a recurrence. Although often ineffective, plasmapheresis is still considered to be the first option to treat relapses. Recently, anti-CD-20 monoclonal antibody Rituximab (RTX) has appeared as an alternative choice. We report a case of a 34 year old male patient who was submitted to a kidney transplant from deceased donor due to end stage renal disease secondary to a non-biopsied glomerulonephritis. About 40 days after transplant he presented nephrotic syndrome, diagnosed as FSGS. He underwent five plasmapheresis sessions with no response. Then, he received two intravenous doses of RTX 375mg/m², with a seven day interval between doses and a third dose 60 days after the second one. This strategy allowed attaining sustained full remission of the nephrotic syndrome and excellent graft function, which persists one year after RTX treatment.

Keywords: Glomerulosclerosis, Focal Segmental; Recurrence; Treatment; Plasmapheresis, Kidney Transplantation.

REFERÊNCIAS

- Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1:44.
- Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(7):1260-5.
- Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(S6):68.
- KDIGO 2010 (Clinical Practice Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients; www.kdigo.org)
- Nozu K, Iijima K, Fujisawa M et al. Rituximab treatment for post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) Induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1660-3.
- Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after Rituximab treatment. *N Engl J Med.* 2006;354:1961-3.
- Sener A, Bella AJ, Nguan C et al. Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transplant.* 2009;23:96-100.
- Herve C, Dantal J. Possible new perspectives for our understanding of nephrotic syndrome recurrence. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:10.
- Vicenti F, Ghigger GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant.* 2005;5:1179.
- Grossmann J, Scheuermann E-H, Porubsky S et al. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int.* 2007;20(6):558-62.
- Hristea D, Hadaya K, Marangon N et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and Rituximab. *Transplant Int.* 2007;20(1):102-5.
- El-Firjani A, Hoar S, Karpinski J et al. Post-transplant focal segmental glomerulosclerosis refractory to plasmapheresis and Rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):425.
- Kamar N, Faguer S, Esposito L et al. Treatment of focal segmental glomerular sclerosis with Rituximab: 2 cases reports. *Clin Nephrol.* 2007;67:250-4.
- Marks SD, McGraw M. Does Rituximab treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-renal transplantation? *Pediatr Nephrol.* 2007;22:158-60.
- Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA. Immunoabsorption and Rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int.* 2007;20:1066-71.
- Nakayama M, Kamei K, Nozu K et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:481-5.
- Yabu JM, Ho B, Scanding JD et al. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant.* 2008;8:222-7.
- Apeland T, Hartmann A. Rituximab therapy in early recurrent focal segmental sclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2091-4.
- Rodriguez-Ferrero M, Ampuero J, Anaya F. Rituximab and chronic plasmapheresis therapy of nephrotic syndrome in renal transplantation patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2406-8.
- Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C et al. Use of Rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation.* 2009;88(3):417-20.
- Bayrakci US, Baskin E, Skalli H et al. Rituximab for post-transplant recurrences of FSGS. *Pediatr Transplant.* 2009;13(2):240-3.

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, Lalle 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 corticosteroides. **CONTRAINDICAÇÕES: Rapamune® (sirolimo)** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao sirolimo, seus derivados ou a qualquer componente de sua formulação. **PRECAUÇÕES: Gravidez:** sirolimo pode ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial à mãe compensar o risco potencial ao embrião/feto. **Lactação:** não se sabe se o sirolimo é excretado no leite humano. Deve-se escolher entre a descontinuação da amamentação ou do medicamento. **Uso Pediátrico:** se o sirolimo for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento dos níveis de sirolimo no sangue total. **Abuso e Dependência: não há evidências de desenvolvimento de dependência com o Rapamune® (sirolimo).** Os pacientes em uso de **Rapamune® (sirolimo)** devem ser advertidos para não dirigir veículos ou operar máquinas. Deve-se monitorar a função renal, considerando ajustes convenientes do esquema imunossupressor. Além disso, deve-se administrar profilaxia contra *Pneumocystis carinii* e contra CMV. Em mulheres é necessário usar método contraceptivo eficaz antes, durante e após o tratamento. Linfocite, Cicatrização de Ferida e Acúmulo de Fluidos, Câncer de pele, Hiperlipidemia, Rabdomiólise e Proteinúria, Conversão para **Rapamune® (sirolimo)** em Pacientes com Taxa de Filtração Glomerular < 40 mL/min, uso em pacientes de novo sem inibidor da calcineurina, Síndrome urêmica hemolítica induzida pelo inibidor da calcineurina/Púrpura trombocitopênica trombótica/Microangiopatia trombótica (SUH/PTT/MAT), uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e Doença pulmonar intersticial são condições e/ou situações que podem ser observadas durante o uso de **Rapamune® (sirolimo)**. **ADVERTÊNCIAS:** A imunossupressão aumenta a susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer, particularmente de pele e também pode aumentar a susceptibilidade a infecções oportunistas, seps e infecções com potencial risco de vida. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/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, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, claritromicina, diliazem, nicardipina, verapamil, disaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, ciclosporina, danazol, ritonavir, indinavir e suco de pomelo) ou indutores da CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, *Hypericum perforatum* e hipericina). Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a dose da ciclosporina em microemulsão. Os pacientes que recebem sirolimo e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e/ou fibratos devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de rabdomiólise. Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Deve-se evitar a administração de vacinas com micro-organismos vivos atenuados durante o tratamento com sirolimo. A ingestão concomitante de alimentos altera a biodisponibilidade do sirolimo seja em solução oral ou drágeas. Portanto, deve-se optar pela administração do sirolimo consistentemente, com ou sem alimentos, para minimizar a variabilidade de nível sanguíneo. O suco de pomelo (*grapefruit*) reduz o metabolismo do medicamento mediado pela CYP3A4. Este suco não deve ser administrado com sirolimo ou ser usado para diluir esse medicamento. **REAÇÕES ADVERSAS:** Todos os pacientes de estudos clínicos foram tratados com ciclosporina e corticosteroides; assim, a frequência de reações adversas mostradas a seguir inclui a administração do sirolimo em associação à ciclosporina e corticosteroides. Em geral, os eventos adversos relacionados à administração de sirolimo foram dependentes da dose/concentração. A seguir descrevemos os eventos adversos que ocorreram com maior frequência: linfocite; edema periférico, cicatrização anormal; edema; febre; infecções fúngicas, virais e bacterianas (como infecções por micobactéria, incluindo tuberculose, vírus Epstein-Barr, CMV e Herpes zoster); herpes simplex; seps; taquicardia; tromboembolismo venoso; dor abdominal; diarreia; estomate; anemia; hipercolesterolemia; trombocitopenia; hipertrigliceridemia; leucopenia; neutropenia; púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome urêmica hemolítica; hipocalcemia; aumento da DHL; alterações nas provas de função hepática; aumento da TGO; aumento da TGP; artralgia; necrose óssea; epistaxe; pneumonia; pneumonite; acne; erupção cutânea; infecção do trato urinário; pielonefrite; doença pulmonar intersticial e hepatotoxicidade. **POSOLOGIA:** Inicia-se o tratamento com **Rapamune® (sirolimo)** em associação à ciclosporina e corticosteroides. **Rapamune® (sirolimo)** deve ser administrado por via oral uma vez por dia. A dose inicial de **Rapamune® (sirolimo)** deve ser administrada assim que possível após o transplante. A redução e retirada da ciclosporina é recomendada entre 2 e 4 meses após o transplante em pacientes com risco imunológico baixo a moderado. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) e ciclosporina:** Receptores transplantados de novo: uma dose de ataque igual a 3 vezes a dose de manutenção. Recomenda-se a dose diária de manutenção de 2 mg para pacientes transplantados renais, com dose de ataque de 6 mg. **Tratamento com Rapamune® (sirolimo) após a retirada da ciclosporina:** Entre 2 a 4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada por 4 a 8 semanas, e a dose de **Rapamune® (sirolimo)** deve ser ajustada a fim de obter níveis de concentrações sanguíneas 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 de, aproximadamente, 2 vezes). Uma vez ajustada a dose de manutenção de **Rapamune® (sirolimo)**, os pacientes devem ser mantidos na nova dose de manutenção por, pelo menos, 7 a 14 dias antes de ajuste adicional da dosagem a partir da monitorização da concentração sanguínea. **Pacientes de alto risco imunológico Terapia com Rapamune® (sirolimo) em Associação:** Recomenda-se que **Rapamune® (sirolimo)** seja usado em associação a tacrolimo e corticosteroides ou ciclosporina e corticosteroides no primeiro ano após o transplante em pacientes de alto risco imunológico (definidos como receptores de transplante negros e/ou receptores de retransplante renal que perderam um aloenxerto anterior por razão imunológica e/ou pacientes com alto painel de anticorpos reativos [PRA: nível máximo de PRA > 80%]). Para pacientes que recebem **Rapamune® (sirolimo)** com tacrolimo, a terapia com **Rapamune® (sirolimo)** deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 10 mg nos dias 1 e 2 após o transplante. Com início no dia 3, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do **Rapamune® (sirolimo)** deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/mL. Para pacientes que recebem **Rapamune® (sirolimo)** com ciclosporina, a terapia com **Rapamune® (sirolimo)** deve ser iniciada com uma dose de ataque de até 15 mg no dia 1 após o transplante. Com início no dia 2, uma dose de manutenção inicial de 5 mg/dia deve ser administrada. Deve-se determinar o nível mínimo entre os dias 5 e 7 e, depois, a dose diária do **Rapamune® (sirolimo)** deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de sirolimo no sangue total de 10-15 ng/mL. A dose inicial do tacrolimo deve ser de até 0,2 mg/kg/dia, administrada em doses divididas, e a dose deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas no sangue total de 10-15 ng/mL até a semana 2, 5-10 ng/mL da semana 2 à semana 26 e 3-5 ng/mL da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada na dose de no mínimo 5 mg/dia. A dose inicial da ciclosporina deve ser de até 7 mg/kg/dia em doses divididas e a dose deve ser subsequentemente ajustada para atingir as concentrações mínimas no sangue total de 200-300 ng/mL até a semana 2, 150-200 ng/mL da semana 2 à semana 26 e 100-150 ng/mL da semana 26 à semana 52. A prednisona deve ser administrada em dose de no mínimo 5 mg/dia. Pode-se utilizar terapia de indução com anticorpos. Na maioria dos pacientes, os ajustes de dose podem ser baseados em proporção simples: nova dose de **Rapamune® (sirolimo)** = dose atual x (concentração pretendida/concentração atual). Deve-se considerar uma dose de ataque além da nova dose de manutenção quando for necessário aumentar de modo considerável as concentrações mínimas de sirolimo: dose de ataque de **Rapamune® (sirolimo)** = 3 x (nova dose de manutenção - dose atual de manutenção). **Recomenda-se que o sirolimo seja administrado 4 horas após a administração da ciclosporina solução oral e/ou cápsulas. Uso Pediátrico:** Ainda não se estabeleceu a segurança e a eficácia do **Rapamune® (sirolimo)** em pacientes pediátricos abaixo de 13 anos. A segurança e a eficácia do **Rapamune® (sirolimo)** solução oral e drágeas foram estudadas em crianças com 13 anos ou mais consideradas como de risco imunológico baixo a moderado. **Uso em Idosos:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes idosos. **Pacientes com Insuficiência Hepática:** Recomenda-se redução da dose de manutenção do sirolimo em aproximadamente um terço da dose. Não é necessário modificar a dose de ataque do sirolimo. **Pacientes com Insuficiência Renal:** Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. **Monitorização da Concentração Sanguínea:** Na maioria dos pacientes, não é necessária a monitorização de rotina dos níveis terapêuticos do medicamento. Os níveis sanguíneos do sirolimo devem ser monitorizados em pacientes pediátricos, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de inibidores e indutores da CYP3A4 e da glicoproteína P, se a dose da ciclosporina foi reduzida consideravelmente ou descontinuada. Recomenda-se que pacientes que estão passando de **Rapamune® (sirolimo)** solução oral para drágeas, na base de mg por mg, tenham a concentração de sirolimo sanguíneo em 1 ou 2 semanas após a mudança de formulação a fim de confirmar que a concentração esteja dentro da faixa recomendada. **Orientações para Diluição e Administração de Rapamune® (sirolimo) Solução Oral:** O sirolimo deve ser diluído apenas em água ou suco de laranja, somente em copos de plástico ou vidro. Não usar suco de pomelo (*grapefruit*) ou qualquer outro líquido para diluir o sirolimo. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS - 1.2110.0117. Informações adicionais disponíveis aos profissionais de saúde mediante solicitação: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. - Rua Dr. Renato Paes de Barros, 1.017 - 10º andar - Itaim Bibi, São Paulo - CEP 04530-001. Para informações completas, consultar a bula do produto. RPM1008CDS21. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

Referências Bibliográficas: 1. Legendre C, Braut 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):108-115.

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 Antonio
CEP: 04719-002 - São Paulo - SP
www.wyeth.com.br



Wyeth uma empresa do grupo Pfizer



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® COM ICN EM DOSE REDUZIDA É EFICAZ NA PREVENÇÃO DA REJEIÇÃO AGUDA¹**

CERTICAN® MOSTROU BOA FUNÇÃO RENAL DESDE O INÍCIO¹

CERTICAN® POSSUI BAIXA INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO POR CMV E BKV¹

APRESENTAÇÕES:

Embalagens com 60 comprimidos:

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



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

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

Certican®, everolimo: Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg; comprimidos dispersíveis de 0,1 mg ou 0,25 mg. Caixas com 60 comprimidos. Indicações: Profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos com risco imunológico baixo a moderado recebendo transplante alógeno renal ou cardíaco. Certican® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteroide. Posologia: O tratamento com Certican® deve ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos. Adultos: Para pacientes de transplante renal e cardíaco é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg 2 vezes ao dia, administrado a mais rápido possível após o transplante. A dose diária deve ser administrada em duas doses divididas, de forma constante tanto com ou sem alimentos, concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão. Pacientes negros podem requerer uma dose maior de Certican® para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros. Monitorização terapêutica: É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas do fármaco no sangue. Baseado em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes que alcançaram concentrações sanguíneas de vale para everolimo 3,0 ng/mL apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia, tanto para transplante renal como cardíaco, comparado aos pacientes que apresentaram níveis menores que 3 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Recomendação de doses de ciclosporina no transplante renal: A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes de transplante renal tratados com everolimo está associada a uma melhor função renal. A diminuição da ciclosporina pode ser baseada nas concentrações sanguíneas de ciclosporina medidas 2 horas após a administração da dose (C₂). Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco: A dose de ciclosporina para microemulsão deve ser baseada nos níveis sanguíneos de vale de ciclosporina; pacientes no período de manutenção devem ter a dose de ciclosporina para microemulsão reduzida, de acordo com a tolerabilidade, para melhorar da função renal. Ver informações completas sobre o produto. Contraindicações: Certican® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes do produto. Advertências e precauções: Não é recomendada a co-administração com fortes inibidores 3A4 (por exemplo, cetoconazol) e indutores (por exemplo, rifampicina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos. Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossupressores, incluindo Certican®, estão sob maior risco de desenvolver linfomas e outras malignidades, particularmente da pele. Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), métodos contraceptivos devem ser utilizados para pacientes de ambos os sexos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas. A superimunossupressão predispõe a infecções especialmente à patógenos oportunistas. O uso de Certican® com ciclosporina para microemulsão em pacientes de transplante foi associado ao aumento do colesterol e triglicérides séricos, o que pode requerer tratamento. Pacientes recebendo Certican® devem ser monitorizados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com agentes redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada. Ver informações completas sobre o produto). Gravidez e lactação: Certican® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez. Os dados sobre o uso de Certican® em mulheres grávidas não são adequados. Certican® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas se o benefício potencial exceder o risco potencial para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser orientadas para utilizar método contraceptivo adequado, enquanto estiverem recebendo everolimo, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento. Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano. Portanto mulheres que estejam tomando Certican® não devem amamentar. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Ciclosporina (inibidor de CYP3A4/PgP): a biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela co-administração de ciclosporina. Rifampicina (indutor de CYP3A4): o pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de Certican® elevou o clearance de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a C_{max} em 58% e a AUC em 63%. Os pacientes devem ser monitorizados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outros eventos adversos. Outras interações possíveis: inibidores de CYP3A4 podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. agentes antifúngicos: fluconazol, cetoconazol, itraconazol); antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, telitromicina; bloqueadores de canal de cálcio: verapamil, nifedipina; outras substâncias: cisaprida, metoclopramida, bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores de HIV-proteases). Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por ex. erva de São João (Hypericum perforatum), anticoncepcionantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; antibióticos: rifabutina. Vacinação: imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e durante o tratamento com Certican® estas podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas. Reações adversas: Leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, bacterianas e fúngicas, sepsis, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, 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 da Novartis. Reg. M.S.: 1.0068.0959. Referências: **1-** Tedesco-Silva Jr H et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolate Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients; *Am J Transplant* 2010; 10: 1401-1413; **2-** Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2005;5:2521-2530. **3-** Tedesco-Silva H, Vitko S, Pascual J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20:27-36. **4-** Albano I, Berthoux F, Meak ML, 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. **5-** Bula do Produto Certican (everolimo). **6-** Eisen HJ: Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients; *N Engl J Med* 349:9: 847-858. **7-** Lehmkühel et al. Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. *Transplantation* 2009;88: 115-122. **8-** Gullestad L: Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor in Thoracic Transplant Recipients With Renal Dysfunction: A Multicenter, Randomized Trial. *Transplantation* 2010;89: 864-872. **9-** Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation Reviews* 2006;20:1-18. **10-** Chapman J e cols. ANZDATA Registry 2004 Report: chapter 10 cancer report: www.anzdata.org.au. **11-** Adu D, e cols. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 789-794. **12-** Nashan B e cols. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193-1198. **13-** Bula do produto Simulect. **14-** Bula do produto Timoglobulina.