



ARTIGOS ORIGINAIS

- ANTÍGENOS HLA ESTÃO ASSOCIADOS A RISCO DE DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE?
- NECESSIDADES DE INFORMAÇÃO A RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO
- PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL NO TRANSPLANTE HEPÁTICO: SÉRIE PROSPECTIVA DE CASOS
- PORTAL VEIN THROMBOSIS IN LIVER TRANSPLANTATION – OUR OUTCOMES AND SURGICAL TECHNIQUES

ARTIGOS DE REVISÃO

- ARTÉRIA HEPÁTICA: EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E IMPLICAÇÕES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO
- TERAPIAS IMUNOLÓGICAS ENVOLVENDO O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA REJEIÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIIS
- ANGIOTOMOGRAPHY IN THE VASCULAR ASSESSMENT OF THE RECIPIENT BEFORE RENAL TRANSPLANTATION: LITERATURE REVIEW

RELATO DE CASO

- RECORRÊNCIA PRECOCE DE NEFROPATIA DIABÉTICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

EXPEDIENTE

Editor Emérito

Mário Abbud Filho

Editor Chefe

Ilka de Fátima Ferreira Boin

Editores Assistentes

André Ibrahim David
Edna Frasson de Souza Montero

Editores Adjuntos

Ben-Hur Ferraz Neto
Elias David-Neto
Jorge Milton Neumann
José Osmar Medina Pestana
Maria Cristina Ribeiro de Castro
Valter Duro Garcia

Conselho Editorial Nacional

Adriano Miziara Gonzalez – 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
Fábio Luiz Coracin - SP
Huda Noujaim – SP
Irene Noronha – SP
João Eduardo Nicoluzzi – PR

Jorge Milton Neumann – RS
Karina Dal Sasso Mendes – SP
Luiz Sérgio de Azevedo – SP
Marcelo Moura Linhares – SP
Marilda Mazzali – 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. Dibernard (Lyon-França)
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)
J. P. Soullou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P.N.A Martins (Boston-USA)

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

*Representandes 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 Estevan Ianhez
1995/1996 – Presidente: Elias David-Neto
1997/1998 – Presidente: Valter Duro Garcia
1999/2001 – Presidente: Henry de Holanda Campos

2002/2003 – Presidente: José Medina Pestana
2004/2005 – Presidente: Walter Antonio Pereira
2006/2007 – Presidente: Maria Cristina Ribeiro de Castro
2008/2009 – Presidente: Valter Duro Garcia
2010/2011 - Presidente: Ben-Hur Ferraz Neto
2012/2013 - Presidente: José Medina Pestana
2014/2015 - Presidente: Lucio Pacheco
2016/2017 - Presidente: Roberto Manfro
2018/2019 - Presidente: Paulo Pêgo Fernandes

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

Diretoria (Biênio 2020 - 2021)

Presidente	José Huygens Garcia
Vice-Presidente	Gustavo Fernandes Ferreira
Secretário	Luciana Haddad
2º Secretário	Hélio Tedesco Jr.
Tesoureiro	Fernando Atik
2º Tesoureiro	Jorge Neumann

Conselho Consultivo:	Roberto Manfro (Presidente)
	Paulo Pêgo Fernandes (Secretário)
	Lucio Pacheco
	Ilka Boin
	José Medina Pestana
	Valter Duro Garcia

Secretaria Executiva • Produção • Diagramação

Sueli Benko

Sede - Redação - Administração

ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP
Fone/Fax: (11) 3145-0000 – E-mail: abto@abto.org.br – www.abto.org.br

**Publicação Eletrônica constante do site oficial da ABTO - www.abto.org.br
Periodicidade: trimestral**

**O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes é um jornal oficial, de periodicidade trimestral, da
ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.**

Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

**Todos os direitos em língua portuguesa são reservados à ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.
É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização
expressa desta associação.**

SUMÁRIO GERAL

EDITORIAL	
ARTIGOS ORIGINAIS	
ANTÍGENOS HLA ESTÃO ASSOCIADOS A RISCO DE DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE?	6
<i>Are human leukocyte antigens complex associated with risk of post-transplant diabetes mellitus?</i> <i>Débora Dias de Lucena, Renato de Marco, João Roberto de Sá, José Osmar Medina-Pestana, Maria Gerbase-DeLima, Érika Bevilaqua Rangel</i>	
AS NECESSIDADES DE INFORMAÇÃO DE RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO	15
<i>Information needs of the liver transplantation recipients</i> <i>Luciana da Costa Ziviani, Karina Dal Sasso Mendes, Tatiane Matins-Pedersoli, Fabiana Murad Rossin Molina, Cristina Maria Galvão</i>	
PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL NO TRANSPLANTE HEPÁTICO: SÉRIE PROSPECTIVA DE CASOS	24
<i>Intra-abdominal pressure in hepatic transplantation: prospective case series</i> <i>Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto; Luiz Eduardo Rafael Moutinho; Ludmila Rodrigues de Oliveira Costa; Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo; Raimundo Hugo Matias Furtado; Fernando Jorge Diniz Cavalcanti; Renata Ferreira Bezerra; Paulo Sergio Vieira de Melo; Américo Gusmão Amorim; Cláudio Moura Lacerda</i>	
PORTAL VEIN THROMBOSIS IN LIVER TRANSPLANTATION – OUR OUTCOMES AND SURGICAL TECHNIQUES	33
<i>Trombose venosa portal em transplantação hepática – Nossos resultados e técnica cirúrgica</i> <i>Nádia Silva, João Santos Coelho, Hugo Pinto Marques, Américo Martins</i>	
ARTIGOS DE REVISÃO	
ARTÉRIA HEPÁTICA: EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E IMPLICAÇÕES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO	39
<i>Hepatic artery: embryology, anatomy and liver transplantation implications.</i> <i>Olival Cirilo Lucena da Fonseca-Neto, Beatriz Rezende Monteiro</i>	
TERAPIAS IMUNOLÓGICAS ENVOLVENDO O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA REJEIÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIIS	44
<i>Immunological therapies involving the use of monoclonal antibodies in renal transplant rejection</i> <i>Francisca Lourenço de Oliveira, Kelly Mayne de Oliveira Gonçalves, Elaine Cristina Berro, Leila Aidar Ugrinovich, Patricia Ucelli Simioni</i>	
ANGIOTOMOGRAPHY IN THE VASCULAR ASSESSMENT OF THE RECIPIENT BEFORE RENAL TRANSPLANTATION: LITERATURE REVIEW	51
<i>Angiotomografia na avaliação vascular do receptor antes do transplante renal: revisão de literatura</i> <i>Grazielle Ambrosio, Renan Jose Rigonato, Helena da Cunha Lopes de Lima, Mariana da Cunha Lopes de Lima, Brunno Raphael Iamashita Voris, Marilda Mazzali, Marcelo Lopes de Lima</i>	
RELATO DE CASO	
RECORRÊNCIA PRECOCE DE NEFROPATIA DIABÉTICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA	58
<i>Early recurrence of diabetic nephropathy in kidney recipients – case report and literature review</i> <i>Beatriz de Oliveira Neri, Adriana Regina Vilarinho de Oliveira, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandes, Claudia Maria Costa de Oliveira</i>	
NORMAS DE PUBLICAÇÃO	63

***I**niciando um ano promissor para nosso Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT), apresentamos uma nova estrutura, visando galgar novos patamares na editoração científica; iremos trabalhar com maior número de artigos originais. Agradecemos a colaboração dos nossos autores e editores para conseguir esta realização tão desejada.*

Este número apresenta vários artigos com variabilidade de assuntos, como a importância de avaliação imunológica e das características de avaliações de técnicas cirúrgicas de reconstrução vascular alternativas para o sucesso dos transplantes em geral.

Os aspectos da linha de cuidado em enfermagem em relação ao transplantado de fígado também foram abordadas, mostrando a necessidade de continuação das pesquisas qualitativas e quantitativas na elucidação das dúvidas surgidas neste cuidar e nas possibilidades de pesquisa nesse campo, como na importância dos resultados obtidos.

Mesmo em tempo de pandemia pela COVID-19, podemos observar que a pesquisa na área de transplantação tem sido contínua, mostrando o potencial brasileiro nessa área que envolve multidisciplinaridade e interdisciplinaridade para se alcançar o sucesso do procedimento e melhor qualidade de vida para o paciente transplantado.

Prof^a. Dra. Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin

Editora do JBT

Professora Titular e Diretora da Unidade de Transplante Hepático da FCM - UNICAMP

ANTÍGENOS HLA ESTÃO ASSOCIADOS A RISCO DE DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE?

Are human leukocyte antigen complexes associated with risk to post-transplant diabetes mellitus?

Débora Dias de Lucena¹, Renato de Marco², João Roberto de Sá³, José Osmar Medina-Pestana¹,
Maria Gerbase-DeLima², Érika Bevilaqua Rangel¹

RESUMO

Introdução: Diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) tem impacto na morbidade e na mortalidade em receptores de transplante renal, uma vez que aumenta o risco de complicações cardiovasculares e de perda do enxerto renal. Os fatores de risco para DMPT podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Ainda há controvérsias sobre a influência do sistema de antígenos leucocitários humanos (Human Leukocyte Antigens ou HLA) no risco de DMPT. **Objetivo:** Verificar prevalência para DMPT e sua relação com fatores genéticos. **Métodos:** Foram avaliados 450 pacientes submetidos ao transplante renal e realizada a investigação quanto à associação entre antígenos HLA-A, -B e -DR e DMPT. As frequências dos antígenos HLA-A, -B e -DR foram comparadas entre receptores com e sem diagnóstico de DMPT, ao longo de três anos após o transplante. **Resultados:** Na população de estudo, 60% eram do sexo masculino, 47,2% eram negros e 57,8% receberam rim de doador falecido. DMPT foi diagnosticado em 61 pacientes (13,5%), 315 (70%) permaneceram com níveis glicêmicos normais e 74 (16,5%) desenvolveram glicemia de jejum alterada. Associações positivas de DMPT foram observadas em relação aos antígenos HLA-A23 (18% vs 8,7%, P=0,024) e HLA-A29 (13,1% vs 5,1%, P=0,017) e associação negativa com o antígeno HLA-A68 (4,9% vs 14,1%, P=0,046). **Conclusão:** Encontramos relação estatística entre DMPT e HLA-A23, HLA-A29 e HLA-A68, porém, estudos com maior número de indivíduos são necessários para comprovar definitivamente a associação entre antígenos HLA e o risco de DMPT.

Keywords: Diabetes mellitus; Transplante de Rim; Fatores de Risco; Antígenos HLA.

Instituições:

¹ Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)/ Hospital do Rim e Hipertensão, São Paulo/SP.

² Instituto de Imunogenética (IGEN), Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa, São Paulo/SP.

³ Disciplina de Endocrinologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo/SP.

Correspondência:

Débora Dias de Lucena
E-mail: deblucena@yahoo.com.br

Recebido em: 28/12/2020

Aceito em: 17/03/2021

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus pós-transplante (DMPT) contribui para o aumento da morbidade e mortalidade de causa cardiovascular em receptores de transplante renal, com prevalência relatada em 10 a 20% dessa população.^{1,2}

Os fatores de risco para DMPT podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Os modificáveis incluem: atividade física, índice de massa corpórea (IMC), síndrome metabólica, hiperglicemia pré-transplante, relação entre triglicerídeos e colesterol HDL (Tg/HDL \geq 3,5), infecção pelo vírus da hepatite C e pelo citomegalovírus (CMV), uso de imunossupressores, nível sérico de tacrolimo, rejeição aguda e proteinúria.³⁻⁵ Os fatores de risco não modificáveis incluem idade, história familiar de DM, doença renal policística autossômica

dominante, etnia negra, algumas populações hispânicas e maior número de incompatibilidades no sistema de antígenos leucocitários humanos ou human leukocyte antigens (HLA).³⁻⁵

Estudos sobre associação entre antígenos HLA e susceptibilidade a DMPT, apesar de já terem sido realizados em várias populações, não revelaram, até o momento, resultados consistentes.⁶⁻¹¹

A recomendação inicial na abordagem da intolerância à glicose e DMPT é baseada na identificação precoce de pacientes com risco de desenvolver hiperglicemia pós-transplante, bem como na atuação sobre os fatores de risco modificáveis com mudanças de estilo de vida, seguida de rápida intervenção terapêutica medicamentosa.¹²⁻¹⁴

O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência de DMPT e sua relação com fatores genéticos representados por antígenos HLA numa coorte de pacientes transplantados renais, avaliados ao longo dos três primeiros anos, em um centro único.

MÉTODOS

Foi feito um estudo de coorte, transversal, observacional e descritivo, após submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) (protocolo: 66288217.0.0000.5505). Foram incluídos 450 pacientes transplantados renais de doadores falecidos ou vivos, no Hospital do Rim e Hipertensão de São Paulo, durante o ano de 2011. Nesse ano, foram realizados 932 transplantes na instituição, de modo que obtivemos o número de 450 pacientes, a partir de cálculo amostral, sendo os prontuários revisados de modo sequencial. Todos os indivíduos foram acompanhados por pelo menos três anos, exceto aqueles que foram a óbito (n=21) ou que evoluíram com perda do enxerto (n=1) antes do final do estudo. Excluímos 104 pacientes que tinham diagnóstico de diabetes mellitus (DM) antes do transplante, 49 submetidos ao transplante simultâneo de pâncreas-rim, 10 submetidos ao transplante de pâncreas após transplante de rim, 41 menores de 18 anos, 239 que foram transferidos para outro hospital e quatro retransplantes renais.

Todos os pacientes receberam metilprednisolona 1,0g durante a indução, no período intraoperatório. Para os pacientes com PRA $\geq 50\%$, foi realizada indução com timoglobulina 1 mg/kg/dia (variando de três a seis doses). A imunossupressão de manutenção foi baseada no uso de Tacrolimo (FK), prednisona (PRED) e micofenolato de sódio (MPS) em pacientes com Reatividade de Anticorpo contra Pâncreas (PRA) $\geq 50\%$ ou PRA $< 50\%$

com doadores de critério expandido. Para PRA $< 50\%$ com doadores padrão, foram utilizados esquemas de FK, PRED e azatioprina (AZA) ou FK, PRED e inibidores da mammalian target of rapamycin (mTOR). Para receptores de doadores vivos com baixo risco imunológico (haplo-idênticos, PRA $< 50\%$ e primeiro transplante), o regime imunossupressor foi baseado em ciclosporina (CsA), PRED e AZA. O período da pesquisa coincidiu com o início dos testes de alguns protocolos, por isso alguns pacientes incluíam no seu esquema de imunossupressão sirolimo ou everolimo.

A dose cumulativa de corticosteróides foi calculada através da dose de prednisona, em miligramas (mg), nos primeiros seis meses após o transplante, incluindo também a dose de metilprednisolona no período perioperatório (1g) e aquela dose utilizada como pulsoterapia para o tratamento de rejeição aguda do enxerto renal (1g/dia, 3-5 doses, dependendo do grau da rejeição aguda) e, em seguida, ajustada pelo peso corporal em quilogramas (kg).

A hiperglicemia transitória foi definida por duas medições de glicemia de jejum alterada ≥ 126 mg/dl ou glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dl, dentro de três meses após o transplante renal. Quando esses parâmetros foram observados, após três meses (12 semanas) do transplante renal, definimos como DMPT. Glicemia de jejum alterada foi definida como duas medidas de glicemia de jejum medidas entre 110-125mg/dl.

Para investigação da associação entre antígenos HLA-A, -B e -DR e DMPT, utilizamos a tipificação HLA dos receptores, realizada por PCR (Polymerase Chain Reaction)-SSP (Sequence Specific Primers) ou PCR-SSO (Sequence Specific Oligonucleotides), por ocasião da inclusão do paciente na lista de espera de transplante renal.¹⁵ As frequências dos antígenos HLA-A, -B e -DR foram comparadas entre receptores com e sem DMPT. As frequências desses antígenos HLA na população geral, representada pela população de doadores, foi fornecida pelo Instituto de Imunogenética, AFIP e é apresentada nos resultados. O teste do qui-quadrado de Pearson foi realizado para as variáveis categóricas ou nominais, enquanto para variáveis numéricas utilizamos o t-test. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Utilizamos o programa Statistical Productand Services Solutions, versão 18.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EUA e GraphPad Prisma (versão 7.0, San Diego, CA. EUA).

RESULTADOS

Na tabela 1, descrevemos as características demográficas dos 450 pacientes transplantados incluídos no estudo. DMPT foi diagnosticado em 61

pacientes (13,5%), enquanto 315 (70%) permaneceram com níveis glicêmicos normais e 74 (16,5%) desenvolveram glicemia de jejum alterada.

Tabela 1 – Características dos pacientes

Variáveis		N	%
Sexo	Feminino	180	40
	Masculino	270	60
Faixa etária	18-39 anos	186	41,3
	40-59 anos	240	53,3
	≥59 anos	24	5,3
Média de idade	45 anos		
IMC (kg/m ²)	<18	33	7,3
	18-24,9	274	60,8
	25-29,9	109	24,2
	≥30	34	7,5
Cor	Branco	238	52,8
	Negro/pardo	212	47,2
DRP	Sim	42	9,4
	Não	408	90,6
TRS	Sim	417	92,6
	Não	33	7,4
Tipo de doador	Vivo	190	42,2
	Falecido	260	57,8

IMC: índice de massa corporal, DRP: doença renal policística, TRS: terapia renal substitutiva.

Na tabela 2, mostramos a comparação das frequências dos antígenos HLA-A, -B e -DR entre receptores com e sem DMPT. Frequências significativamente mais elevadas, ou seja, associações positivas, foram observadas em relação a HLA-A23 (18% vs 8,7%, $P=0,024$) e HLA-A29 (13,1% vs 5,1%, $P=0,017$). Por outro lado, observamos frequência diminuída (associação negativa) com HLA-A68 (4,9% vs 14,1%, $P=0,046$).

Entretanto, essas associações não podem ser consideradas definitivas, porque o valor de P perde a significância quando é corrigido para múltiplas comparações, isto é, multiplicado pelo número de antígenos analisados.

Na tabela 2 também estão apresentadas as frequências dos antígenos HLA na população geral, representada pela população de doadores de órgãos, mas essas frequências não foram consideradas nas análises estatísticas.

Também foram encontrados outros fatores que puderam predizer o risco de DMPT, como: hiperglicemia pré-transplante ($P=0,032$), IMC pré-transplante ≥ 25 kg/m² ($P=0,0001$), ocorrência de rejeição aguda do enxerto renal ($P=0,021$), hiperglicemia transitória ($P=0,0001$), idade do receptor ($P=0,0001$), relação TG/HDL $\geq 3,5$ ($P=0,0001$), bem como nível sérico de FK ($P=0,004$).⁵

DISCUSSÃO

Verificamos prevalência de 13,5% de DMPT, seguindo a tendência de outros estudos que descreveram prevalências de 7,4% a 32%.^{4,16}

A fim de identificar fatores genéticos de risco envolvidos no DMPT, avaliamos associação entre antígenos HLA-A, B e DR e DMPT. Observamos frequências significativamente elevadas de HLA-A23 e HLA-A29 (associações positivas ou de susceptibilidade) e diminuída de HLA-A68 (associação negativa ou de resistência) em receptores com DMPT, comparados aos sem DMPT. Entretanto, essas associações não podem ser consideradas definitivas, porque o valor de P perde a significância quando corrigido para as múltiplas comparações realizadas. Dessa forma, são necessários novos estudos sobre a possível influência de genes HLA na susceptibilidade e resistência a DMPT em nossa população. A falta de homogeneidade de cor/raça entre os receptores analisados em nosso estudo pode ser considerada um fator limitante, porém não parece ter influenciado os resultados, uma vez que, neste trabalho, cor não foi fator preditor de DMPT.

É importante ressaltar que nenhuma das associações encontradas em nosso trabalho foram relatadas previamente em nenhuma das várias populações estudadas por outros autores e que também não há uniformidade de achados entre os trabalhos publicados.⁶⁻¹¹ Estes fatos vão contra a hipótese de haver associação entre genes HLA e susceptibilidade ou resistência ao desenvolvimento de DMPT. Por outro lado, considerando os achados do presente trabalho, assim como os trabalhos da literatura que analisaram antígenos HLA-DR, é possível afirmar que os genes HLA-DR que estão associados à susceptibilidade ao diabetes mellitus (HLA-DR3 e HLA-DR4) não se associam com DMPT.^{7,10}

Nessa mesma população, identificamos como fatores de risco modificáveis: hiperglicemia pré-transplante, IMC ≥ 25 kg/m², rejeição aguda e hiperglicemia transitória. Não encontramos associação entre gênero e DMPT,⁵ assim como outros estudos que também não demonstraram relação entre gênero e DMPT ou síndrome metabólica pós-transplante renal.^{3,17} A cor também não foi fator preditor de DMPT,⁵ apesar de já ter sido demonstrada a relação positiva entre DMPT e etnia afro-americana, embora não relatada diferença entre populações hispânicas e caucasianas para o desenvolvimento de DMPT.^{3,18} No Brasil, por ser um país formado em sua maioria por população miscigenada, há dificuldade para definição de etnias, e por este motivo, não foi possível estabelecer relação entre cor e DMPT.

Antígenos HLA estão associados a risco de diabetes mellitus pós-transplante?

Tabela 2. Frequência de antígenos HLA em pacientes com e sem DMPT e em população geral, representada por doadores de órgãos tipificados no IGEN-AFIP

Antígeno HLA	DMPT (+) (n=61)	DMPT (-) (n=389)	P	População geral Doadores
			DMPT(+) vs DMPT(-)	n=4100 (%)
HLA-A1	14,75% (9)	14,65% (57)	0,983	16,6% (680)
HLA-A2	57,37% (35)	50,64% (197)	0,310	42,46% (1.740)
HLA-A3	13,11% (8)	17,99% (70)	0,349	18,24% (748)
HLA-A11	9,83% (6)	14,13% (55)	0,361	10,41% (427)
HLA-A23	18% (11)	8,7% (34)	0,024	11,22% (460)
HLA-A24	9,83% (6)	17,73% (69)	0,124	16,17% (663)
HLA-A25	3,27% (2)	2% (8)	0,547	2,29% (94)
HLA-A26	1,63% (1)	5,39% (21)	0,206	5,98% (245)
HLA-A29	13,11% (8)	5,14% (20)	0,017	8,39% (344)
HLA-A30	11,47% (7)	12,85% (50)	0,764	12,63% (518)
HLA-A31	14,75% (9)	7,45% (29)	0,057	8,34% (342)
HLA-A32	1,63% (1)	4,62% (18)	0,281	6,02% (248)
HLA-A33	4,91% (3)	5,91% (23)	0,757	6,56% (260)
HLA-A34	3,27% (2)	2% (8)	0,547	1,80% (74)
HLA-A36	0% (0)	1,02% (4)	0,426	1,63% (67)
HLA-A66	3,27% (2)	1,54% (6)	0,340	2,27% (91)
HLA-A68	4,91% (3)	14,13% (55)	0,046	12,71% (521)
HLA-A74	6,55% (4)	3,08% (12)	0,173	3,73% (153)
HLA-A80	1,63% (1)	0,25% (1)	0,131	0,51% (21)
HLA-B7	8,2% (5)	12% (47)	0,377	14,05% (576)
HLA-B8	9,83%(6)	10% (39)	0,963	8,37% (343)
HLA-B13	4,91% (3)	5,14% (20)	0,941	3,61% (148)
HLA-B14	6,55% (4)	12%(47)	0,206	9,71% (398)
HLA-B15	13,11% (8)	16,2% (63)	0,539	19,34% (793)
HLA-B18	16,39%(10)	9,25% (36)	0,087	8,54% (350)
HLA-B27	8,2% (5)	3,85% (15)	0,126	4,02% (165)
HLA-B35	2,82% (11)	24,67% (96)	0,257	20,93% (858)
HLA-B37	0% (0)	2% (8)	0,258	2,37% (97)
HLA-B38	3,27% (2)	4,1% (16)	0,757	3,12% (128)
HLA-B39	6,55% (4)	5,14% (20)	0,647	6,24% (256)
HLA-B40	8,2% (5)	7,96% (31)	0,951	9,29% (381)
HLA-B41	0% (0)	1,54% (6)	0,329	2,2% (90)

Continua

Antígeno HLA	DMPT (+) (n=61)	DMPT (-) (n=389)	P	População geral Doadores
			DMPT(+) vs DMPT(-)	n=4100 (%)
HLA-B42	0% (0)	5,65% (22)	0,057	4,22% (173)
HLA-B44	22,95% (14)	17,22% (67)	0,279	19,66% (806)
HLA-B45	3,27% (2)	3,08% (12)	0,935	4,73% (194)
HLA-B47	1,63% (1)	0,5% (2)	0,315	0,37% (15)
HLA-B48	1,63% (1)	2% (8)	0,829	1,22% (50)
HLA-B49	3,27% (2)	5,65% (22)	0,442	4,78% (196)
HLA-B50	3,27% (2)	4,37% (17)	0,693	3,78% (155)
HLA-B51	26,22% (16)	16,96% (66)	0,081	14,27% (585)
HLA-B52	6,55% (4)	4,37% (17)	0,451	4% (164)
HLA-B53	6,55% (4)	5,91% (23)	0,844	5,76% (236)
HLA-B54	0% (0)	0,5% (2)	0,575	0,22% (9)
HLA-B55	1,63% (1)	1,54% (6)	0,955	2,56% (105)
HLA-B56	0% (0)	1,79% (7)	0,291	0,68% (28)
HLA-B57	6,55% (4)	3,08% (12)	0,173	5,63% (231)
HLA-B58	6,55% (4)	4,62% (18)	0,516	5,69% (270)
HLA-B67	0% (0)	0,25% (1)	0,692	0,15% (6)
HLA-B73	0% (0)	0,25% (1)	0,692	0,12% (5)
HLA-B78	0% (0)	0,25% (1)	0,692	0,15% (6)
HLA-B81	1,63% (1)	1,02% (4)	0,672	1,56% (64)
HLA-B82	1,63% (1)	0,5% (2)	0,315	0,10% (4)
HLA-DR1	14,75% (9)	18,25% (71)	0,592	19,1% (784)
HLA-DR3	11,47% (7)	20% (78)	0,112	17,9% (732)
HLA-DR4	27,86% (17)	21,33% (83)	0,297	23,5% (963)
HLA-DR7	29,5% (18)	22,87% (89)	0,258	21,8% (894)
HLA-DR8	11,47% (7)	10,53% (41)	0,826	11,9% (489)
HLA-DR9	1,63% (1)	2,31% (9)	0,740	4,2% (174)
HLA-DR10	1,63% (1)	5,14% (20)	0,228	4,5% (186)
HLA-DR11	27,86% (17)	26,47% (103)	0,819	22,8% (933)
HLA-DR12	1,63% (1)	4,88% (19)	0,253	3,7% (152)
HLA-DR13	32,78% (20)	27% (105)	0,348	24,9% (1019)
HLA-DR14	11,47% (7)	9,76% (38)	0,680	7,5% (306)
HLA-DR15	16,39% (10)	17,73% (69)	0,797	21,1% (866)
HLA-DR16	9,83% (6)	4,62% (18)	0,092	6,6% (271)

O tipo de doador também não foi preditor de DMPT,⁵ apesar de ser um dado controverso na literatura, pois alguns estudos não encontraram essa associação, no entanto o transplante de doador falecido já foi apontado como fator de risco para DMPT. Supostamente, inferimos que isto se deu pela diferença de imunossupressão quando comparado ao transplante renal com doador vivo.^{4,13,19} Apesar de 80% dos nossos pacientes serem portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), não encontramos relação com risco de DMPT,⁵ embora outros estudos relatem essa associação.⁴

Apesar do grupo com DMPT ter utilizado dose cumulativa de corticosteróides, ligeiramente maior que o grupo sem DMPT, isso não influenciou no desenvolvimento de DMPT.⁵ Os corticosteróides apresentam efeito diabetogênico através de vários mecanismos, como piora da resistência insulínica, aumento da gliconeogênese hepática, aumento de peso e dislipidemia induzida por lipólise, além da redução da massa muscular, diminuição da captação de glicose e síntese de glicogênio nas células musculares esqueléticas.^{20,21} Outros autores relataram que a retirada de 5mg de prednisolona não altera sensibilidade à insulina de forma importante, podendo levar ao aumento do risco de rejeição aguda, piora da proteinúria e recorrência de glomerulonefrite, não sendo recomendada deste modo sua retirada do regime imunossupressor.²²⁻²⁴

Nosso estudo também não conseguiu identificar como fator de risco para DMPT o uso de nenhum imunossupressor incluído no regime terapêutico,⁵ conforme também discutido na literatura.^{4,25,26} No entanto, ressaltamos que o FK pode induzir a apoptose de células beta pancreáticas, diminuindo a exocitose de insulina, e reduzir a transcrição do gene da insulina, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de DMPT.²⁷

O Sirolimo pode levar ao aumento da gliconeogênese hepática e redução da captação de glicose induzindo DM por severa intolerância à glicose, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.²⁸⁻³⁰ O everolimo por sua vez apresenta menor impacto na função das células beta pancreáticas quando comparado ao sirolimo.²⁷ Diante disso, pacientes que trocaram CsA por everolimo tiveram ocorrência de DMPT significativamente menor comparados aos que permaneceram em uso de CsA, além de melhor função renal, embora tenha causado taxas de rejeição mais altas do enxerto renal.³¹ Por outro lado, outro estudo não mostrou diferença na incidência ou gravidade da DMPT com conversão precoce de CsA para everolimo.³² Diante disso, também não encontramos relação entre o uso de imTOR e DMPT,⁵ possivelmente

pelo baixo número de pacientes que utilizou essas drogas.

Além do HLA, outros fatores genéticos de risco ao DMPT têm sido relatados, como o CY2224 rs2296241, que foi associado ao risco de DMPT após pesquisa da associação de variáveis clínicas e cinco polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) selecionados com DMPT em receptores chineses de transplante renal em uso de tacrolimo.³³ A relação entre DMPT e biomarcadores relacionados à inflamação (fator de necrose tumoral solúvel tipo 1, Pentraxin 3, fator de inibição de migração de macrófagos e receptor endotelial de Proteína C) também foi evidenciada.³⁴ Adicionalmente, uma variante genética no gene CYP4F2, o principal gene implicado na síntese de hidroxicosato tetraenóico, o qual desempenha um papel importante no transplante renal e DM, esteve associada ao risco de DMPT.³⁵ Esses achados trazem perspectivas para que estudos futuros possam comprovar uma susceptibilidade genética para DMPT, oferecendo gradativamente base sólida para ações preventivas cada vez mais precoces, de modo a evitar seu desenvolvimento e, conseqüentemente, suas complicações para o paciente e para o enxerto renal.

Por fim, a prevenção e o tratamento do DMPT continuam sendo baseados na atuação sobre fatores de risco modificáveis, uma vez que fatores de risco não modificáveis ainda permanecem controversos. Mudança no estilo de vida, controle glicêmico rígido, introdução precoce de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e escolha e ajuste do regime imunossupressor têm sido mostrados como ações fundamentais na redução de DMPT.³⁶ Não menos importante que tais medidas é o tratamento farmacológico precoce do DMPT, tendo como opções terapêuticas disponíveis a metformina, meglitinidas, agonistas do glucagon-like peptide (GLP1), inibidores da dipeptidil dipeptidase (DPP4), inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) e insulina.³⁷⁻⁴⁰ Prevenção, identificação de pacientes sob risco de desenvolver DMPT e tratamento precoces não apenas reduzem a ocorrência de DMPT, mas também seu risco cardiovascular, uma vez que a doença cardiovascular é a maior causa de morte em receptores de transplante renal, além de ser responsável por 30% da perda do enxerto.^{41,42}

Por ser um estudo retrospectivo tivemos limitações quanto aos dados faltantes nos prontuários, como proteinúria, ausência de teste oral de tolerância a glicose e hemoglobina glicada, além de insulina sérica e índices para avaliação de resistência insulínica, uma vez que não estão incluídos na rotina do serviço.

CONCLUSÃO

Concluimos que a detecção precoce dos fatores de risco é importante pois pode ser útil para estratificação de risco dos pacientes para determinarmos estratégias adequadas para redução de ocorrência de DMPT.

O estudo de associação entre antígenos HLA e DMPT mostrou associação positiva com HLA- A23 e HLA-A29 e associação negativa com HLA-A68, porém novos estudos são necessários para confirmar esses achados.

ABSTRACT

Introduction: Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) increases both morbidity and mortality, resulting in cardiovascular complications in kidney transplanted recipients, and loss of renal graft. Risk factors for PTDM are divided into modifiable and non-modifiable. The impact of human leucocyte antigens (HLA) on PTDM is a subject of debate in the literature. **Purpose:** To verify prevalence of PTDM and its relationship with genetic factors. **Methods:** 450 patients who have undergone renal transplantation were investigated as to the association between HLA-A, -B and -DR antigens and PTDM. The frequencies of HLA-A, -B and -DR antigens were compared between recipients with and without PTDM diagnosis over three years after transplantation. **Results:** In the studied population, 60% were male, 47.2% were black and 57.8% received kidney from a deceased donor. PTDM was diagnosed in 61 patients (13.5%), 315 (70%) remained with normal blood glucose levels, and 74 (16.5%) developed impaired fasting blood glucose. Positive PTDM associations were observed in relation to HLA-A23 (18% vs 8.7%, $P = 0.024$) and HLA-A29 (13.1% vs 5.1%, $P = 0.017$), and negative association with HLA- A68 (4.9% vs 14.1%, $P = 0.046$). **Conclusion:** We found a statistical relationship between PTDM and HLA-A23, HLA-A29 and HLA-A68. However, further studies are needed to reach a final conclusion whether genetic susceptibility factors are associated with the development of PTDM.

Descritores: Diabetes Mellitus; Kidney Transplantation; Risk Factors; HLA Antigens.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de Mestrado à Débora Dias de Lucena.

REFERÊNCIAS

1. Tufton N, Ahmad S, Rolfe C, Rajkariar R, Byrne C, Chowdhury TA. New-onset diabetes after renal transplantation. *Diabet Med.* 2014;31(11):1284-92.
2. Cosio FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(6):2415-21.
3. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003; 3(2):178-85.
4. Bastos Jr. MAV, Oliveira MS, Castro SH, Cunha EF, Moraes ERS, Ruzzani F, et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante renal. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(2):271-7.
5. Lucena DD, de Sá JR, Medina-Pestana JO and Rangel EB. Modifiable Variables Are Major Risk Factors for Posttransplant Diabetes Mellitus in a Time-Dependent Manner in Kidney Transplant: An Observational Cohort Study. *Journal of Diabetes Research.* 2020; Volume 2020, Article ID 1938703, 10 pages.

Antígenos HLA estão associados a risco de diabetes mellitus pós-transplante?

6. Torres-Romero LF, Santiago-Delpin EA, de Echegaray S, Solis DR, Rodriguez-Trinidad AT, Gonzalez-Caraballo ZA, et al. HLA is not predictive of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc.* 2006;38(3):914-5.
7. Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, Amouzegar A, Einollahi B, Firouzan A, Hemati K, et al. Is HLA-DR6 a protective factor against posttransplantation diabetes mellitus?. *Transplant Proc.* 2005; 37(7):3098-100.
8. Yu SJ, Peng L, Xie XB, Peng FH, Fang CH, Wang Y, et al. Correlation Between HLA and Posttransplantation Diabetes Mellitus in the Han Population in South China. *Transplant Proc.* 2010; 42(7): 2509-12.
9. Sumrani NB, Delaney V, Ding ZK, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era--an analysis of risk factors. *Transplantation.* 1991;51(2):343-7. DOI: 10.1097/00007890-199102000-00014.
10. Nieuwenhuis MG, Kirkels JH. Predictability and other aspects of post-transplant diabetes mellitus in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20(7):703-8. doi: 10.1016/s1053-2498(01)00257-1. PMID: 11448794.
11. Pietrzak-Nowacka M., Safranow K., Nowosiad M., Dębska-Ślizień A., Dziewanowski K., Głyda M., Jankowska M., Rutkowski B. and Ciechanowski K. HLA-B27 is a Potential Risk Factor for Posttransplantation Diabetes Mellitus in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients. *Transplantation Proceedings.* 2010;42(9):3465-70.
12. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of Lifestyle Modification in Renal Transplant Recipients with Postprandial Hyperglycemia. *Transplantation.* 2008;85(3):353-8.
13. Alshamsi, S. Risk factors and their relative strengths for new onset diabetes after transplantation (nodat). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):iii653.
14. Joss N, Staatz CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2007;21(1):136-43.
15. Campos EF, Doxiadis IIN, Temin J, Plothow A, Bellintani EC, Miyamoto Y, et al. Proposal for a program to enhance renal transplantation opportunity for highly sensitized patients. *J Bras Transp.* 2010; 13:1221-80
16. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(3):495-505.
17. Teixeira APSF, Fernandes NMS, da Mata GF, Chaoubah A, de Paula RB, Bastos MG. Prevalência de síndrome metabólica e fatores associados em pacientes transplantados renais. *J Bras Nefrol* 2012;34(1):16-21.
18. Baron PW, Infante S, Peters R, Tilahun J, Weissman J, Delgado L, et al. Post-Transplant Diabetes Mellitus After Kidney Transplant in Hispanics and Caucasians Treated with Tacrolimus-Based Immunosuppression. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-85.
19. Copstein L, Garcia JP, Zelmanovitz T, Gonçalves LF, Manfro RC. Post Transplant Diabetes Mellitus in Cyclosporine Treated Renal Transplant Recipients. *Braz.J. Bras. Nefrol.* 2008;30(1):59-65.
20. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
21. Rangel EB. The metabolic and toxicological considerations for immunosuppressive drugs used during pancreas transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(12):1531-48.
22. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3233-9.
23. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernández D; Spanish Group for Evidence-Based Medicine in Renal Transplantation. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation.* 2004;78:1548-56.
24. Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int.* 2018;31:175-86.
25. Tillmann FP, Rump LC, Quack I. HbA1c levels at 90 days after renal transplantation in non-diabetic recipients predict de novo pre-diabetes and diabetes at 1 and 3 years after transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(8):1529-34.
26. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001;59(2):732-7.
27. Rangel, EB. Tacrolimus in pancreas transplant: a focus on toxicity, diabetogenic effect and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1585-605.
28. Silva GF, de Paula MI, Rangel EB. mTOR inhibitors in pancreas transplant: adverse effects and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(4):367-385.
29. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res.* 2002; 43:1170-80.
30. Teutonico A, Schena PF, Di PS. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3128-35.
31. Källe F, Seckinge J, Schaiër M, Morath C, Schwenger V, Zeier M, et al. Switch to an everolimus-facilitated cyclosporine A sparing immunosuppression improves glycemic control in selected kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2017;31(8):13067.
32. Sommerer C, Witzke O, Lehner F, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, et al. Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol.* 2018 Sep 19;19(1):237.

33. Zhang X, Men T, Liu H, Li X, Cai M. Genetic risk factors for post-transplantation diabetes mellitus in Chinese Han renal allograft recipients treated with tacrolimus. *Transpl Immunol.* 2018;49:39-42.
34. Heldal TF, Ueland T, Jenssen T, Hartmann A, Reisaeter AV, Aukrust P, et al. Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: a retrospective study. *Transpl Int.* 2018;31(5):510-19.
35. Gervasini G, Luna E, García-Cerrada M, García-Pino G, Cubero JJ. Risk factors for post-transplant diabetes mellitus in renal transplant: Role of genetic variability in the CYP450-mediated arachidonic acid metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2016; 419: 158-64.
36. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipient. Chapter 15: Diabetes Mellitus. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S65–S65.
37. Hornum M, Lindahl JP, Zur-Muhlen B, Jenssen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation. *Transplant International.* 2013; 26:1049-60.
38. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant.* 2011;11(7):76-81.
39. Larsen JL. Potential risks of metformin in transplant patients. *Am J Transplant.* 2012;12(3):795; author reply 796.
40. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(4):739-49.
41. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Midtvedt K, Aakhus S, Stenstrøm J, Mørkrid L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):1047-52.
42. Vella J, Lentine KL. Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient. *UpToDate* 2014.

NECESSIDADES DE INFORMAÇÃO A RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE FÍGADO

Information needs for liver transplantation recipients

*Luciana da Costa Ziviani¹, Karina Dal Sasso Mendes², Tatiane Matins-Pedersoli¹
Fabiana Murad Rossin Molina³, Cristina Maria Galvão²*

RESUMO

Objetivo: Avaliar as necessidades de informação de receptores de transplante de fígado em atendimento ambulatorial hospitalar. **Método:** Estudo descritivo conduzido em centro transplantador brasileiro. A amostra foi composta por 92 participantes. A coleta de dados ocorreu no período de cinco meses, com a aplicação de instrumento adaptado. **Resultados:** As necessidades de informação que obtiveram médias maiores foram as complicações após o transplante (5,35), os medicamentos após a cirurgia (5,29), e alimentação após o transplante (4,53). As necessidades de informação que obtiveram médias menores foram referentes à gravidez e anticoncepção (0,28), atividades sociais e de lazer (0,89), e retorno ao trabalho/estudos (0,97). **Conclusão:** O conhecimento produzido sobre as necessidades de informação pode auxiliar no planejamento de intervenções educativas, as quais podem melhorar a qualidade da assistência, a adesão ao tratamento e a prevenção de complicações após o transplante.

Descritores: Enfermagem Perioperatória; Transplante de Fígado; Competência em Informação; Determinação de Necessidades de Cuidados de Saúde; Transplantados.

Instituições:

¹ Centro Interescolar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

³ Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Correspondência:

Karina Dal Sasso Mendes
E-mail: dalsasso@eerp.usp.br

INTRODUÇÃO

A readaptação do paciente após o transplante de fígado deve iniciar-se na internação e permanecer após a alta hospitalar e no acompanhamento ambulatorial, com o objetivo de promover a independência para os cuidados necessários no domicílio.¹ Para tal, o ensino é crucial e pode favorecer a adesão do paciente e cuidadores às informações recebidas, no uso dos medicamentos e na redução das complicações e reinternações.² Além disso, o aprendizado do paciente pode auxiliar na promoção e manutenção da saúde, bem como estimular a sua participação no tratamento e na reabilitação.³⁻⁴

A educação em saúde pode ser definida como o processo que melhora o conhecimento e as habilidades do paciente no manejo do autocuidado, para o comportamento adequado em suas práticas de saúde.⁵ Esse processo envolve a identificação do que ensinar, considerando

as principais barreiras para o aprendizado, a definição dos objetivos individuais, a escolha das melhores intervenções e a realização de avaliação criteriosa de todo o processo ensino-aprendizagem (E-A).⁶

Para o processo de E-A ser efetivo, é importante a participação do paciente. Esse processo deve ser visto como uma ação conjunta, na qual, por exemplo, o paciente ajuda a determinar quais são as informações que devem ser fornecidas. As intervenções educativas devem ser baseadas no conhecimento científico, na experiência clínica e contemplar as necessidades do paciente.⁵⁻⁶

A equipe multiprofissional deve considerar não apenas o que o paciente precisa saber, mas principalmente o que ele deseja saber, suas percepções e expectativas. Os resultados de estudos demonstraram que os pacientes relataram maior satisfação e adesão ao tratamento, redução da ansiedade e melhora na qualidade de vida, quando perceberam que as preocupações e déficits do conhecimento foram abordados pelos profissionais de saúde.^{4,7-8}

O ensino do paciente é tópico de interesse entre os enfermeiros, sendo considerado como papel relevante deste profissional. O enfermeiro tem responsabilidade no investimento de esforços em atividades que promovam o aperfeiçoamento de intervenções educativas, com o uso de estratégias de aprendizagem, as quais, podem melhorar a qualidade dos resultados para o paciente e a família. Por meio da educação em saúde, o enfermeiro pode proporcionar ao paciente a sua adaptação à doença, a prevenção de agravos e complicações, bem como a aplicação terapêutica prescrita pelo médico de forma segura e efetiva.^{6,8-9}

O primeiro passo para o processo E-A é o indivíduo reconhecer quais são as suas necessidades de informação, as quais podem ser definidas como a falta de habilidade, domínio ou conhecimento da pessoa em lidar com aspectos considerados importantes para sua vida.⁸ Conhecer o que o paciente quer e precisa saber é relevante para a evolução do processo E-A, no qual devem ser utilizadas estratégias didáticas voltadas para a participação, vivências e dificuldades, respeitando a individualidade de cada aprendiz.⁵⁻⁶

O desenvolvimento do presente estudo consiste no primeiro passo para auxiliar a implementação do processo E-A de forma efetiva nos serviços de saúde. Salienta-se, ainda, a importância desse processo devido à complexidade do procedimento e à necessidade de compreender todas as fases do transplante de fígado, o que requer constante provisão de informações pela equipe multiprofissional para o paciente e a família.

Assim, os resultados da pesquisa podem auxiliar na identificação de problemas relacionados às informações oferecidas no programa de transplante e oferecer subsídios para repensar a atuação do enfermeiro na prática clínica. Além disso, pode fornecer dados que contribuam para a implementação de intervenções educativas efetivas no pós-operatório do transplante de fígado, bem como diminuir as lacunas de conhecimento devido à escassez de estudos na literatura internacional e nacional sobre as necessidades de informação de pacientes submetidos a transplantes de órgãos. Frente ao exposto, a pesquisa teve como objetivo avaliar as necessidades de informação de receptores de transplante de fígado, em atendimento ambulatorial de centro transplantador de referência do interior do estado.

MÉTODOS

Trata-se de estudo com delineamento de pesquisa não experimental, tipo descritivo. O estudo foi realizado em hospital geral, público, do interior do estado de São Paulo, com programa de transplante de fígado cadastrado no Sistema Nacional de Transplantes. A população foi constituída pelos receptores de fígado, com doador falecido, que estavam em atendimento ambulatorial no ano de condução da pesquisa.

Em relação aos critérios de seleção, foram incluídos os participantes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos. Foram excluídos os pacientes que apresentaram sequela neurológica de encefalopatia ou com déficit cognitivo e os que faltaram ou não compareceram ao retorno ambulatorial no período da coleta de dados.

No início da coleta de dados, 135 receptores de fígado estavam em atendimento ambulatorial no hospital selecionado para a condução do estudo. Assim, a amostra foi composta de 92 pacientes que atenderam aos critérios de seleção. Dos 135 pacientes, cinco foram excluídos por sequela neurológica de encefalopatia ou déficit cognitivo e os 38 receptores restantes foram excluídos em decorrência da falta à consulta ambulatorial ou não agendamento da mesma, durante o desenvolvimento da pesquisa. A coleta de dados ocorreu no período de cinco meses.

Para a coleta de dados, foi elaborada versão adaptada de instrumento construído e submetido à validação aparente e de conteúdo por pesquisadores nacionais na temática enfermagem em transplante de fígado.⁴ A versão adaptada do instrumento também foi submetida à validação aparente e de conteúdo por cinco juízes (três enfermeiros e dois médicos). A concordância das respostas entre os juízes sobre os itens do instrumento

foi superior a 80%. As sugestões apresentadas foram referentes à forma de apresentação do instrumento, as quais foram acatadas pelos pesquisadores. Assim, o instrumento empregado na coleta de dados tinha três partes. Na primeira, os dados de registro eram direcionados para a identificação sociodemográfica do paciente (dados de identificação). Na segunda parte, os dados eram referentes ao período pós-operatório de transplante de fígado e, na terceira parte, sobre as necessidades de informação para os receptores de transplante de fígado.

A coleta de dados foi realizada da seguinte forma: (1) no início de cada semana, durante o período de coleta de dados, o pesquisador tinha conhecimento da listagem de receptores agendados para a sexta-feira, por meio do sistema informatizado do hospital; (2) no dia agendado para o paciente, antes da consulta médica, o pesquisador forneceu as informações quanto ao objetivo da pesquisa, convidando-o para participar do estudo e, por meio de entrevista, realizou a aplicação do instrumento de coleta de dados; (3) em relação à aplicação da terceira parte do instrumento (necessidades de informação), o paciente foi motivado a verbalizar o que gostaria de aprender. Para tal, foi formulado um cartão, contendo 22 sugestões de assuntos relacionados ao pós-operatório de transplante de fígado contidas no instrumento, ficando a critério do paciente utilizar ou não o cartão mencionado. Cada paciente elencou 10 assuntos; (4) após a entrevista, os dados não informados pelo paciente foram coletados do prontuário e do site da Central Estadual de Transplantes.

Para compreender a necessidade de informação dos receptores de transplante de fígado, as 22 sugestões de assuntos foram agrupadas em cinco categorias preconizadas por estudiosos⁵ sobre os principais assuntos a serem abordados no preparo de receptores de transplante de órgãos para o autocuidado no domicílio, a saber: (1) manejo das potenciais complicações (complicações em longo prazo, higiene corporal, exposição solar, alimentação, recidiva da doença, vacinação); (2) manejo dos medicamentos; (3) questões sobre estilo de vida (exercícios físicos, atividade sexual, métodos anticoncepcionais e gravidez, retorno ao trabalho, estudo, uso de substâncias alcoólicas e tabaco, atividades sociais e de lazer); (4) práticas de autocuidado (cuidados com a ferida cirúrgica, drenos e cateteres, autocuidado no domicílio, alterações emocionais, uso de máscara após a cirurgia); e (5) seguimento após alta hospitalar (realização de exames clínicos e laboratoriais, seguimento às consultas ambulatoriais, contato com a família doadora, sobrevida após o transplante).

A análise dos dados foi realizada na forma descritiva.

Os dados foram inseridos em planilha eletrônica do programa Excel®. Após o processo de validação para correção de possíveis erros de digitação, o banco de dados foi exportado para o programa estatístico GraphPad InStat 3.05 (GraphPad Software, Inc) e a estatística descritiva foi executada, tais como: média aritmética, desvio-padrão, mediana, valores mínimo e máximo para as variáveis quantitativas. As variáveis qualitativas investigadas foram apresentadas pela frequência de distribuição dos participantes entre as categorias existentes.

Para o cálculo das necessidades de informação, cada paciente elencou 10 assuntos, sendo que as respostas obtidas foram listadas em ordem decrescente de importância, ou seja, o tópico de maior interesse para o participante recebeu a pontuação 10 e o de menor interesse recebeu um ponto. Desta forma, para cada uma das sugestões de assunto consideradas, realizou-se a média aritmética por meio da divisão entre a somatória de cada sugestão e o número total de indivíduos participantes (n=92). Para salientar o interesse dos participantes em relação a cada sugestão de assunto apresentada, também foi indicado o número de pacientes que responderam a cada sugestão investigada no estudo.

Para a comparação de dados de determinada variável quantitativa entre dois grupos, inicialmente, verificou-se a distribuição normal por meio do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Caso os grupos amostrais apresentassem distribuição normal ($p > 0,05$), o método estatístico paramétrico foi empregado (teste t de Student), para comparações entre as médias de duas amostras independentes. Caso ao menos um dos grupos amostrais apresentasse desvios significativos em relação à distribuição normal ($p < 0,05$), empregou-se o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney, método estatístico não paramétrico para comparações entre as médias de duas amostras independentes. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAE no 20115713.3.0000.5393), em conformidade com a Resolução n. 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Dentre as características da amostra, houve predomínio do sexo masculino (n=71; 77,17%). A média de idade foi de 54,48 anos (DP=10,21), a maioria apresentava idade superior a 51 anos, com 39 (42,39%) receptores com idade entre 51 e 59 anos e 29 (31,52%) com idade superior a 60 anos, sendo os valores mínimo e máximo

de 21 e 75 anos. Na análise do grau de instrução dos pacientes (anos de estudos), a média foi de 9,02 anos (DP=4,24), destaca-se que 50% cursaram até o ensino fundamental.

Em relação ao perfil clínico, no dia do transplante, os pacientes apresentaram média de 24,34 pontos (DP=4,98) nos valores do Model for End-stage Liver Disease (MELD), sendo que a maioria (n=67; 72,83%) foi classificada entre 20 e 29 pontos, considerado grau moderado de severidade da doença hepática. No presente estudo, 52 (56,52%) pacientes tiveram situação especial para a realização da cirurgia, ou seja, apresentaram condições clínicas que aumentaram o valor do MELD, tais como hepatocarcinoma, ascite refratária, encefalopatia hepática, entre outras.

No que tange à causa da doença crônica do fígado que acarretou o transplante, constatou-se predomínio da causa viral (hepatites B ou C) em 38 (41,30%) pacientes da amostra, seguida de causa alcoólica em 22 (23,91%), causa criptogenética em 15 (16,30%) e quatro (4,35%) com causa viral e alcoólica em conjunto. Dos 92 participantes, independentemente da etiologia que acarretou a doença crônica do fígado, 28 (30,43%) apresentaram hepatocarcinoma durante o período de espera para o transplante de fígado.

Na análise do período de internação após o transplante, a média foi de 21,35 dias (DP=19,61), valores mínimo e máximo de cinco e 120 dias de internação. Dos 92 participantes, 36 (39,13%) foram classificados no intervalo de sete a 14 dias de internação, 29 (31,52%), com internação acima de 21 dias, 18 (19,57%) de 15 a 21 dias, e apenas nove (9,78) ficaram internados por até sete dias.

Na amostra investigada, 44 (47,83%) pacientes não tiveram complicações no período pós-operatório, sendo que, dos 48 que apresentaram complicações após o transplante, 33 (68,75%) foram complicações clínicas e 15 (31,25%), cirúrgicas. As complicações cirúrgicas incluíram as vasculares, biliares, sangramentos cirúrgicos e lesões no diafragma, e as complicações clínicas foram a rejeição do enxerto, lesões de preservação do órgão transplantado, infecções, toxicidade aos medicamentos, sangramentos por coagulopatias e comprometimento da função renal. Salienta-se que, dos 92 participantes da pesquisa, apenas cinco (5,43%) foram submetidos ao retransplante devido às complicações pós-operatórias.

Com relação ao Índice de Massa Corporal (IMC), houve predomínio de pacientes com peso normal, ou seja, 42 (45,65%) apresentaram IMC entre 18,50 e 24,99 Kg/m² após o transplante, seguidos de 31 (33,70%) com

sobrepeso (IMC acima de 25 Kg/m²). Quanto à terapia medicamentosa de imunossupressão empregada para evitar rejeição ao órgão transplantado, 34 (36,96%) participantes fizeram uso apenas do tacrolimus, 35 (38,04%) utilizaram o tacrolimus associado ao micofenolato sódico, 10 (10,87%) utilizaram ciclosporina associada ao micofenolato sódico, cinco (5,43%) fizeram uso apenas de ciclosporina e oito (8,70%) utilizavam outros medicamentos imunossupressores.

No que se refere às fontes de informações relacionadas às necessidades de aprendizagem dos receptores de transplante de fígado, 91 (98,91%) pacientes referiram ter recebido as informações necessárias para os cuidados domiciliares após o transplante, no momento da alta hospitalar, sendo que 90 (97,83%) citaram a equipe multidisciplinar como uma das fontes principais de informação no pós-operatório. Em relação à preferência sobre os métodos de ensino na aquisição de conhecimentos, a leitura (60,87%), a orientação individual (54,35%) e ouvir explicações (52,17%) foram as estratégias verbalizadas com maior frequência pelos receptores de transplante de fígado. Ressalta-se que os pacientes poderiam optar por até três métodos de ensino nas respostas ao item.

Na análise da média das necessidades de informação, as complicações após o transplante foi o assunto que obteve média maior (5,35) e, portanto, pode-se inferir de maior interesse para os receptores de transplante de fígado (Tabela 1). Outra necessidade em destaque foi sobre os medicamentos após a cirurgia (efeitos colaterais e cuidados), a qual teve média de 5,29, seguida pela alimentação após o transplante (média de 4,53). As necessidades de informação de menor interesse foram referentes à gravidez e anticoncepção (média de 0,28), atividades sociais e de lazer (média de 0,89) e ao retorno ao trabalho/estudos (média de 0,97).

Na comparação de resultados, os receptores de fígado foram divididos em dois grupos: grupo I (n=46), pacientes com escolaridade igual ou inferior ao ensino fundamental, e o grupo II (n=46) pacientes com escolaridade igual ou superior ao ensino médio (Tabela 2). Na análise estatística, os resultados evidenciaram que a idade ($p<0,0001$) e a média de anos de estudos ($p=0,0088$) entre os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa. Em relação às necessidades de informação, as médias foram semelhantes (sem diferença estatisticamente significativa) entre os grupos, nas cinco categorias sobre sugestões de assunto, sendo que a média maior foi na categoria manejo dos medicamentos para ambos os grupos (grupo I= 5,28 e grupo II=5,30).

Tabela 1 – Distribuição dos valores das respostas sobre as necessidades de informação dos receptores de transplante de fígado.

Necessidades de informação	Classificação por importância	Nº de pacientes respondentes	Média
Manejo das potenciais complicações			
Complicações após o TF*	492	62	5,35
Higiene corporal e bucal	399	59	4,34
Exposição solar	305	58	3,32
Alimentação após o TF*	417	74	4,53
Recidiva do vírus no fígado	164	39	1,78
Vacinas permitidas	206	54	2,24
Manejo dos medicamentos			
Medicamentos após o TF*	487	65	5,29
Questões sobre estilo de vida			
Exercícios físicos	187	37	2,03
Relações sexuais	128	26	1,39
Gravidez e anticoncepção	26	4	0,28
Retorno ao trabalho/estudo	89	17	0,97
Consumo de bebida alcoólica	237	42	2,58
Uso de cigarro	125	29	1,36
Atividades sociais e de lazer	82	27	0,89
Práticas de autocuidado			
Cuidados com a ferida operatória, drenos e sondas	337	45	3,66
Autocuidado no domicílio	148	29	1,61
Alterações emocionais	175	42	1,90
Uso de máscaras após o TF*	181	56	1,97
Seguimento após alta hospitalar			
Rotina de coleta de exames	353	59	3,84
Seguimento ambulatorial	292	47	3,17
Contato com a família doadora	96	18	1,04
Tempo de sobrevida após o TF*	134	31	1,46

TF* = transplante de fígado

Além da escolaridade, realizou-se a comparação entre os grupos, de acordo com o tempo de transplante, sendo o grupo I (n=41), pacientes com tempo de transplante < três anos, e o grupo II (n=51), pacientes com tempo de transplante ≥3 (Tabela 3). A idade (p=0,0247), o MELD (p<0,0001), o IMC (p=0,0116) e o tempo de transplante (p<0,0001) apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em relação às necessidades de informação, as médias foram semelhantes (sem diferença estatisticamente significativa) entre os grupos, em quatro categorias, sendo que houve diferença estatisticamente significativa na categoria seguimento após alta hospitalar, com média maior no grupo II (2,72 versus 1,95).

DISCUSSÃO

O conhecimento do perfil sociodemográfico e clínico, bem como o conjunto de necessidades de informação de receptores de fígado são aspectos relevantes para o enfermeiro planejar intervenções educativas efetivas, para contribuir na adesão do paciente ao tratamento proposto e ao sucesso do transplante.

Após o transplante, o paciente passa por diferentes alterações em sua rotina e estilo de vida. Ele precisa realizar retornos ambulatoriais semanais, cuja frequência pode diminuir conforme a evolução da condição de saúde. Além disso, coletas periódicas de exames sanguíneos, ingestão rigorosa de quantidade elevada

Tabela 2 – Distribuição dos receptores de transplante de fígado, segundo a escolaridade, idade, MELD, índice de massa corporal, período de internação, tempo de transplante e necessidades de informação.

Receptores (n = 92)			
	Grupo I (n=46) ≤ Ensino fundamen- tal Média (desvio padrão)	Grupo II (n=46) ≥ Ensino médio Média (desvio padrão)	p
Escolaridade (anos)	5,24 (1,80)	12,09 (2,36)	<0,0001*
Idade (anos)	56,96 (8,70)	52,00 (11,07)	0,0088*
MELD** (pontos)	23,49 (4,75)	25,12 (5,12)	0,0811*
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	26,90 (5,09)	25,79 (4,32)	0,2641***
Período de internação (dias)	22,74 (22,45)	19,96 (16,42)	0,8117*
Tempo de transplante (dias)	1.696,59 (1.297,24)	1.321,11 (1.192,50)	0,1587*
Necessidades de informação (categorias)			
Manejo das potenciais complicações	3,52 (1,11)	3,66 (0,97)	0,6846*
Manejo dos medicamentos	5,28 (4,25)	5,30 (4,20)	0,7810*
Questões sobre estilo de vida	1,32 (0,89)	1,39 (1,05)	0,9191*
Práticas de autocuidado	2,14 (1,44)	2,43 (1,42)	0,3194***
Seguimento após alta hospitalar	2,70 (1,79)	2,06 (1,59)	0,0682*

Teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney;* ** *MELD=Model for End-stage Liver Disease;* * *Teste t de Student*

Tabela 3 – Distribuição dos receptores de transplante de fígado, segundo a escolaridade, idade, MELD, índice de massa corporal, período de internação, tempo de transplante e necessidades de informação. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2014

Receptores (n = 92)			
	Grupo I (n=46) ≤ Ensino fundamen- tal Média (desvio padrão)	Grupo II (n=46) ≥ Ensino médio Média (desvio padrão)	p
Escolaridade (anos)	9,27 (3,91)	8,18 (4,10)	0,1162**
Idade (anos)	52,29 (9,31)	56,24 (10,64)	0,0247**
MELD** (pontos)	26,54 (4,91)	22,15 (4,03)	<0,0001**
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	24,97 (4,22)	27,45 (4,87)	0,0116****
Período de internação (dias)	19,00 (13,55)	23,24 (23,34)	0,5689**
Tempo de transplante (dias)	438,37 (303,91)	2.369,43 (1.044,16)	<0,0001**
Necessidades de informação (categorias)			
Manejo das potenciais complicações	3,70 (0,96)	3,50 (1,10)	0,3625****
Manejo dos medicamentos	5,15 (4,26)	5,41 (4,20)	0,7616**
Questões sobre estilo de vida	1,46 (1,04)	1,27 (0,90)	0,3629****
Práticas de autocuidado	2,40 (1,48)	2,19 (1,40)	0,5219**
Seguimento após alta hospitalar	1,95 (1,62)	2,72 (1,73)	0,0381**

TF = transplante de fígado;* *Teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney;* ****MELD=Model for End-stage Liver Disease;* *****Teste t de Student*

de medicamentos, cuidados com a ferida cirúrgica, reconhecimento dos sinais e sintomas de rejeição e de efeitos colaterais dos imunossupressores, entre outros cuidados, os quais são informados pela equipe multidisciplinar durante a internação, na alta hospitalar e, reforçados nos retornos ambulatoriais. Essas alterações no padrão de vida, juntamente ao medo do insucesso do transplante, geram ansiedade e estresse, experimentados pelo receptor em seu ambiente familiar. O enfermeiro, em conjunto com as ações interdisciplinares, poderá desenvolver planos de ensino para auxiliar pacientes e familiares no enfrentamento dessas situações, contribuindo para reduzir o estresse, melhorando a autoestima, a adesão ao tratamento e o retorno progressivo às atividades cotidianas.^{1-2,10}

Os objetivos da educação, após o transplante, são fortalecer o processo E-A iniciado durante a espera pelo órgão e preparar o paciente e a família com conhecimento e habilidades para participarem ativamente na gestão dos cuidados de saúde em longo prazo. A equipe multidisciplinar deve estar preparada para esclarecer as dúvidas e preocupações, bem como adaptar as informações sobre os cuidados pós-transplante de acordo com o nível social, educacional e cultural dos pacientes.⁵ Os resultados da presente pesquisa reforçaram a relevância da equipe multidisciplinar como uma das principais fontes de informação sobre os cuidados domiciliares após o transplante.

Em relação às necessidades de informação, as complicações após o transplante foi a que obteve média maior (5,35), seguida pelos medicamentos após a cirurgia (5,29). Esses resultados são similares aos indicados em pesquisa realizada no mesmo centro transplantador, com candidatos ao transplante de fígado, na qual as principais necessidades de informação relatadas foram relacionadas às complicações e aos cuidados, após o transplante.⁴ Em estudo desenvolvido na América do Norte, as questões relacionadas à qualidade de vida, ao uso de medicamentos e ao seguimento após o transplante, foram as lacunas de conhecimento identificadas entre os receptores de órgãos abdominais.⁸ Os dados mencionados apontam a preocupação dos pacientes, antes e após a intervenção cirúrgica, com o insucesso do transplante.

Na categoria manejo das potenciais complicações foram agrupadas seis necessidades de informação, com base na análise das médias de cada necessidade; pode-se inferir que os receptores indicaram que o aprendizado dos assuntos em questão é relevante na vida, após o transplante. Assim, reconhecer os sinais e sintomas, comparecer aos retornos ambulatoriais e realizar os exames regularmente podem prevenir

o aparecimento de infecções, rejeição, recidiva de tumores, recorrência da doença de base e efeitos secundários à imunossupressão.

Devido à doença que acarretou o transplante relacionar-se ao estado nutricional e à necessidade de restrições alimentares, os resultados deste estudo indicaram interesse dos receptores sobre alimentação segura após o transplante, sendo a que recebeu o maior número de votos (74) e a terceira maior média (4,53). Observou-se ainda que quando avaliado o IMC em relação ao tempo de transplante, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e II (Tabela 3). Esses resultados indicaram média maior de IMC em pacientes com três anos ou mais de transplante, dado que corrobora a necessidade de atenção da equipe de saúde com o controle de peso, após o transplante de fígado.

Em longo prazo, um dos principais objetivos sociais do transplante de fígado é o retorno do indivíduo à população economicamente ativa e produtiva. Contudo, após o transplante, diferentes problemas emocionais afetam a pessoa, como a depressão, o medo da rejeição e a ansiedade, que reduzem com frequência a capacidade para o trabalho e o convívio social.^{7,10-11} Apesar de alguns pacientes considerarem o retorno às atividades laborais como indicativo de boa recuperação pós-transplante, algumas condições para o regresso ao trabalho ainda causam preocupação nos receptores, a saber: exigências físicas, risco de infecção graças à exposição a diferentes grupos de pessoas e à incapacidade de executar as atividades necessárias. Outra preocupação indicada pelos pacientes é a perda dos benefícios financeiros conquistados antes do transplante, no caso de insucesso no retorno ao trabalho.¹²⁻¹³ No presente estudo, na categoria de questões sobre estilo de vida, foram agrupadas sete necessidades de informação, sendo que o retorno ao trabalho/estudo e as atividades sociais e de lazer, obtiveram médias mais baixas, indicando menor interesse dos receptores de transplante de fígado.

O transplante de fígado é um procedimento complexo, indicado para indivíduos com doença hepática grave, onde todas as alternativas terapêuticas já foram esgotadas. Na espera pelo transplante, os pacientes experimentam condições de estresse relacionadas ao estado físico e psicológico, agravadas pela doença e pela necessidade de aguardar um doador. Após o transplante, os receptores precisam aderir ao plano de tratamento complexo e contínuo que envolve a automedicação efetiva, dieta específica, acompanhamento ambulatorial frequente, mudanças no estilo de vida e autocuidado rigoroso, para que sejam atingidos bons resultados de

sobrevida e qualidade de vida, sendo que o sucesso dos transplantes está diretamente relacionado à adesão ao tratamento pós-operatório proposto.¹⁴⁻¹⁵

A melhoria da qualidade de vida e a prevenção de complicações podem ser alcançadas quando o paciente conhece a proposta terapêutica e a importância do seguimento das informações, após o transplante. O processo E-A é facilitado quando a equipe conhece o perfil social, econômico e cultural dos pacientes, ou seja, quais são as crenças, as dificuldades e as necessidades destes diante da condição de vida, cuidados e tratamento após a intervenção cirúrgica, em curto e longo prazo.^{11,16}

Assim, o conhecimento das necessidades de informação consiste no primeiro passo para o desenvolvimento de um plano de ensino efetivo. Nesse contexto, o enfermeiro, enquanto membro da equipe multiprofissional especializada, tem papel importante no planejamento e na implementação de intervenções educativas capazes de estabelecer vínculos e aumentar a satisfação dos pacientes, proporcionando melhor adesão ao tratamento proposto.

Como limitação do estudo, ressalta-se o tamanho amostral e a generalização dos resultados, que deve ser cautelosa, uma vez que foram avaliados receptores de

transplante de fígado de centro de referência do interior paulista.

CONCLUSÃO

Os resultados do estudo oferecem subsídios sobre o perfil sociodemográfico e clínico de receptores de transplante de fígado na realidade nacional, bem como sobre as necessidades de informação, que podem auxiliar o planejamento de intervenções educativas direcionadas para o processo de transplante de fígado, principalmente a adesão ao tratamento e a melhoria da qualidade de vida. Além disso, o conhecimento gerado pode auxiliar as equipes multiprofissionais especializadas em transplantes, em especial ao enfermeiro que tem papel de educador na saúde. Esse profissional pode desenvolver estratégias de E-A voltadas ao receptor de transplante de fígado, considerando as modificações no comportamento e estilo de vida destas pessoas. Devido à escassez de estudos nacionais sobre a temática investigada, os resultados também indicaram a necessidade de condução de novas pesquisas que poderão propor intervenções educativas que possam melhorar a qualidade da assistência, a adesão ao tratamento e a prevenção de complicações, após o transplante.

ABSTRACT

Purpose: Assessing the information needs to liver transplant recipients in outpatient hospital care. **Method:** Descriptive study conducted in a Brazilian transplant center. The sample consisted of 92 participants. Data collection was performed over a five-month period, with application of an adapted instrument. **Results:** The information needs that obtained the highest averages were: complications after transplantation (5.35), medications after surgery (5.29), and food intake after transplantation (4.53). The information needs that obtained lower averages were related to pregnancy and contraception (0.28), social and leisure activities (0.89), and return to work / study (0.97). **Conclusion:** The resulting knowledge on the information needs can help in planning educational interventions, which can improve the quality of care, treatment adherence and prevention of complications after transplantation.

Keywords: Organ Donors; Transplantation; Organ Donation; Students, Medical.

REFERÊNCIAS

1. Dias FFM, Almeida SS, Almeida MD. Assessment and enrolment process for liver transplantation: nursing management through quality indicators. *Einstein*. 2018;16(1):eAO3975.
2. Oliveira RA, Turrini RN, Poveda Vde B. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2016;24:e2778.
3. Sa AS, Ziviani LC, Castro ESO, Galvão CM, Mendes KD. Information needs of family caregivers regarding liver transplant candidates. *Rev Gaúcha Enferm*. 2016;37(1):e54650.
4. Mendes KD, Rossin FM, Ziviani Lda C, de Castro ESO, Galvão CM. Information needs of liver transplant candidates: the first step of the teaching-learning process. *Rev Gaúcha Enferm*. 2012;33(4):94-102.
5. Bernardina D, Phillips DK. Education for transplant patients and caregivers. In: Cupples S, Lerret S, McCalmont V, Ohler L, editors. *Core Curriculum for Transplant Nurses*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p. 50-85.
6. Bastable SB, Gramet P, Jacobs K, Sopczyk D. *Health professional as educator: principles of teaching and learning*. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2011. 628 p.
7. Oliveira PC, Mucci S, Silva ESV, Leite RF, Paglione HB, Erbs JL, et al. Assessment of Factors Related to Adherence to Treatment in Liver Transplantation Candidates. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2361-5.
8. Myers J, Pellino TA. Developing new ways to address learning needs of adult abdominal organ transplant recipients. *Prog Transplant*. 2009;19(2):160-6.
9. Serper M, Wolf MS. Is liver transplant education patient-centered? *Liver Transplant*. 2017;23(9):1233-4.
10. Teixeira HR, Marques DM, Lopes AR, Ziviani LC, Magro JT, Mente ED, et al. Anxiety and Stress Levels on Liver Transplantation Candidates. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2333-7.
11. Burra P, Ferrarese A, Feltrin G. Quality of life and adherence in liver transplant recipients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(2):180-6.
12. Mellinger JL, Volk ML. Transplantation for Alcohol-related Liver Disease: Is It Fair? *Alcohol Alcohol*. 2018;53(2):173-7.
13. Kimbell B, Murray SA. What is the patient experience in advanced liver disease? A scoping review of the literature. *BMJ Support Palliat Care*. 2015;5(5):471-80.
14. Gillespie M, Rizzolo D. A systems-based approach to patient care after liver transplantation. *JAAPA*. 2018;31(1):14-9.
15. Grogan TA. Liver transplantation: issues and nursing care requirements. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23(3):443-56.
16. Morales JM, Varo E, Lazaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant*. 2012;26(2):369-76.

PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL NO TRANSPLANTE HEPÁTICO: SÉRIE PROSPECTIVA DE CASOS

Intra-Abdominal Pressure in Hepatic Transplantation: Prospective Case Series

Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto; Luiz Eduardo Rafael Moutinho; Ludmila Rodrigues de Oliveira Costa; Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo; Raimundo Hugo Matias Furtado; Fernando Jorge Diniz Cavalcanti; Renata Ferreira Bezerra; Paulo Sergio Vieira de Melo; Américo Gusmão Amorim; Cláudio Moura Lacerda

RESUMO

Introdução: A hipertensão intra-abdominal (HIA) é uma complicação bastante frequente em pacientes críticos, que pode desencadear disfunção orgânica e mortalidade. O transplante de fígado produz diversos fatores de risco para a HIA e esse fenômeno pode subsidiar importantes informações sobre o desenvolvimento da lesão renal aguda (LRA) no pós-operatório precoce nesse grupo de doentes. **Objetivo:** Quantificar a pressão intra-abdominal (PIA), caracterizar a prevalência da HIA e avaliar a associação da HIA com a LRA nos receptores do transplante hepático. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e analítico, realizado prospectivamente durante a pandemia do SARS-COV-2, composto por amostra de conveniência que incluiu pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado, divididos em grupo H (PIA >12 mmHg) e grupo N (PIA <12 mmHg). Foi realizada uma recategorização para adequação do tamanho da nova amostra. **Resultados:** Foram realizados 16 transplantes de fígado, durante o período proposto do estudo, dos quais sete pacientes foram incluídos nesta análise. No total, 46 medidas da PIA foram executadas na amostra deste estudo. O índice de massa corporal, o Model for End-Stage Liver Disease Sodium (MELD-Na), o volume da ascite e a síndrome da reperfusão não distinguiram entre os grupos H e N. A PIA mediana foi de 10,5 mmHg, imediatamente após o transplante, com redução para 8.5 mmHg decorridas 48 horas. O perfil hemodinâmico foi bastante semelhante entre os grupos, entretanto houve maior uso de drogas vasoativas no grupo N e de fluidos intravasculares no grupo H. **Conclusão:** Não houve associação entre a LRA nos pacientes acometidos com HIA após o transplante hepático. Esse resultado pode não refletir com fidedignidade a relação da LRA e a HIA nessa população, devido ao poder da amostra dessa análise. Não foi possível estabelecer diferenças significativas entre os grupos H e N e a prevalência da HIA restringiu-se a níveis brandos. Os resultados sobre manejo hemodinâmico apoiam uma perspectiva mais otimista em relação ao uso de drogas vasoativas em detrimento ao uso irrestrito de fluidos intravasculares.

Descritores: Hipertensão Intra-abdominal, Transplante de Fígado, Lesão Renal Aguda.

Instituição:

Serviço de Cirurgia Geral e Transplante de Fígado do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) – Universidade de Pernambuco (UPE), Recife (PE), Brasil.

Correspondência:

Luiz Eduardo Rafael Moutinho
E-mail: luiz.moutinho@upe.br

Recebido em 10/12/2020

Aceito em: 15/01/2021

INTRODUÇÃO

O abdome é um compartimento fechado, dotado de pressão regida pela interação entre o componente parietal e o conteúdo visceral. De acordo com World Society on Abdominal Compartment Syndrome (WSACS), os valores fisiológicos da pressão intra-abdominal (PIA) variam de 2 a 7 mmHg e a elevação sustentada acima de 12 mmHg define o quadro de hipertensão intra-abdominal (HIA).¹

A instalação do estado hipertensivo é causada por:

- 1) diminuição da complacência da parede abdominal,
- 2) aumento do conteúdo de lesões intra-abdominais,
- 3) aumento do conteúdo gastrointestinal e
- 4) aumento do extravasamento capilar.

A HIA é graduada segundo o perfil de pressão: grau I (12-15 mmHg), grau II (16-20 mmHg), grau III (21-25 mmHg) e grau IV (>25 mmHg).²

A HIA tem uma importância clínica fundamental e é bastante frequente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI): essa condição prevalece em 32-51% dos pacientes críticos nos maiores estudos prospectivos e foi associada, independentemente, ao aumento de mortalidade.^{3,4} O conjunto da fisiopatologia da HIA é mediado pelo desequilíbrio das pressões de perfusão e provoca disfunção múltipla de órgãos, com ameaça grave à vida do doente. Esse processo pode, criticamente, evoluir para síndrome compartimental abdominal, uma condição clínica definida pelo aumento sustentado da PIA acima de 20 mmHg associado à nova disfunção orgânica.

A avaliação da PIA com base em parâmetros antropométricos e clínicos não é confiável. Medidas objetivas são recomendadas a todo paciente crítico com fator de risco para o desenvolvimento da HIA.⁵ A PIA pode ser medida indiretamente através da bexiga urinária, um órgão extraperitoneal e intra-abdominal com paredes flexíveis que, quando plenamente infundido, pode refletir adequadamente a pressão interna do abdome. Trata-se de um método indireto, seguro e confiável.⁶

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente no pós-transplante hepático: ela incide em 10-25% e determina um importante fator de mortalidade.⁷ Diversos mecanismos foram sugeridos e sabe-se hoje que a HIA é um fator de risco independente para a LRA nesse cenário.^{8,9}

A HIA permanece como importante ponto no manejo intensivo no paciente submetido ao transplante de fígado e, portanto, este trabalho objetivou: quantificar os valores da PIA, caracterizar a prevalência da HIA e avaliar a associação dessa complicação quanto ao desenvolvimento de LRA no pós-operatório precoce do transplante.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional e analítico, realizado prospectivamente, composto por amostra de conveniência que incluiu pacientes submetidos ao

transplante ortotópico de fígado e comparou-os em relação ao desenvolvimento de HIA (grupo H vs grupo N), durante o período de janeiro de 2020 a agosto de 2020, na Unidade de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-PE).

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado pela técnica convencional sem desvio venovenoso e pela técnica Piggyback foram incluídos. Pacientes com idade menor que 18 anos; óbito no período transoperatório; transplante intervivos; transplante com hemitransposição porto-caval; transplante “*split liver*”; transplante duplo fígado/rim; retransplante e com hepatite fulminante foram excluídos. Pacientes com parada cardiorrespiratória transoperatória e com reanimação bem sucedida foram excluídos da análise da função renal e hepática precoce (Tabela 1), entretanto, excepcionalmente, incluídos na quantificação da PIA e caracterização da prevalência da HIA no pós-transplante (Tabela 2).

Procedimentos e Definições

A equipe de pesquisa acompanhou os pacientes durante o pré-operatório, no transcórter cirúrgico e nas 48 horas pós-transplante, correspondente ao primeiro dia pós-operatório (1DPO) e ao segundo dia pós-operatório (2DPO). As variáveis do curso clínico e cirúrgico foram obtidas prospectivamente e registradas em protocolo de pesquisa desenvolvido para este trabalho. A equipe de pesquisa realizou sete medições da PIA em cada paciente incluído, a partir do pós-operatório imediato e a cada oito horas durante as 48 horas do internamento na UTI. A medida da PIA foi expressa em mmHg, foi aferida na posição supina completa (decúbito dorsal), desde que na ausência de contratura abdominal, ao final da expiração, com um máximo de 25 ml de solução salina instilada através de um cateter urinário. A leitura de pressão é zerada a nível axilar médio.¹

A LRA foi avaliada conforme a creatinina sérica, segundo os critérios: **I-** Aumento de 1,5 vez sobre o valor basal ou aumento absoluto de 0,3 mg/dl sobre o valor basal; **II-** Aumento de duas vezes sobre o valor basal; **III-** Aumento de três vezes sobre o valor basal ou valor absoluto maior que 4mg/dl.¹⁰

A disfunção primária do enxerto foi avaliada através da presença de, pelo menos, uma ou mais das seguintes anormalidades: bilirrubina maior ou igual a 10 mg/dl, no 7º dia pós-operatório, international normalized ratio (INR) maior ou igual a 1,6 no 7º dia pós-operatório e alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) maior que 2000 IU/L durante os sete primeiros dias.¹¹

Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto; Luiz Eduardo Rafael Moutinho; Ludmila Rodrigues de Oliveira Costa; Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo; Raimundo Hugo Matias Furtado; Fernando Jorge Diniz Cavalcanti; Renata Ferreira Bezerra; Paulo Sergio Vieira de Melo; Américo Gusmão Amorim; Claudio Moura Lacerda

Tabela 1: Função renal e função hepática precoce entre os pacientes com HIA (≥ 12 mmHg, grupo H) e sem (PIA < 12 mmHg, grupo N) após o transplante de fígado.

Variáveis	Grupo N		Grupo H		Total		Valor de p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Diurese (ml)*							
Operatório	775 (195; 1025)		1450 (800; 1500)		912,5 (195; 1500)		0,200
1 DPO	950 (750; 1100)		1025 (650; 1100)		987,5 (650; 1100)		1,000
2 DPO	1800 (1250; 2150)		780 (575; 1650)		1450 (575; 2150)		0,200
Creatinina*							
Pré-operatório	1,70 (1,03; 2,06)		1,20 (0,70; 2,60)		1,45 (0,70; 2,60)		1,000
1 DPO	2,00 (1,51; 2,68)		1,80 (0,60; 2,00)		1,90 (0,60; 2,68)		0,400
2 DPO	2,33 (2,20; 2,81)		2,48 (1,30; 3,50)		2,41 (1,30; 3,50)		1,000
LRA							
Grau 0/I	2	66,7	1	33,3	3	50,0	
Grau II/III	1	33,3	2	66,7	3	50,0	1,000 ²
INR*							
Pré-operatório	1,80 (1,24; 6,58)		2,79 (1,60; 2,92)		2,30 (1,24; 6,58)		1,000
1 DPO	3,22 (2,07; 4,05)		3,15 (2,15; 3,30)		3,19 (2,07; 4,05)		1,000
2 DPO	2,18 (1,75; 2,58)		2,55 (1,13; 2,90)		2,37 (1,13; 2,90)		1,000
AST*							
Pré-operatório	317,5 (290; 345)		112 (37; 244)		244 (37; 345)		0,200
1 DPO	1187 (366; 1912)		439 (426; 1202)		813 (366; 1912)		1,000
2 DPO	977 (177; 1155)		399 (199; 938)		668,5 (177; 1155)		0,700
ALT*							
Pré-operatório	169 (131; 207)		66 (22; 178)		131 (22; 207)		0,400
1 DPO	1107 (208; 2140)		292 (141; 866)		579 (141; 2140)		0,400
2 DPO	827 (119; 1536)		224 (138; 652)		438 (119; 1536)		0,700
BT*							
Pré-operatório	11,5 (5,5; 33,5)		5,5 (2,0; 8,9)		7,2 (2,0; 33,5)		0,400
1 DPO	4,6 (4,0; 16,3)		3,2 (1,5; 6,4)		4,3 (1,5; 16,3)		0,400
2 DPO	3,2 (3,0; 11,7)		3,5 (1,2; 5,9)		3,2 (1,2; 11,7)		0,800
DE							
Não	3	100,0	3	100,0	6	100,0	-

* Resultados apresentados sob a forma de mediana (mín; máx)

¹ Teste de Mann Whitney

² Teste exato de Fisher

Tabela 2: Distinção das técnicas operatórias do transplante hepático e manutenção hemodinâmica do receptor transoperatória

Dados Transoperatórios	Grupo N		Grupo H		Total		Valor de p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Transplante							
Convencional	4	100,0	2	66,7	6	85,7	0,429 ²
Piggyback	0	0,0	1	33,3	1	14,3	
Anastomose Biliar							
Biliodigestiva	1	25,0	2	66,7	3	42,9	0,486 ²
Colédoco-colédoco	3	75,0	1	33,3	4	57,1	
Sind Reperusão							
Não	2	50,0	2	66,7	4	57,1	1,000 ²
Sim	2	50,0	1	33,3	3	42,9	
Tempo (minutos)*							
Cirurgia	336,5 (310; 375)		297 (295; 575)		330 (295; 575)		0,629
Anestesia	417,5 (380; 465)		370 (360; 690)		415 (360; 690)		0,629
Isquemia fria	363,5 (260; 478)		235 (226; 714)		263 (226; 714)		0,629
Isquemia quente	32 (26; 45)		35 (23; 41)		32 (23; 45)		1,000
Reposição*							
Cristaloide (ml)	3850 (2500; 4500)		5000 (3500; 7000)		4000 (2500; 7000)		0,400
Coloide (ml)	275 (0; 400)		700 (500; 1150)		400 (0; 1150)		0,057
Hemácias	2 (0; 9)		6 (0; 7)		4 (0; 9)		0,857
Plasma	2 (0; 4)		4 (0; 6)		4 (0; 6)		0,629
Pesos (g)*							
Explante	3101 (1772; 3368)		1260 (1040; 2644)		2208 (1040; 3368)		0,200
Enxerto	1588 (1180; 2152)		1250 (800; 1450)		1306 (800; 2152)		0,400
Razão (%)	60,3% (38,8; 121,4)		63,5% (47,3; 139,4)		61,9% (38,8; 139,4)		0,700
Final da cirurgia*							
PAM (mmHg)	75 (60; 80)		78 (57; 99)		78 (57; 99)		1,000
PVC (mmHg)	10 (10; 12)		10,5 (10; 11)		10 (10; 12)		1,000
DVA (ml/h)	26 (10; 60)		6 (5; 80)		15 (5; 80)		0,629

* Resultados apresentados sob a forma de mediana (mín; máx)

¹ Teste de Mann Whitney² Teste exato de Fisher

A síndrome pós-reperusão é uma complicação transoperatória que envolve distúrbios cardiovasculares e metabólicos dramáticos, após a reperusão do enxerto. Ela foi definida pela diminuição de 30% na pressão arterial média até cinco minutos do início da reperusão e com duração maior que um minuto.¹²

Análise dos Dados

A análise dos dados e o processamento dos grupos para análise bivariada foram planejados segundo dois critérios distintos e não exclusivos: perfil de PIA (H e N) e técnica cirúrgica (TC e TP). Categorização inicial:

Grupo H- Pacientes transplantados que apresentarem graus 3 e 4 de HIA.

Grupo N- Pacientes transplantados que apresentarem graus 1 e 2 de HIA ou níveis normais de PIA.

Grupo TC- Pacientes transplantados com o uso da técnica Convencional sem desvio veno-venoso.

Grupo TP- Pacientes transplantados com o uso da técnica Piggyback.

Foi realizada uma recategorização devido à adequação da nova amostra. A divisão com base nas técnicas cirúrgicas foi excluída da análise. O agrupamento com base nos níveis de PIA foi fundamentado para uma análise bivariada e o reenquadramento foi realizado conforme exposto a seguir.

Recategorização:

Grupo H- Pacientes transplantados que apresentaram graus 1 ou maior de HIA (≥ 12 mmHg).

Grupo N- Pacientes transplantados que não apresentaram HIA (< 12 mmHg).

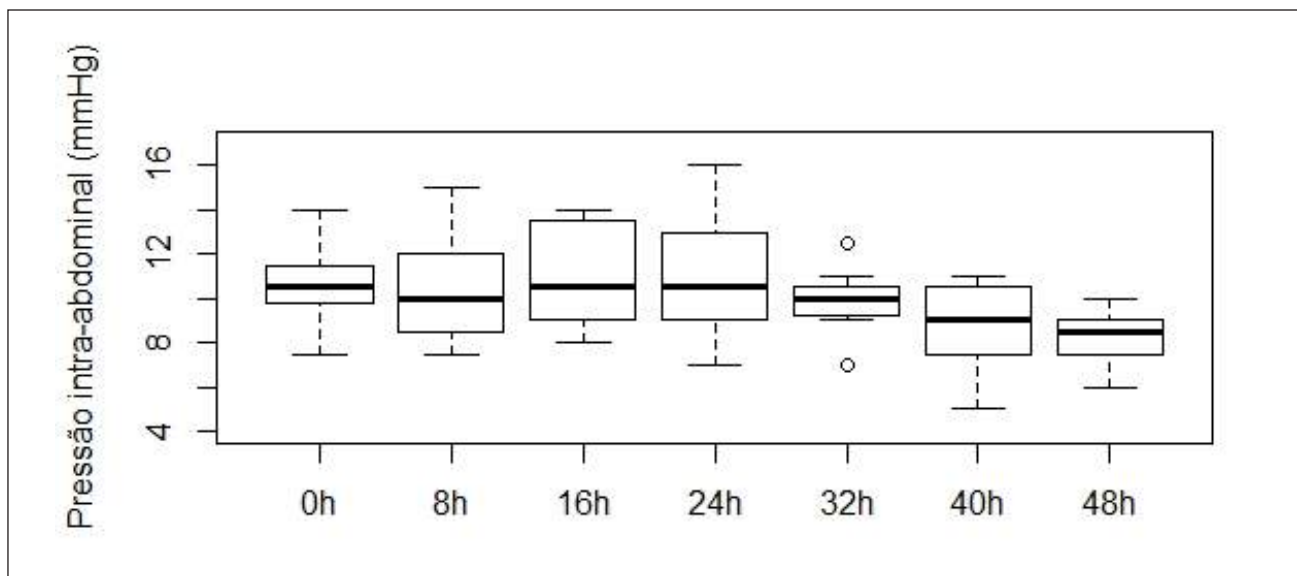
A fim de comparar os grupos de pacientes diagnosticados com e sem HIA, foi utilizado o teste exato de Fisher, com respeito às variáveis de interesse categóricas/qualitativas, sendo obtidas as frequências absoluta (N) e relativa (%) dessas variáveis. O teste de Mann-Whitney foi aplicado no caso de variáveis quantitativas, estas apresentadas sob a forma de mediana (mínimo; máximo). A PIA foi aferida em sete momentos pós-cirúrgicos e para descrevê-las numericamente foram utilizadas medidas de posição, tais como média e mediana, e medida de dispersão, o desvio-padrão. Foram construídos Box-Plots com o intuito de comparar essas aferições graficamente, ao longo do tempo (Figura 1).

As conclusões foram tomadas ao nível de 5% de significância.

Aspectos Éticos

O parecer consubstanciado do Conselho de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar HOU/PROCAPE do projeto foi aprovado em conformidade com as Resoluções 466/12, do CNS-MS não havendo, portanto, nenhum impedimento ético à sua realização. O número do parecer e do CAAE do projeto, submetidos através da Plataforma Brasil, são, respectivamente, 3.269.530 e 96218318.5.0000.5192.

Figura 1: Box plot: comportamento da Pressão Intra-Abdominal (PIA) no pós-operatório precoce do transplante de fígado



RESULTADOS

Foram realizados 16 transplantes de fígado no centro durante o período proposto, dos quais N=7 pacientes foram incluídos e 46 medidas de PIA foram realizadas. A taxa de recrutamento e obtenção completa dos dados foi 44%. Nenhum paciente se recusou a participar da pesquisa. O insucesso de inclusão da amostra em 77,8% dos casos excluídos ocorreu devido à logística do procedimento de coleta e, portanto, incompletude dos dados.

A população da amostra foi predominantemente masculina, acometida com cirrose hepática secundária ao álcool. O IMC, o MELD-Na e a ascite não distinguiram entre os grupos H e N (Tabela 1). A síndrome da reperfusão esteve presente de forma semelhante em ambos os grupos. Não houve diferença dos tempos cirúrgico e anestésico, assim como dos tempos de isquemia. O peso do enxerto em razão do fígado explantado não foi fator de risco para HIA; entretanto, na amostra não houve qualquer transplante com enxerto mais pesado que 4% do peso corporal do receptor (Tabela 2).

O perfil hemodinâmico foi bastante semelhante entre os grupos, todavia há uma mediana maior para o uso de drogas vasoativas no grupo que não desenvolveu HIA (Tabela 2).

Os dados deste trabalho expõem PIA de 10,5 mmHg, imediatamente após o transplante, com redução para 8.5 mmHg após 48 horas, sem diferença estatisticamente significativa (Figura 1). Nenhum paciente foi acometido gravemente pela HIA (graus III e IV) e a amostra restringiu-se a pacientes com aumentos brandos da PIA. Entretanto, 75% dos pacientes apresentaram, em algum momento do pós-operatório, HIA (PIA maior ou igual a 12 mmHg).

Os dados de um paciente foram excluídos, especificamente, da análise sobre a LRA, conforme o critério estabelecido na metodologia de parada cardiorrespiratória transoperatória com reanimação bem sucedida.

Tabela 3 - Características dos pacientes com Hipertensão Intra-Abdominal (HIA) (≥ 12 mmHg, grupo H) e sem (PIA < 12 mmHg, grupo N).

Dados Demográficos	Grupo N		Grupo H		Total		Valor de p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	3	75,0	2	66,7	5	71,4	
Feminino	1	25,0	1	33,3	2	28,6	1,000 ²
Idade (anos)*							
	41 (27; 62)		46 (21; 62)		46 (21; 62)		0,857
Peso (Kg)*							
	74,5 (61; 120)		80 (70; 104)		80 (61; 120)		0,857
Altura (m)*							
	1,65 (1,58; 1,75)		1,73 (1,64; 1,76)		1,65 (1,58; 1,76)		0,400
IMC*							
	25,71 (24,44; 44,62)		26,73 (26,03; 33,57)		26,45 (24,44; 44,62)		0,629
Ascite (ml)*							
	1000 (500; 5000)		2000 (750; 7000)		1000 (500; 7000)		0,629
MELD-Na*							
	29 (18; 45)		23 (22; 35)		25 (18; 45)		0,857
Diagnóstico							
Cirrose por álcool	1	25,0	2	66,7	3	42,9	
Cirrose por NASH	1	25,0	0	0,0	1	14,3	
CEP	1	25,0	0	0,0	1	14,3	
Sind Budd-Chiari	1	25,0	1	33,3	2	28,6	1,000 ²

* Resultados apresentados sob a forma de mediana (mín; máx)

¹ Teste de Mann Whitney

² Teste exato de Fisher

DISCUSSÃO

A alteração dramática do conteúdo abdominal após o transplante hepático pode resultar em alterações importantes da PIA, dado que existe um continente limitado dentro do abdome. O sangramento intra-abdominal causado tanto pela manipulação cirúrgica quanto pela coagulopatia, o edema intestinal causado pelo clampeamento da veia porta durante a fase anepática, o extravasamento capilar causado pela reposição de volume e o acúmulo de líquido ascítico podem ocorrer no pós-operatório precoce e determinar fatores importantes para instalação da HIA.

Em uma análise com 62 pacientes submetidos ao transplante de fígado, 38,7% desenvolveram HIA e, no terceiro dia pós-operatório, todos tiveram regressão do quadro. Todavia, o critério para HIA utilizado neste outro estudo foi mais rigoroso e considerou apenas pacientes com PIA maior ou igual a 20 mmHg.⁹ O presente estudo não constatou nenhum paciente com mesma magnitude de acometimento.

Discute-se, portanto, qual o limiar de PIA que pode desencadear, de fato, repercussões hemodinâmicas importantes ao doente. Biancofiori et al.⁸ demonstrou que o valor de 25 mmHg apresenta melhor sensibilidade e especificidade através da curva característica de operação (ROC curve) para insuficiência renal (creatinina sérica absoluta maior que 1,5 mg/dl ou aumento relativo de 1,1 mg/dl) no transplante hepático precoce. Entretanto, em pacientes graves na UTI a HIA foi um fator preditivo independente de LRA, mesmo em níveis de pressão tão baixos quanto 12 mmHg.¹³

Os resultados deste estudo não foram capazes de associar a HIA e a LRA (Tabela 3). Vale ressaltar que a amostra deste estudo compreendeu pacientes sem aumentos críticos de PIA. Em 2003, o primeiro grande estudo prospectivo sobre PIA com pacientes submetidos ao transplante hepático constatou que o desenvolvimento de LRA foi acompanhado com PIA mediana de 27 mmHg, enquanto o grupo isento dessa complicação demonstrou valores menores (mediana de 19 mmHg), com diferença estatisticamente significativa.¹⁴ Em 2007, outro grande estudo com pacientes transplantados também observou uma prevalência significativamente maior de LRA no grupo que desenvolveu HIA, comparado àquele de PIA normal (46% vs 8%).⁹ A HIA é associada ao aumento da pressão intraglomerular, ao desvio de sangue do córtex para a medula renal, à elevação da pressão venosa renal e à modulação das vias do balanço hídrico.¹⁵ De fato, diversas condições que envolvem o procedimento de transplante de fígado podem afetar o funcionamento

renal precoce; no entanto, a HIA é fator independente para LRA nesse grupo de doentes.

As alterações fisiopatológicas da HIA afetam direta e indiretamente diversos sistemas do corpo, sendo reportadas, principalmente, alterações no sistema cardiovascular, respiratório, renal, hepatoesplênico e nervoso central. O quadro assemelha-se a uma lesão por isquemia-reperusão, conferindo à HIA um mecanismo de má perfusão orgânica.¹⁶

A restauração da volemia e perfusão tecidual do paciente é essencial e deve ser realizado com a combinação tanto de fluidos quanto de vasoativos. Nota-se que o volume repostado no transoperatório no grupo H foi maior comparado ao grupo N, entretanto sem diferença estatística. De fato, trata-se de um grupo de doentes submetidos a uma reposição importante de fluidos: os pacientes da amostra foram submetidos a uma soma mediana de 4000 ml de cristaloides, 400 ml de coloides, quatro unidades de concentrado de hemácias e quatro unidades de plasma fresco durante o transplante (Tabela 2).

Ressalta-se que o uso excessivo de cristaloides é um fator desencadeante da HIA e, até mesmo, síndrome compartimental abdominal secundária. O uso irrestrito de volume intravascular é, desse modo, bastante reconhecido no comprometimento da sobrevida do doente. A manutenção da pressão de perfusão abdominal (PAM subtraído pela PIA) é um parâmetro importante para adequar a terapia de fluidos, demonstrando benefícios em razão de prevenir a HIA.¹⁷

Um dos pacientes não realizou fechamento primário da fâscia abdominal devido a edema intestinal e permaneceu com abertura temporária por mais de 48 horas. A PIA foi monitorada durante o acompanhamento pós-operatório e não houve HIA. A manutenção do abdômen aberto com fechamento temporário pode ser uma alternativa factível frente à síndrome compartimental abdominal recorrente em diversos contextos.¹⁸ O paciente permaneceu na amostra da pesquisa.

A parada cardiorrespiratória com utilização de técnicas mecânicas e farmacológicas de reanimação ocorre em 5,5% dos transplantes de fígado e prevalecem após a revascularização hepática. Esse critério específico de exclusão foi utilizado porque a interrupção do débito cardíaco e as estratégias farmacológicas preconizadas durante a parada cardiorrespiratória preterem o fluxo sanguíneo renal e predisõem, naturalmente, à LRA. Entretanto, não ocorre alteração da PIA concomitante e esse fenômeno pode caracterizar um confundidor para a amostra analisada neste trabalho.¹⁹

O estudo tem um limite de impressão de respostas significantes devido à amostra reduzida. O desenho do estudo é observacional e a prevalência da HIA é distinta dos demais estudos pelo desenvolvimento crescente do manejo do paciente com HIA ao longo das últimas duas décadas. Os pacientes foram submetidos ao tratamento preconizado da UTI e, possivelmente, foram aplicadas medidas conflitantes com o aumento da PIA.

A limitação da amostra justifica-se em especial por alguns pontos excepcionais. O número absoluto de transplantes de fígado realizados, durante a coleta de dados, foi bastante inferior ao estimado posteriormente, assim como a taxa de recrutamento e obtenção completa dos dados foi superestimada. Deve-se esse prejuízo à carência de uma equipe de pesquisa maior,

ao isolamento social e à restrição à UTI previstos pela pandemia do SARS-COV-2.

CONCLUSÃO

Não houve associação entre a LRA nos pacientes acometidos com HIA após o transplante hepático. Esse resultado pode não refletir com fidedignidade a relação da LRA e a HIA nessa população. Não foi possível estabelecer diferenças significativas entre os grupos H e N, e a prevalência de HIA restringiu-se a níveis brandos. Os resultados sobre manejo hemodinâmico, apesar de sem significância estatística, apoiam uma perspectiva mais otimista em relação ao uso de drogas vasoativas em detrimento do uso maciço de fluidos.

ABSTRACT

Introduction: Intra-abdominal hypertension (IAH) is a common complication in critically ill patients, which can trigger organ dysfunction and mortality. Liver transplant can produce several risk factors related to IAH, and such phenomenon may subsidize important information on the development of acute kidney injury in the early postoperative period in this group of patients. **Purpose:** This article aims to quantify intra-abdominal pressure (IAP), describe IAH prevalence and assess the association of IAH and AKI in liver transplanted recipients. **Methods:** This is an observational and analytical study, prospectively carried out during the SARS-COV-2 pandemic. It was composed by a convenience sample that included patients submitted to orthotopic liver transplantation divided into groups H (IAP >12 mmHg) and N (IAP <12 mmHg). A re-categorization was performed to adapt the new sample size. **Results:** 16 liver transplants were performed during the period of the study, from which seven patients were included in these analyses. A total of 46 IAP measurements were carried out on the sample. There was no difference between groups H and N in Body Mass Index (BMI), Model for End-Stage Liver Disease Sodium (MELD-Na), ascites volume and reperfusion syndrome. The median IAP was 10.5 mmHg immediately after transplantation, which was reduced to 8.5 mmHg after 48 hours. The hemodynamic profile was quite similar between groups. However, there was a greater use of vasoactive drugs in group N and intravascular fluids in group H. **Conclusion:** There was no association between AKI in patients affected by IAH after liver transplantation. This result may not reflect the relationship between AKI and IAH in this population due to the size of the studied sample. It was not possible to establish significant differences between groups H and N, and the prevalence of IAH was restricted to moderate levels. The results of hemodynamic management suggest that better outcomes may be obtained by using vasoactive drugs instead of large volumes of intravascular fluids.

Keywords: Intra-abdominal Hypertension, Liver Transplantation, Acute Kidney Injury.

REFERÊNCIAS

- Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* julho de 2013;39(7):1190–206.
- Papavramidis TS, Marinis AD, Pliakos I, Kesisoglou I, Papavramidou N. Abdominal compartment syndrome – Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing. *J Emerg Trauma Shock [Internet].* 2011 [citado 24 de outubro de 2020];4(2):279–91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132369/>
- Kyoung K-H, Hong S-K. The duration of intra-abdominal hypertension strongly predicts outcomes for the critically ill surgical patients: a prospective observational study. *World J Emerg Surg WJES.* 2015;10:22.
- Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med.* fevereiro de 2005;33(2):315–22.
- Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg.* dezembro de 2002;26(12):1428–31.
- Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg.* janeiro de 1984;199(1):28–30.
- Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N, Errazti G, Gastaca M, Campo M, et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: incidence and impact. *Transplant Proc.* fevereiro de 2002;34(1):250–1.
- Biancofiore G, Bindi L, Romanelli AM, Bisà M, Boldrini A, Consani G, et al. Renal failure and abdominal hypertension after liver transplantation: determination of critical intra-abdominal pressure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* dezembro de 2002;8(12):1175–81.
- Shu M, Peng C, Chen H, Shen B, Zhou G, Shen C, et al. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of acute renal failure after orthotopic liver transplantation. *Front Med China.* maio de 2007;1(2):167–72.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(2):R31.
- Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2010 ago;16(8):943–9.
- Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol [Internet].* 28 de janeiro de 2016 [citado 27 de outubro de 2020];22(4):1551–69. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721988/>
- Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* abril de 2008;34(4):707–13.
- Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Consani G, Bisà M, et al. Intra-abdominal pressure monitoring in liver transplant recipients: a prospective study. *Intensive Care Med.* janeiro de 2003;29(1):30–6.
- Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma.* maio de 2000;48(5):874–7.
- Malbrain MLNG. Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* abril de 2004;10(2):132–45.
- Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* outubro de 2000;49(4):621–6; discussion 626–627.
- Hobeika C, Allard M-A, Bucur P-O, Naili S, Sa Cunha A, Cherqui D, et al. Management of the Open Abdomen after Liver Transplantation. *World J Surg [Internet].* 1o de dezembro de 2017 [citado 26 de junho de 2020];41(12):3199–204. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4125-1>
- Matsusaki T, Hilmi IA, Planinsic RM, Humar A, Sakai T. Cardiac arrest during adult liver transplantation: A single institution's experience with 1238 deceased donor transplants. *Liver Transpl [Internet].* 2013 [citado 29 de outubro de 2020];19(11):1262–71. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.23723>

PORTAL VEIN THROMBOSIS IN LIVER TRANSPLANTATION – OUR OUTCOMES AND SURGICAL TECHNIQUES

Trombose venosa portal em transplantação hepática – nossos resultados e técnica cirúrgica

Nádia Silva, João Santos Coelho, Hugo Pinto Marques, Américo Martins

ABSTRACT

Introduction: Liver transplant is still a surgical challenge mainly in cases of portal venous thrombosis. While some patients listed for liver transplant are preoperatively diagnosed with such condition, others are detected during the transplant surgery. Depending on the extent of thrombosis, there are several portal revascularization techniques. However, results are far from desirable. **Purpose:** The aim of this article is to report our experience in managing portal vein thrombosis in liver transplant surgery, and to describe alternative surgical techniques for grade III thrombosis. **Material and Methods:** We assessed 70 liver transplant recipients with portal vein thrombosis who underwent surgery between December 2009 and August 2018. During this period, 847 liver transplants were performed. The surgical technique, postoperative period, recurrence of portal thrombosis and survival were considered for evaluation. **Results:** The incidence of portal vein thrombosis in transplanted patients during this period of time was 8%. Half of patients were diagnosed along surgery, even though 89% had a doppler or angiogram in the 3 preceding months of the transplant. The majority (40%) had grade I and 21% had grade III thrombosis, according to the Yerdel classification. 87% underwent thrombectomy and direct portal anastomosis. The remaining patients required the use of other surgical techniques that included reconstruction with venous graft, namely the “Y cavo-iliac vein” graft. **Conclusions:** Portal venous thrombosis is under-diagnosed; nevertheless, it is no longer considered a contraindication for transplantation. There are alternative techniques to solve more extensive portal vein thrombosis with good outcomes.

Keywords: Venous thrombosis, Liver Transplant, Portal Vein.

Institution:

Hospital Curry Cabral
Rua da Beneficência nr 8, 1050-099 Lisboa, Portugal

Correspondence:

Nádia Silva
nadiarsilva@gmail.com

Recebido em: 02/08/2020

Aceito em: 22/02/2021

INTRODUCTION

Portal venous thrombosis refers to the presence of partial or complete obstruction of blood flow in the portal vein due to the presence of a thrombus. The currently accepted classification is based on the description by Yerdel et al. in 4 grades, depending on the extent of the portal venous thrombosis.¹

Several risk factors have been linked to portal venous thrombosis, such as: male gender, previous treatment for portal hypertension, class C Child-Pugh, and alcoholic liver cirrhosis.¹

Portal venous thrombosis is present in approximately 2 to 26% of liver patients on active list for liver transplant.²⁻³

Several techniques have been described, according to the degree of thrombosis, such as: thrombectomy, use of homologous or artificial vascular grafts, portal vein arterialization, and techniques requiring anastomosis to the renal or left gastric veins.⁴

Postoperative complications differ among studies. However, it is expected to be higher in those patients, since they are generally more fragile. The survival is lower in patients with more severe forms of portal venous thrombosis.⁵⁻⁷

This article has as main purpose to report our experience in cases of portal vein thrombosis in liver transplant and some surgical alternative techniques for grade III thrombosis.

MATERIAL AND METHODS

This study is a retrospectively review of transplanted patients at the Liver Transplant Unit of Hospital Curry Cabral, Lisbon, Portugal. From December 2009 to August 2018, 847 liver transplants were performed, and 70 patients with portal vein thrombosis intraoperatively diagnosed were included in the study (8%).

The following potential risk factors for portal vein thrombosis were studied: age, sex, primary disease, previous treatment for portal hypertension and previous upper abdominal surgery. Presence of ascites despite the use of diuretics was also assessed.

The surgical techniques employed were analyzed according to the grade of the portal vein thrombosis. Warm ischemia time and patient survival were analyzed.

Lifetable analysis was performed by using the Kaplan-Meier method on IBM SPSS 23®.

RESULTS

Between December 2009 and August 2018, 847 adult patients with chronic liver disease underwent liver transplant. Seventy patients (8%) had operatively confirmed portal vein thrombosis, being 40% grade 1, 39% grade 2 and 21% grade 3.

In a multivariable analysis, only MELD showed some tendency towards statistical significance ($p=0.08$), other demographic and clinic variables showed no relationship with thrombosis. (Table 1)

Table 1 - Characteristics of transplant with portal vein thrombosis. **angioCT* (angiography computed tomography), MELD score (model for end-stage liver disease), TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), ♀ female gender, ♂ male gender.

Characteristics of transplants with portal vein thrombosis	Values
Age	[24-71] years, medium 55
Gender	14♀58♂
MELD score	[8-40]
Average MELD score	17
Previous treatments for portal hypertension (TIPS)	25%
Previous abdominal surgery	21%
Ascites	58.3%
Doppler ultrasonography or <i>angioCT</i> 3 months before surgery	89%

Eighty-nine percent of patients had Doppler ultrasonography or angiogram 3 months prior to the transplant. Nevertheless, only half of these were diagnosed with portal vein thrombosis prior to the surgery. It is interesting to notice that 60% of patients with intraoperative diagnosis had grade 1 portal vein thrombosis.

Alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma were the two major causes for liver transplant even in cases of portal vein thrombosis.

Cadaveric donor was the primary source of liver graft in 82.5% of cases, and the remain is attributed to domino liver donation.

The median time of surgery and warm ischemia did not differ significantly between patients with and without portal thrombosis. (Table 2)

Table 2 - Surgical Time with and without portal vein thrombosis.

With or without portal vein thrombosis	Surgical Time	Cold ischemia time	Warm Ischemia time
With portal vein thrombosis	334 min [210-510]	386 min [150-510]	49 min [30-90]
Without portal vein thrombosis	309 min [120-510]	388 min [30-510]	46 min [20-90]

Thrombectomy and primary anastomosis was performed in 88% of patients with grade I and II portal thrombosis. The remaining liver transplants with grade III thrombosis required portal vein anastomosis with “Y vein cavo-iliac graft” interposition, namely a portal-mesenteric-left renal graft and a portal-mesenteric-left gastric vein graft. This type of reconstruction was performed in 5 patients with spontaneous spleno-renal shunt. (Table 3) There was no recurrence of portal thrombosis in patients requiring a venous graft.

Table 3 - Characteristics of 5 patient transplanted with Y grafts venous reconstruction. **angioCT* (angiography computed tomography), MELD score (model for end-stage liver disease), TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), ♀ female gender, ♂ male gender.

Characteristics of transplants with Y graft venous reconstruction	Values
Age	[36-64] years, medium 56
Gender	1♂:4♀
MELD score	[10-25]
Average MELD score	16.5
Cause for liver transplant	1 Auto-immune Cirrhosis 2 Alcoholic Cirrhosis 2 Hepatocelular carcinoma
Previous treatments for portal hypertension (TIPS)	None
Previous abdominal surgery	2 patients
Ascites	60%
Doppler ultrasonography or angioCT 3 months before surgery	100%
Liver donor	85% cadaveric 15% domino

The two main complications after liver transplant in patients with portal vein thrombosis were: bleeding with need for re-intervention (15.7%) and early biliary complications (11.4%). (Table 4)

Table 4 - Complications after liver transplant

Complications after transplant	Values
Bleeding	15,7%
Arterial thrombosis	2.85%
Early venous thrombosis (<30days)	7.14%
Late venous thrombosis (>30days)	4.28%
Early biliary complications (<30days)	11.4%
Late biliary complications (>30days)	5.7%

Venous complications – whether early or late – are related to “fresh” vein thrombosis. In this series, only half of patients with early vein thrombosis required thrombectomy due to the extension of the thrombus or clinical deterioration. Arterial complications were very rare, as only two patients presented it with arterial thrombosis. One required a re-transplant and the other one was successfully managed with arterial thrombectomy.

Early biliary complications presented as to leaks, and half of them required surgery. Late complications required re-anastomosis, and only one patient was re-transplanted due to ischemic cholangiopathy.

Other complications presented were found in 20% of patients, namely acute kidney injury with need for dialysis. Other causes for intensive care unit re-admission are less frequent. Need for re-transplant was 11.4%. (Table 5)

Table 5 - Causes of re-admission in intensive care unit

Causes of re-admission in intensive care unit	Incidence rate (%)
Venous and arterial thrombectomy	4.3
Nosocomial Pneumonia	4.3
Biliary peritonites/ Dehiscence of hepaticojejunostomy	2.9
Aspergillus Pneumonia	1.4
Infected hematoma	1.4

The median time of admission after liver transplant was 23 days, including approximately 10 days in the intensive care unit. During this period, every patient started on prophylactic low molecular weight heparin, depending on the platelet count and prothrombin time.

The patient survival rate at ninety days was 85% in patients with portal vein thrombosis and 87% in those without. Despite this early difference, survival rates become similar over time.

DISCUSSION

Surgical expertise is necessary to overcome the operative challenges related to portal vein thrombosis. The ratio of patients with this condition who had liver transplant in our series is 8%, which is similar to what was previously reported in other studies. Preoperative Doppler ultrasonography or angiogram are the preferred methods of assessing the patency of portal veins

and deciding on the best surgical strategy. Collateral circulation should also be considered.

The initial strategy for portal vein thrombosis grades I and II is the removal of the thrombus and primary anastomosis, with or without resection of the affected segment.⁶ For thrombi that extend beyond the splenomesenteric junction (grade III), the use of grafts for superior mesenteric or others venous shunts (left gastric, left renal veins) is the primary alternative.⁸

The use of venous graft was initially described by Shaw for adult patients and children with sclerosis or hypoplasia of the portal vein.⁹ The most important step is to assure there is no compression of the shunt. The renoportal anastomosis was first described by Sheil and modified by Kato with interposition of a vein graft. This procedure can be used when there are spontaneous splenorenal shunts or surgical revascularization allowing portal decompression.¹⁰⁻¹¹

We present 5 cases with grade III venous thrombosis with need for reconstruction with a venous graft. All cases were addressed using a cavo-iliac vein from the donor with anastomosis of the portal vein from the donor liver to the left renal vein or left gastric vein of the receptor, and the superior mesenteric vein. We believe that this “Y vein graft” reconstruction may increase the venous flow to the portal vein, and thus decompressing both the mesenteric and splenic areas. Although empirical, this is the rationale for the use of this type of reconstruction. (Figure 1 and 2). These patients started anticoagulation as soon as possible in the post-operative period with good outcomes.

Figure 1 - This is a case of grade III portal vein thrombosis. The portal and mesenteric veins are colored blue; splenic vein is white with a proximal black thrombus. We see a schematic reconstruction of the Y cavo-iliac venous graft in light blue, represented on the right (Figure 2), following the arrows. The anastomosis with left gastric vein (upper arrow) and the mesenteric vein (lower arrow). The biliary and arterial anastomosis are not represented.



(Figure 1)



(Figure 2)

In Yerdel's report, the 5-year survival of patients was lesser in the group with portal vein thrombosis in relation to the group without portal vein thrombosis.¹ We found the same trend in our series, although there was not statistically difference (p=0,884). (Figure 3 and 4)

Figure 3 - Kaplan Meier curve of survival in days for patients with portal venous thrombosis.

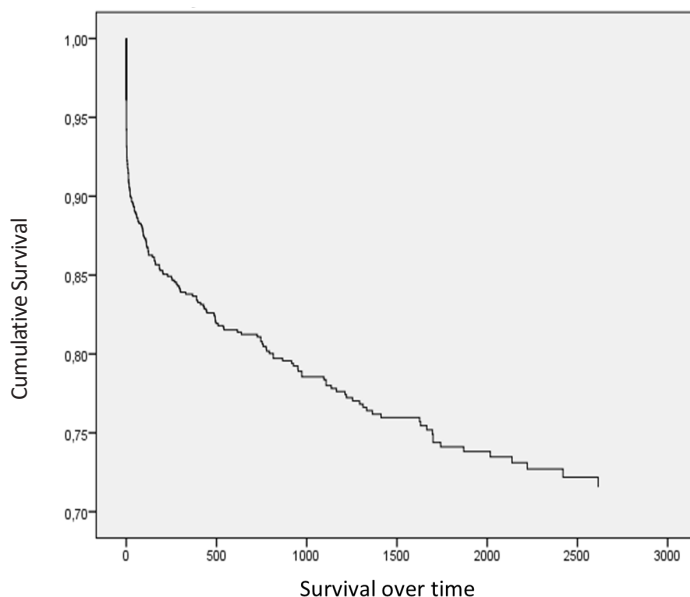
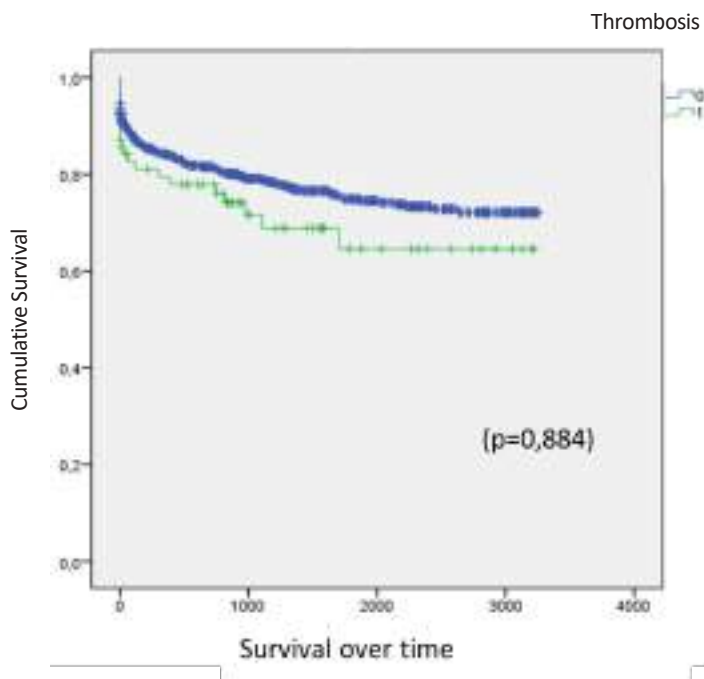


Figure 4 - Kaplan Meier curve comparing survival in days in two groups with (in green) and without portal vein thrombosis (in blue).



CONCLUSION

Despite an 8% prevalence of portal vein thrombosis in our series, the survival in this group is similar to the main population of liver transplant patients. A “Y cavo-iliac venous graft” is a promising surgical alternative in cases of grade III portal thrombosis.

Portal vein thrombosis in liver transplant is challenging. With careful preoperative assessment, preparation by the anesthesia team, knowledge of different surgical strategies, and experienced surgical team, liver transplantation can be successful even in the presence of portal vein thrombosis.

RESUMO

Introdução: Transplante de fígado ainda é um desafio cirúrgico, principalmente nos casos de trombose da veia porta. Enquanto alguns doentes em lista para transplante hepático são diagnosticados com essa condição no pré-operatório, outros são detetados durante a cirurgia de transplante. Dependendo da extensão da trombose, existem várias técnicas de revascularização portal. No entanto, os resultados estão longe de serem os desejáveis. Objetivos: O objetivo deste artigo é relatar nossa experiência na abordagem da trombose portal no transplante hepático e descrever técnicas cirúrgicas alternativas para a trombose de grau III. **Material e métodos:** Avaliamos 70 recetores de transplante de fígado com trombose da veia porta submetidos a transplante entre dezembro de 2009 e agosto de 2018. Nesse período, 847 transplantes de fígado foram realizados. Avaliamos a técnica cirúrgica, o pós-operatório, recorrência da trombose portal e a sobrevida. **Resultados:** A incidência de trombose da veia porta em pacientes transplantados nesse período foi de 8%. Metade dos doentes foi diagnosticada durante a cirurgia, embora 89% tenham realizado doppler ou tomografia computadorizada com contraste endovenoso nos 3 meses anteriores ao transplante. A maioria, 40%, apresentava trombose de grau I e 21% apresentava trombose de grau III, de acordo com a classificação de Yerdel. 87% foram submetidos a trombectomia e anastomose portal direta. Os restantes exigiram o uso de outras técnicas cirúrgicas que incluíam reconstrução com enxerto venoso, nomeadamente, o enxerto “em Y cavo-ilíaco”. **Conclusão:** A trombose venosa portal é subdiagnosticada; no entanto, não é mais considerada uma contraindicação para transplante. Existem técnicas alternativas para responder a casos com trombose mais extensa da veia porta.

Descritores: Trombose venosa; Transplante de Fígado; Veia Porta.

REFERÊNCIAS

1. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000;69:1873-81
2. Gimeno FA, Calvo J, Loinaz C, Meneu JC, Pérez B, Gomez R, Jiménez C, Abradelo M, Moreno A, Sesma A, García I, Moreno E - Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis. *Transplant Proc.* 2005 Nov; 37(9):3899-903.
3. Lendoire J, Raffin G, Cejas N, et al. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, management and outcome. *HPB (Oxford)*. 2007;9(5):352-6.
4. Quirino Lai, Gabriele Spoleitini, Rafael S Pinheiro, et al. - From portal to splanchnic venous thrombosis: What surgeons should bear in mind, *World J Hepatol.* Aug 27, 2014; 6(8):549-58
5. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl.* 2001;7:125-31.

6. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, et al. Thrombectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg.* 2002;235:292–6.
7. Ravaioli M, Zanella M, Grazi GL, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann Surg.* 2011;253:378–84.
8. Nikitin, D, LW Jennings, et al. "Twenty years' follow-up of portal vein conduits in liver transplantation." *Liver Transpl.* 2009;15(4):400-6.
9. Shaw Jr BW, Iwatsuki S, et al. "Portal vein grafts in hepatic transplantation." *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161(1):66-8.
10. Sheil, AG, Stephen MS, et al. "A liver transplantation technique in a patient with a thrombosed portal vein and a functioning renal-lien shunt." *Clin Transplant.* 1997;11(1):71-3.
11. Kato, T, DM Levi, et al. "Liver transplantation with renoportal anastomosis after distal splenorenal shunt." *Arch Surg.* 2000;135(12):1401-4.

ARTÉRIA HEPÁTICA: EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E IMPLICAÇÕES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Hepatic artery: embryology, anatomy and liver transplantation implications

Olival Cirilo Lucena da Fonseca-Neto¹, Beatriz Rezende Monteiro²

RESUMO

Introdução: A artéria hepática (AH) surge a partir do tronco celíaco (TC), com origem na aorta, porém determinadas mudanças em diferentes estágios do desenvolvimento humano no período embrionário podem gerar diversas modificações na conformação normal da vasculatura. O conhecimento da distribuição arterial tanto normal como anômala é fator crucial para o sucesso de cirurgias complexas como o transplante hepático, evitando complicações vasculares que possam levar à perda do enxerto. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura a fim de contribuir com o conhecimento dos profissionais e estudantes da área, e preservar indivíduos que necessitam desses procedimentos. **Métodos:** Foi realizada revisão de literatura no PUBMED. Os descritores em inglês utilizados foram: "hepatic artery", "liver transplantation" e "anatomy". **Resultados** O suprimento sanguíneo hepático na embriogênese, é realizado pela artéria gástrica esquerda, artéria hepática comum e artéria mesentérica superior. A anatomia da irrigação hepática é bastante diversificada, o que dificulta a avaliação radiológica, angiográfica e cirúrgica, caso não haja um bom conhecimento da anatomia clássica e anômala por parte da equipe médica. A classificação de Hiatt é simples e prática, utilizando apenas seis tipos de variações ao invés de 10, como Mitchels. A avaliação cautelosa das estruturas vasculares e biliares anterior ao transplante é de extrema importância para prevenção de complicações, como a trombose da artéria hepática. **Conclusão:** O impacto das complicações vasculares é enorme e, por isso, é fundamental que os cirurgiões tenham conhecimento pleno da anatomia vascular e suas variações, a fim de reduzir, gradativamente, a incidência de complicações.

Descritores: Artéria Hepática; Anatomia; Transplante hepático

Instituições:

¹ Serviço de Cirurgia Geral e Transplante de Fígado do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife/PE, Brasil.

² Curso de Medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife/PE, Brasil.

Correspondence:

Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto
E-mail: olivalneto@globo.com

INTRODUÇÃO

Desde 500 anos A.C., a partir de Alcmeon de Crotona, responsável pelas primeiras disseções em animais, o estudo da anatomia é reconhecido como fator fundamental para a realização de procedimentos cirúrgicos.^{1,2} A artéria hepática (AH) surge a partir do tronco celíaco (TC), com origem na aorta, que se ramifica em artéria gástrica esquerda (AGE), artéria esplênica (AE) e artéria hepática comum (AHC). Esta, após emergência da artéria gastroduodenal, continua como artéria hepática própria e ramifica-se em artéria hepática direita e artéria hepática esquerda no hilo hepático.

Determinadas mudanças em diferentes estágios do desenvolvimento humano no período embrionário podem gerar diversas modificações na conformação normal da vasculatura.^{1,3} Em 1966, o clássico estudo de Mitchels definiu as múltiplas variações anatômicas da AH modificadas por Hiatt, em 1994, organizando-as em apenas seis categorias, ao invés de 10. A presença de variações anatômicas na AH varia de 20% a 50% na literatura,⁴ sendo relativamente frequente e, por isso, o conhecimento da distribuição arterial, tanto normal como anômala, é um fator crucial para o sucesso de cirurgias complexas, como o transplante hepático, a fim de evitar possíveis danos ou complicações vasculares que possam levar à perda do enxerto.

As complicações vasculares não são incomuns dentro do transplante de fígado, com incidência de até 20% em alguns estudos, apesar de claros avanços em técnicas cirúrgicas vasculares.^{5,6} Dentre os principais resultados desfavoráveis que podem ocorrer, podemos destacar o aneurisma, estenose e trombose da artéria hepática, além das possíveis complicações biliares, entre outras.

OBJETIVO

Diante da relevante incidência das variações no sistema arterial hepático e da sua influência em cirurgias que envolvem a região hepática, principalmente o transplante, torna-se fundamental a realização de uma revisão da literatura, a fim de contribuir com o conhecimento dos profissionais e estudantes da área, e preservar indivíduos que necessitam desses procedimentos, evitando as respectivas complicações tanto na captação quanto no implante hepático e diminuindo a alta mortalidade associada.

MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura por meio de busca na base eletrônica de dados PUBMED. Os descritores em inglês utilizados foram: "hepatic artery", "liver transplantation" e "anatomy". A busca foi limitada a artigos publicados em inglês e em português, estudos com seres humanos, população alvo com indivíduos adultos, sem delimitações para tipos de estudos. O período avaliado foi a partir do ano 2000 até o mês de junho de 2018. Estudos adicionais de relevância para a discussão foram incluídos.

RESULTADOS

Embriologia

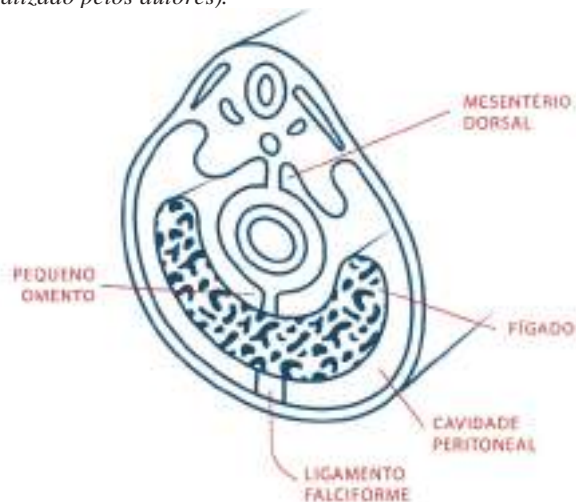
O contexto embriológico é de extrema importância, principalmente, para o entendimento das variações

anatômicas existentes e suas implicações.³ A partir da formação da placa hepática reconhecida como o espessamento do endoderma pertencente ao intestino primitivo, na 4ª semana de vida intraútero, o primórdio do fígado se desenvolve em direção ao tecido conectivo mesenquimal do septo transversal (Figuras 1 e 2), responsável pela origem das ilhotas formadoras de células sanguíneas. Paralelamente a esse evento, a aorta dorsal e a porção ventral que estão interligadas por uma artéria ventral anastomótica que regride e desaparece posteriormente, começam a se fundir em direção à linha média. Contudo, os seguimentos arteriais ventrais 10, 11 e 12 não regridem completamente, sofrendo apenas um retrocesso e formando respectivamente, a artéria gástrica esquerda (AGE), artéria esplênica (AE) e artéria hepática comum (AHC).^{3,7-9} A ausência do tronco celíaco pode ser detectada através de estudos de imagem e de disseções anatômicas, tendo uma incidência rara correspondendo a 0.1-2.6% no mundo.^{8,9,10}

Figura 1 - Corte transversal do embrião, evidenciando a formação da placa hepática em direção ao septo transversal (desenho esquemático realizado pelos autores).

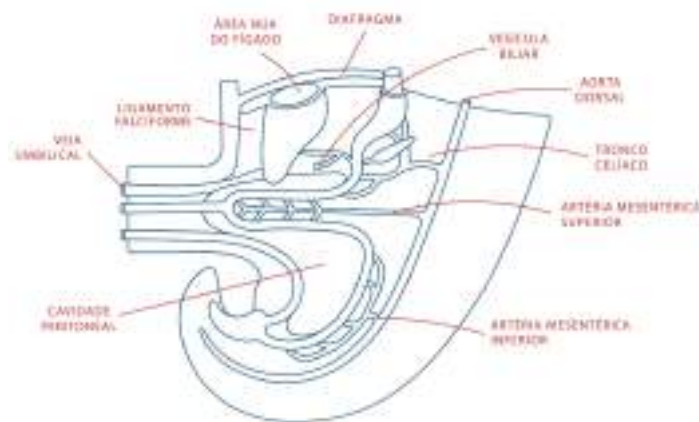


Figura 2 - Corte transversal do embrião após expansão da cavidade peritoneal e com fígado em desenvolvimento (desenho esquemático realizado pelos autores).



Dessa forma, o suprimento sanguíneo hepático na embriogênese (Figura 3) é realizado pela AGE, responsável pelo segmento lateral esquerdo; a AHC, pelos segmentos paramedianos, e artéria mesentérica superior (AMS), oriunda do 13º ramo da aorta ventral, e responsável pelo segmento lateral hepático direito. As artérias gástricas esquerda e mesentérica superior, nesse contexto, são reconhecidas como artéria hepática esquerda embrionária e artéria hepática direita embrionária.^{1,3,7}

Figura 3 - Corte mediano da metade caudal de um embrião no final da quinta semana (desenho esquemático realizado pelos autores)



Ao final da 8ª semana de desenvolvimento intraútero, as artérias responsáveis pela irrigação do fígado estão todas anastomosadas no hilo hepático. As variações anatômicas podem surgir devido ao regresso parcial da artéria ventral anastomótica e/ou de alterações dos padrões comuns de retrocesso dos ramos ventrais.⁷

Anatomia

O estudo da artéria hepática (AH) teve início na Antiguidade, a partir de grandes estudiosos como Aristóteles e Galeno. No entanto, sua anatomia foi detalhadamente descrita apenas através de Jacques Benigne Winslow e Albert Haller, considerados pais da angiologia moderna, que definiram a anatomia correta do TC.^{2,4,6}

Na anatomia clássica, que serve de guia para compreensão do suprimento vascular, o fígado é suprido com sangue arterial pela artéria hepática própria (AHP), continuação da AHC que é um dos principais ramos do TC. A AHP penetra no ligamento hepatoduodenal, juntamente com a veia porta do fígado e o ducto colédoco, em direção ao hilo hepático, logo após a emergência da artéria gástrica direita. A AHP se divide em dois ramos – esquerdo e direito – para cada lobo hepático, sendo a

partir dessa divisão, reconhecida como artéria hepática direita (AHD) e artéria hepática esquerda (AHE).

A anatomia da irrigação hepática é bastante diversificada, o que dificulta a avaliação radiológica, angiográfica e cirúrgica, caso não haja bom conhecimento da anatomia clássica e anômala por parte da equipe médica. Em casos de variação anatômica, os lobos hepáticos podem ser supridos por outros vasos que podem atuar como acessórios em adição ao suprimento normal ou como substitutos.⁴ É possível, por exemplo, que a AMS irrigue o lobo hepático direito ou que a AGE irrigue o lobo hepático esquerdo. Sendo assim, múltiplas variações anatômicas foram detectadas e classificadas, em 1966 por Mitchel, e, posteriormente, em 1994, sofrendo alterações por Hiatt, classificação mais utilizada na atualidade.

A classificação de Hiatt é simples e prática, utilizando apenas seis tipos de variações, ao invés de 10, como Mitchels.⁴ Hiatt determinou que o tipo I é sempre referente a anatomia normal; o tipo II é quando a AHE é ramo da AGE ou a AHE é acessória à AGE; o tipo III, quando a AHD é ramo da AMS ou AHD é acessória à AMS; o tipo IV, quando há associação entre a anatomia normal (tipo I) e a variação do tipo II ou a AHE é acessória à AGE e a AHD é acessória à AMS ou, ainda, a AHE é acessória à AGE e a AHD é ramo da AMS; o tipo V, quando a AHC é ramo da AMS; e o tipo VI, quando a AHC é ramo direto da aorta. É possível comparar a classificação de Mitchels e Hiatt, através da tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da distribuição arterial hepática proposta por Mitchel (1966) e Hiatt (1994)

ANATOMIA ARTERIAL HEPÁTICA	Classificação de Mitchel	Classificação de Hiatt
Anatomia normal	TIPO I	TIPO II
AHE ramo da AGE	TIPO II	TIPO II
AHD ramo da MAS	TIPO III	TIPO III
AHE ramo da AGE + AHD ramo da AMS	TIPO IV	TIPO IV
AHE acessória da AGE	TIPO V	TIPO II
AHD acessória da MAS	TIPO VI	TIPO III
AHE acessória da AGE + AHD acessória AMS	TIPO VII	TIPO IV
AHE acessória da AGE + AHD ramo AMS	TIPO VIII	TIPO IV
AHC ramo da MAS	TIPO IX	TIPO V
AHD e AHE ramos da AGE	TIPO X	-
AHC ramo da aorta	-	TIPO VI

“-“ = variação não presente;
 AHE = artéria hepática esquerda;
 AGE = artéria gástrica esquerda;
 AHD = artéria hepática direita;
 AMS = artéria mesentérica superior;
 AHC = artéria hepática comum.

Dentre as variações descritas por Hiatt, a mais comumente observada é a tipo III, seguida por tipo II e IV. As outras classificações são raras na literatura, o que comprova que o desenvolvimento embriológico da aorta é um processo complexo e multifatorial.^{4,11,12} Além dos tipos citados anteriormente, ainda existem variações não classificáveis. Koops et al¹³ descreveram uma ocorrência de 1,8% de apresentações raras. Alakamm et al⁷ relataram um caso raro em que todo o suporte arterial hepático era derivado da AMS, sendo a AHC completamente inexistente, encontrado em 0,3% de alguns estudos com amostras significativas.

Implicações no transplante hepático

O conhecimento da distribuição normal e anômala dos vasos sanguíneos é fator crucial para o sucesso de procedimentos cirúrgicos, inclusive o transplante hepático, que é uma cirurgia complexa e desafiadora, e essencial para a sobrevivência de pacientes hepatopatas em estágio terminal. Sendo assim, a avaliação cautelosa das estruturas vasculares e biliares anterior ao transplante é de extrema importância para prevenção de complicações, como o retransplante, as complicações biliares, estenose da AH e trombose da artéria hepática (TAH).^{14,15}

Problemas vasculares, apesar de grandes progressos em técnicas cirúrgicas, ainda têm incidência de 0,8% a 20%, e põem em risco o sucesso do transplante, representando importante causa de morbimortalidade, com frequência na literatura que varia de 11% a 60%.^{5,14}

A TAH se mantém como a mais comum e fatal complicação vascular após o transplante de fígado, aumentando de forma devastadora a mortalidade dos pacientes submetidos a esse procedimento. Devido às frequentes anastomoses nas reconstruções arteriais hepáticas, o risco de TAH aumenta consideravelmente, com incidência que varia na literatura de 2% a 15%.^{15,16}

A TAH pode ser desenvolvida de forma precoce ou tardia. A forma precoce se dá em menos de 30 dias após o transplante e está muito associada com uma história natural mais agressiva, associada a elevados índices de perda do enxerto e de mortalidade dos pacientes. Em comparação com a TAH precoce, a tardia ocorre após os primeiros 30 dias desse procedimento e está relacionada com um curso clínico menos agressivo.¹⁵

Depois da disfunção primária do enxerto, a TAH é a segunda principal causa de falha do enxerto e a primeira causa de perda do enxerto e mortalidade, com índices de 33% no pós-operatório imediato. Sua etiologia ainda não é bem estabelecida, mas é possível associá-la a alguns fatores como erros de técnica cirúrgica (responsável por 20% dos casos), variações anatômicas arteriais hepáticas de complicada reconstrução, torção arterial e disparidade no diâmetro entre as artérias do enxerto e do receptor ou na viabilidade e qualidade desses vasos.¹³⁻¹⁵

Anormalidades anatômicas podem estar relacionadas ao aumento dos índices de TAH e as mais frequentemente encontradas são as variações extra-hepáticas, com incidência de 20-50%.^{4,10,16} As reconstruções do backtable são consideradas fator de risco para desenvolvimento de TAH.^{15,17} Mas, outros estudos^{16,18} sugerem que não há relação entre reconstruções arteriais e o aumento da incidência de TAH, e por esse motivo, deve haver fatores concomitantes ainda não determinados que provoquem essa complicação. Além disso, também se associa significativamente TAH precoce com transfusão sanguínea no pós-operatório e tempo de operação prolongado.¹⁵

Na atualidade, através dos avanços das técnicas endovasculares intervencionistas, grande parte dos pacientes tem recebido tratamento, apresentando menos morbimortalidade em relação ao retransplante.¹⁵ Kazemi et al⁶ recomenda o método de transposição arterial esplênica para reconstrução arterial, que proporciona melhor exposição e melhores resultados em relação a tempo de operação e índices de sangramento e, conseqüentemente, menor exposição a possibilidade de desenvolvimento de complicações associadas.

CONCLUSÃO

Tanto as variações mais comuns da anatomia arterial hepática quanto as mais raras requerem diferentes desafios em relação às técnicas cirúrgicas. Considerando nesse sentido, a escassez de enxertos disponíveis em relação à demanda existente, o impacto das complicações vasculares é enorme, e por isso, é fundamental que os cirurgiões tenham conhecimento pleno da anatomia vascular e suas variações, a fim de reduzir gradativamente a incidência de complicações como a TAH.

ABSTRACT

Introduction: The hepatic artery (HA) arises from the celiac trunk (CT), originating from the aorta, but certain changes, in different stages of human development in the embryonic period, may generate several changes in the normal conformation of the vasculature. Knowledge of both normal and anomalous arterial distribution is a crucial factor for the success of complex surgeries, such as liver transplantation, avoiding vascular complications that may lead to graft loss. **Purpose:** To review the literature in order to contribute to the knowledge of professionals and students in the area and to preserve the individuals who need these procedures. **Methods:** A literature review was performed at PUBMED. The English descriptors used were: 'hepatic artery', 'liver transplantation' and 'anatomy'. **Results:** Hepatic blood supply in embryogenesis is performed by the left gastric artery, the common hepatic artery and the superior mesenteric artery. The anatomy of hepatic irrigation is quite diverse, which makes the radiological, angiographic and surgical evaluation difficult if there is not a good knowledge of the classical and anomalous anatomy by the medical team. Hiatt's classification is simple and practical, using only 6 types of variations instead of 10 as Mitchels. Careful assessment of vascular and biliary structures prior to transplantation is of utmost importance for the prevention of complications such as hepatic artery thrombosis. **Conclusion:** The impact of vascular complications is enormous and it is therefore essential that surgeons have full knowledge of vascular anatomy and its variations in order to gradually reduce the incidence of complications.

Keywords: Hepatic Artery; Anatomy; Liver transplant.

REFERÊNCIAS

- Sebben GA, Rocha SL, Sebben MA, Parulosso FP, Gonçalves BHH. Variações da artéria hepática: estudo anatômico em cadáveres. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(3):221-6.
- Cunha AG, Bastos JLA, Meyer-Nascimento RJ. Transplante hepático: aspectos históricos. *JBT J Bras Transpl.* 2013;16(1):1715-41.
- Zagyapan R, Kurkcuoglu A, Bayraktar A, Pelin C, Aytakin C. Anatomic variations of the celiac trunk and hepatic arterial system with digital subtraction angiography. *Turkish J Gastroenterol.* 2015;25:104-9.
- Fonseca-neto OCL, Lima HCS, Rabelo P, Melo PSV, Amorim AG, Lacerda CM. Anatomic variations of hepatic artery: a study in 479 liver transplantations. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(1):35-7.
- Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N et al. Diagnosis and management of Hepatic Artery complications after liver transplantation. 2015;47:2150-5.
- Kazemi K, Samidoost P, Deilami HN, Hosseini SAM, Nikeghbalian S, Shamsaefar A et al. A new consideration in hepatic artery reconstruction in adult liver transplant: arterial transposition versus extra-anatomic jump grafts. *Exp Clin Transplant.* 2017;1:204-7.
- Alakkam A, Hill RV, Saggio G. Superior mesenteric origin of the proper hepatic artery: embryological and clinical implications. *Surg Radiol Anat.* 2016;38(6):747-50.
- Venieratos D, Panagouli E, Lolis E, Tsaraklis A, Skandalakis P. A morphometric study of the celiac trunk and review of the literature. *Clin Anat.* 2013;26(6):741-50.
- Zagyapan R, Kurkcuoglu A, Bayraktar A, Pelin C, Aytakin C. Anatomic variations of the celiac trunk and hepatic arterial system with digital subtraction angiography. *Turk J Gastroenterol.* 2014; 25(1):104-9.
- Freitas ACT, Coelho JCU, Matias JEF, Neto CZ, Martins EL, Druszez CC. Anatomia arterial hepática: estudo em 150 transplantes hepáticos. *Rev Col Bras Cir.* 2000;28(1):13-6.
- Ugurel MS, Battal B, Bozlar U, Nural MS, Tasar M, Ors F et al. Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. *Br J Radiol.* 2010; 83:661-7.
- Andraus W, Haddad LBP, Ducatti L, Martino RB, Santos VR, D'albuquerque LAC. Reconstrução arterial no transplante hepático: a melhor reconstrução para variação da artéria hepática direita. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(1):62-5.
- Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, Adam G, Krupski-Berdién G. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. *Surg Radiol Anat.* 2004;26:239-44.
- Özbilgin M, Ünek T, Egeli T, Agalar C, Ozkardesler S, Obuz F. Hepatic artery reconstruction with autologous inferior mesenteric artery graft in liver donor liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2017;49:566-70.
- Zhicheng Xue, Maogen Chen, Xuzhi Zhang, Guodong Wang, Xiaoshun He, Linwei Wu et al. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):172-6.
- Reigada CHP, Ataide EC, Mattosinho TAP, Boin IFSF. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: five-year experience at the State University of Campinas. *Transplant Proc.* 2017;49:867-70.
- Kornasiewicz O, Dudek K, Lewandowski Z, Grat ZM, Scibisz A, Nyckowski P et al. Low incidence of hepatic artery after hepatic artery reconstruction during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:3138-40.
- Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Patch D, Raimondo ML, Davidson B et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003;9(6):605-11.

TERAPIAS IMUNOLÓGICAS ENVOLVENDO O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA REJEIÇÃO DE TRANSPLANTES RENAIIS

Immunological therapies involving the use of monoclonal antibodies in renal transplant rejection

Francisca Lourenço de Oliveira, Kelly Mayne de Oliveira Gonçalves, Elaine Cristina Berro, Leila Aidar Ugrinovich, Patricia Ucelli Simioni

RESUMO

O rim é um órgão de extrema importância, sendo responsável pela excreção de substâncias indesejáveis para o organismo. Quando há falha ou injúria desse órgão, seja por infecções e/ou patologias, pode ocorrer perda da capacidade funcional, com necessidade de hemodiálise. Em casos mais graves, é priorizada a realização de transplante. O tipo de enxerto mais realizado é o alogênico, feito entre indivíduos da mesma espécie; embora haja compatibilidade parcial entre receptor e doador, há riscos e casos de rejeição. Nesses casos, o uso de imunossuppressores é imprescindível, envolvendo o uso de terapias convencionais e terapias biológicas. Dessa forma, as terapias biológicas vêm se tornando um tratamento alternativo para diversos pacientes, e a utilização de anticorpos monoclonais mostra-se promissora, com possível diminuição na dose dos imunossuppressores e redução de efeitos colaterais severos. No mercado, atualmente, Muromonabe, Basiliximabe e Alentuzumabe são utilizados como terapia para transplantados renais. A diminuição significativa de rejeição nos transplantados renais está associada, em parte, a esses tratamentos biológicos.

Descritores: Transplante, Antígenos, Imunossuppressores, Anticorpos Monoclonais.

Institution:

Departamento de Biomedicina, Faculdade de Americana, Americana-SP, Brasil.

Correspondence:

Patricia Ucelli Simioni
E-mail: patriciasimioni@fam.br

Recebido em: 18/03/2020

Aceito em: 19/10/2020

INTRODUÇÃO

Em diversos casos clínicos, pacientes com patologias renais progridem para a insuficiência renal e são submetidos a terapias para a preservação do órgão ou outras medidas para sua substituição funcional, como a hemodiálise.¹ Por tratar-se de um tratamento paliativo, acaba causando desconforto e interfere na qualidade de vida do paciente. O transplante de rim, por sua vez, é o mais recomendável, em algumas situações. Devido à escassez de doadores e à dificuldade de compatibilidade, a espera tem se mostrado cada vez mais alta, aumentando a quantidade de indivíduos em hemodiálise.^{1,2}

Diversos indivíduos buscam o transplante como medida efetiva, porém para que isso ocorra, a compatibilidade entre o doador e o receptor faz-se essencial. É também imprescindível a realização de testes, como tipagem do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) e ABO, a fim de evitar o alorreconhecimento. Quanto maior a semelhança genética, menor será o risco de recusa do órgão. Por essa razão, os transplantes alogênicos possuem maior índice de rejeição entre indivíduos da mesma espécie.³

A rejeição é classificada entre hiperaguda, aguda e crônica e ocorre pelo reconhecimento do tecido renal pelo sistema imunológico, que por sua vez gera resposta imune contra o órgão.² Em caso de resposta humoral, ocorre a sensibilização de anticorpos que, ao reconhecer a estrutura como do órgão estranho, leva à ativação do sistema complemento. A resposta celular também contribui para a rejeição, devido à apresentação das estruturas desse órgão ao linfócito T, que o reconhecerá e iniciará uma resposta efetora.^{2,4}

Enxertos alogênicos, com relação de compatibilidade alta entre o doador-receptor, estarão sujeitos a rejeição. Assim, é indispensável o monitoramento do paciente transplantado, com uso de imunossuppressores.

Entretanto, com o avanço do desenvolvimento de biofármacos, as terapias biológicas vêm se tornando um tratamento alternativo para diversos pacientes; a utilização de anticorpos monoclonais mostra-se cada vez mais específica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão literária, através da busca de trabalhos de autores nacionais e internacionais, publicações de artigos e revistas científicas. Sites utilizados para a busca: Scielo, Pubmed, Google acadêmico entre outros. Foram destacados os principais anticorpos monoclonais utilizados na terapia contra a rejeição de transplante renal.

Os dados literários utilizados foram artigos experimentais e revisões, no período de 2012 a 2018.

RESULTADOS

• Muromonabe-CD3

O Muromonabe é um anticorpo monoclonal tipo IgG2a murino, isto é, produzido a partir de camundongos. Foi o primeiro utilizado na terapêutica com humanos e é uma das principais drogas de escolha para o tratamento da rejeição de enxertos tipo aguda.⁵

Os linfócitos T que são capazes de reconhecer moléculas estranhas ao organismo, quando identificam um antígeno não próprio, esses se ativam e expressam em sua superfície a molécula co-estimulatória CD3, responsável pela proliferação de linfócitos T efetores. Essas células irão interagir com seu alvo e realizar suas funções citotóxicas. O Muromonabe interage com regiões específicas da célula e atua inibindo a função do complexo CD3, impedindo-as de proliferar e, conseqüentemente, levando à depleção dos linfócitos, diminuindo significativamente seu número.⁶

O Muromonabe foi o primeiro dos anticorpos murinos a ser utilizado na terapêutica humana. Em 1985, foi aceito pelo Food and Drug Administration (FDA) como uma droga que poderia ser utilizada para o tratamento de rejeição de aloenxertos. Além da aplicação em órgãos sólidos, ele também é administrado em pacientes que passaram pela cirurgia de transplante de medula óssea. Esse medicamento é, portanto, preceituado para todos os transplantes com essas condições.^{7,8}

Alguns efeitos adversos, entretanto, podem ser bastante relevantes. Nas primeiras doses da medicação, os pacientes podem apresentar síndrome aguda temporária chamada Síndrome da liberação de citocinas, correlacionada à liberação de citocinas pelas células que foram ativadas. Os sinais clínicos incluem indisposição parecida com uma gripe temporária, febre, dores de cabeça, náuseas e vômito, dores abdominais, reações musculares ou dermatológicas, problemas respiratórios, edema pulmonar. As reações de hipersensibilidade também podem acontecer, portanto, há necessidade da realização de exames que indiquem se o paciente é apto ou não à sua utilização.^{8,9}

A imunossupressão provocada pode elevar a ocorrência de infecções, uma vez que o sistema imune está sendo suprimido. O indivíduo que faz o uso do Muromonabe deve ser avaliado criteriosamente em casos de sinais que apontem possíveis infecções bacterianas ou virais. Esses pacientes devem ser submetidos a exames, para que se verifique o nível e se é necessária a suspensão do medicamento. Alguns microrganismos oportunistas: vírus da herpes (HSV), citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr (EBV), e fungos.⁹

• Basiliximabe

Entre os anticorpos monoclonais utilizados na terapia pós-transplantaria renal, está o Basiliximabe, do tipo quimérico, sendo composto por moléculas murínicas e humanizadas, atuando por meio de competição com a Interleucina-2 (IL-2), devido à alta afinidade pelo receptor.¹⁰

Esse é um dos AM mais indicados, pois além de apresentar ação isolada, pode ser usado em conjunto com ciclosporina e prednisona. Ele potencializa a ação e ajuda a reduzir os efeitos adversos ocasionados por esses imunossupressores. A combinação promove a prevenção de casos de rejeição, do tipo aguda, do rim transplantado.^{11,12}

Em 1999, o fármaco foi aprovado, com o intuito de prevenir rejeição de transplantes renais. O seu alvo é a modulação dos efeitos dos linfócitos T, tendo demonstrado redução de rejeição, de quase 38%, ao ser comparado com o placebo, mostrando a efetividade da terapia com baixos efeitos adversos.¹³

O Basiliximabe age de forma competitiva, impedindo a ligação da IL-2 com seu receptor CD25. A interleucina-2, ao ligar-se aos receptores localizados nos linfócitos T, promove sua expansão clonal, aumentando o número de células efectoras, diminuindo, assim, os linfócitos T.^{10,14}

A posologia indicada é de duas doses de 20 mg, sendo a dose inicial realizada no dia do transplante e a segunda dose, após quatro dias. Essa aplicação mostrou êxito para redução do alorreconhecimento na fase aguda, período mais agravante para ocorrer um processo de rejeição.¹⁵

Basiliximabe apresentou a mesma eficácia que o policlonal globulina anti-timocítica equina (ATG) e o inibidor de IL-2 Daclizumabe em estudos, porém apresentou-se mais eficaz que o Muromonabe CD3, mostrando-se capaz de dispensar o uso de corticosteroides na terapia.¹⁶

Em uso livre, não apresenta efeitos colaterais significativos, comparado com os imunossupressores convencionais. Porém, podem ocorrer alguns problemas gastrointestinais, dor abdominal, vômito, pressão baixa, dor de cabeça, tonturas, insônia, formigamentos, hiperglicemia, entre outros. Esses efeitos adversos podem estar relacionados ao uso conjunto com outro imunossupressor, em uso por longa data.¹⁷

• Alemzutumabe

Alemzutumabe também pertence à classe de anticorpos monoclonais humanizados. Esse fármaco apresenta seu mecanismo direcionado ao antígeno CD-52; essas proteínas são encontradas na superfície de linfócitos e algumas outras células encontradas no sistema imune.¹⁸

A interação entre o Alemzutumabe com o antígeno provoca a depleção das células, entretanto, apesar do medicamento mostrar-se um potente imunossupressor, para evitar casos de rejeição aguda, reduz significativamente a contagem de leucócitos.¹⁹

O medicamento vem armazenado em uma ampola de 30 mg, sendo administrado em dose única, após 24 horas do transplante; depois, o tratamento é seguido com terapia de manutenção, que envolve a interação de outros imunossupressores convencionais.^{18,20}

No entanto, anticorpos monoclonais estão sendo utilizados para a substituição de imunossupressores convencionais ou para a sinergia entre eles, sendo que a utilização do Alemzutumabe e outros monoclonais não exclui por completo a terapia com os glicocorticoides, pois, a probabilidade de rejeição do órgão é maior quando ocorre a retirada dos glicocorticoides tardiamente.²¹

Contudo, no estudo realizado pelo Hanaway et al. (2011), foi compreendido que a retirada dos glicocorticoides no começo da terapia não se mostra tão prejudicial ao paciente. Além disso, durante os estudos, o alemzutumabe apresentou menos índices de rejeição aguda em pacientes de baixo risco ao ser comparado com a timoglobulina, anticorpo policlonal, e Basiliximabe, inibidor de IL-2.²¹

O Alemzutumabe também é utilizado para outros tratamentos, como esclerose múltipla e artrite reumatoide. Contudo, seus efeitos colaterais estão mais presentes no rim.²² Seus efeitos adversos envolvem ataques imunomediados, causando doenças autoimunes, como anemia hemolítica, hipertireoidismo, púrpura trombocitopênica imunológica entre outras.¹⁹⁻²²

Apesar dos efeitos colaterais apresentarem grande riscos, o alemzutumabe mostra-se um dos anticorpos monoclonais mais eficientes para o tratamento de rejeição renal, tanto para pacientes de baixo como alto risco. Diferentes dos outros anticorpos monoclonais, o Alemzutumabe não apresenta grandes índices de infecções.^{21,22}

• Daclizumabe

O anticorpo humanizado Daclizumabe foi aprovado, em 1997, pela FDA (Food and Drug Administration), como sendo um medicamento para a terapia da rejeição de aloenxertos; entretanto, foi retirado do mercado, em meados de 2009. Em 2016, nova versão foi aprovada para ser introduzida na profilaxia de algumas doenças autoimunes, bem como na rejeição de transplantes mediados por células T.²²

É uma droga cujo mecanismo de ação baseia-se em sua efetiva ligação e afinidade a subunidades alfa de forma competitiva (Tac/CD25), sendo esses receptores da interleucina 2 presentes em células T. Ao evitar a expansão clonal de linfócitos T, impede sua propagação e, conseqüentemente, a rejeição, que são por elas mediadas.⁶

Os efeitos adversos destacados são problemas hepáticos e do trato respiratório superior, bem como infecções recorrentes, como urinária, e problemas cutâneos.⁶

Apesar de seu promissor mecanismo e efetividade alta em diversos casos, mais uma vez, o medicamento foi removido do mercado de forma voluntária, em março de 2018, devido à observação do perfil de reações adversas à medicação; diversos distúrbios inflamatórios cerebrais graves foram reportados ao redor do mundo, fazendo com que seu fabricante optasse por sua retirada.²³

Similar aos outros anticorpos monoclonais citados, o Daclizumabe foi comparado ao policlonal Timoglobulina. Entretanto, o anti-CD25 mostrou-se inferior em pacientes de alto-risco, diferente do Alemtuzumabe, que se apresentou superior ao policlonal, com menores índices de rejeição.^{21,24}

Apesar de não apresentar o mesmo potencial dos outros monoclonais e da Timoglobulina, ele, ainda, se torna uma opção, pelo fato de apresentar menos efeitos colaterais, dependendo da condição do paciente; isso é determinante.²⁵

O Dacilzumabe, por atuar como um inibidor de IL-2 indiretamente, através da CD-25, não apresenta a capacidade de depleção de linfócitos, sendo, então, ótima terapia, visando também a diminuição de infecções, evento adverso ocasionado por diversos imunossupressores e monoclonais.²⁶

Como os outros anticorpos monoclonais, é importante sua indução em conjunto com os imunossupressores convencionais; dessa forma, seu uso permite a diminuição da dose dos imunossupressores, diminuindo os efeitos colaterais e a toxicidade.^{26,27}

DISCUSSÃO

Devido ao agravamento das patologias renais, decorrentes da destruição do parênquima e de outros tecidos do órgão, que ocasionam a perda funcional deste, muitos pacientes são submetidos ao transplante renal.^{28,29}

Após o indivíduo submeter-se ao transplante, faz-se necessária a adesão de terapias imunossupressoras, atuando na redução da ação do sistema imunológico, decorrente da sensibilização de anticorpos e ataque das células T direcionadas ao tecido transplantado.³⁰

Atualmente, as terapias convencionais baseiam-se no tratamento com a classe de inibidores de calcineurina, fármaco responsável pela inibição da proteína calcineurina.³¹ Essa proteína está presente em diversas células do sistema imunológico, e, quando induzida,

age transcrevendo fatores de inflamação, como as interleucinas.³²

Um dos mecanismos dos glicocorticoides, potente anti-inflamatório, utilizado para outras diversas doenças, é a transrepressão, que atua juntamente com seus receptores, ligando-se a fatores transcripcionais, como proteína ativadora 1 e NF-KB, impossibilitando-os de realizar suas funções. Por fim a produção de citocinas pró-inflamatórias é diminuída.^{33,34}

Outro fármaco utilizado na terapia convencional são os inibidores de síntese de nucleotídeos. O mecanismo não é completamente elucidado, mas acredita-se que a inibição da síntese dessas purinas cause interferência na proteína guanosina trifosfato, Rac1, que apresenta ligação na ativação da via CD28.³⁵

Esses imunossupressores convencionais apresentam diversos efeitos colaterais, desde a tolerância à neurotoxicidade dos medicamentos. Além disso, os glicocorticoides, após uso prolongado, provoca dependência no paciente, e assim, sua retirada, muitas vezes, não é recomendável.^{33,36,37}

Os pacientes tornam-se reféns desse tipo de tratamento, entretanto, devido aos efeitos colaterais provocados por esses imunossupressores, faz-se necessária a busca de novas terapias para os pacientes, visando diminuir os efeitos adversos e aumentar a especificidade do fármaco para o seu sítio de ligação.³²

As terapias alternativas voltaram-se para o uso de anticorpos monoclonais para o tratamento, visto que essas moléculas se mostram mais específicas. Os anticorpos monoclonais caracterizam-se em três classes: Murinos, quiméricos e humanizados.³⁷

Como mencionado no corpo deste artigo, os anticorpos monoclonais mostraram-se mais específicos ao serem comparados com imunossupressores convencionais. Além disso, o uso de forma combinada possibilita um aumento terapêutico das drogas; a atuação de forma sinérgica também promove a diminuição dos efeitos colaterais, visto que há a diminuição da dose medicamentosa dos imunossupressores convencionais, responsáveis por grande parte dos efeitos adversos.¹⁹

CONCLUSÃO

Devido ao grande aumento de pacientes em hemodiálise e aos casos de insuficiência renal crônica, há necessidade de uma medida definitiva para tratamento, sendo o transplante renal a melhor opção; contudo as reações adversas ligadas a ele são inúmeras, evidenciando a necessidade de conhecer as drogas utilizadas e seus respectivos mecanismos.

Apesar do aumento da demanda dos transplantes, há escassez de doadores compatíveis; além disso, pacientes pós-transplantados ainda estão sujeitos a sofrer a rejeição do órgão.

Os imunossupressores disponíveis no mercado hoje apresentam diversos efeitos colaterais, e mesmo com a sua utilização, os pacientes podem estar sujeitos à rejeição do órgão em questão; por conta desses fatores, a indução de terapias biológicas é uma esperança para esses pacientes.

Os anticorpos monoclonais vêm se mostrando cada vez mais promissores. Além da dose única utilizada após a realização do enxerto, há a combinação com imunossupressores convencionais através de uma terapia de manutenção.

A interação dos monoclonais permite diminuição na dose dos imunossupressores, sendo importante para minimizar os efeitos colaterais severos ocasionados pelos mesmos.

No mercado atualmente os mais utilizados para transplante renal são: Muromonabe, Basiliximabe e Alentuzumabe, sendo que o último deles, o Daclizumabe, foi retirado do mercado, não sendo mais utilizado como terapia.

Graças às terapias biológicas, houve grande diminuição de rejeição nos transplantados renais, tanto em pacientes de baixo risco como de alto risco, além da diminuição dos efeitos adversos e casos de infecções.

Esse tratamento alternativo proporciona maior qualidade de vida ao paciente, diminuindo deveras as chances de alorreconhecimento e posterior rejeição.

ABSTRACT

The kidney is an extremely important organ, whose main activity is blood filtration, being responsible for the excretion of undesirable substances in the body. Whenever there is a failure or injury in this organ either due to infections and/or pathologies, loss of functional capacity may occur, requiring hemodialysis. In more severe cases, transplantation is prioritized. The most common type of graft is allogeneic performed between individuals of the same species, and although there is partial compatibility between the recipient and the donor, there are risks and cases of rejection; so the use of immunosuppressants is essential, involving the use of both conventional and biological therapies. Thus, biological therapies are becoming an alternative treatment for several patients, and the use of monoclonal antibodies is promising, with possible reduction in the dose of immunosuppressant, and reduction of severe side effects. On the market, Muromonab, Basiliximab and Alentuzumab are currently used as therapy in kidney transplanted recipients. The significant decrease in rejection in kidney transplant recipients is partly associated with these biological treatments.

Keywords: Transplantation; Antigens; Immunosuppressive Agents; Monoclonal Antibodies.

REFERÊNCIAS

1. Cintra V, Sanna M. Transformações na administração da enfermagem no suporte aos transplantes no Brasil. *Revista de Brasileira de Enfermagem*. jan./fev. 2005;58(1):78-81. Acesso em: 18 ago. 2018. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/html/2670/267019630015/>>.
2. Unesp, Instituto Biociência. *Imunologia dos transplantes*. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/home/departamentos/microbiologiaeimmunologia/transplantes_texto.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2018.
3. Macedo JL. As regras do jogo da morte encefálica. *Revista de antropologia de São Paulo*. 2016(ago);59(2): 35-58. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/ra/article/view/121932/120080>>. Acesso em: 18 ago. 2018.
4. Ministério da Saúde. Sistema nacional de doação e transplante de órgãos. Disponível em: <<http://portalm.saude.gov.br/acoes-e-programas/doacao-transplantes-de-orgaos>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

5. Coelho JTA. Anticorpos monoclonais. 2014. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4874/1/PPG_21755.pdf> acesso em 19 de março de 2019.
6. Orthoclone Okt3. Janseen – Cilag Pharmaceuticals LTDA Bulasmed. 2014 Disponível em: <<https://www.bulas.med.br/p/substancias/substancia/bula/6571/orthoclone+okt3.htm>>acesso em 19 mar. 2019
7. Del Debbio CB, Tonn LM, Secoli SR. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. Revista Gaúcha de Enfermagem 2007;28(1):133-42.
8. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmit AG, Abeywickrama K, Souillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft. The Lancet. 1997(Oct);350(9086):1193-8. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)09278-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)09278-7). Acesso em 23 mar. 2019.
9. Thibault G, Paintaud G, Legendre C, Merville P, Coulon M, Chasseuil E. CD25 blockade in kidney transplant patients randomized to standard-dose or high-dose basiliximab with cyclosporine, or high-dose basiliximab in a calcineurin inhibitor-free regimen. Transpl Int. 2015(Oct);29(2):184-95. Disponível em: 10.1111/tri.12688. Acesso em 23 mar. 2019.
10. Robertson AD, Li C, Hammond DA, Dickey TA. Incidence of Acute Kidney Injury Among Patients Receiving the Combination of Vancomycin with Piperacillin-Tazobactam or Meropenem. Pharmacotherapy. 2016;36(7):823-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/phar.2179>. Acesso em 23 mar. 2019.
11. Nga HS, Garcia PD, Contti M, Takase HM, Carvalho MFC, Andrade LGM. Diferentes esquemas de indução para transplante renal com doador vivo. J Bras Nefrol. 2015;37(2):206-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150033>. Acesso em 23 mar. 2019.
12. Scutti JAB. Fundamentos da imunologia: Imunologia dos transplantes. São Paulo: Rideel. 2016;1:271-80 p.
13. Tinoco GA, Bermúdez DR, Echeverri CV. Inmunosupresores y principales complicaciones em el trasplante renal pediátrico. Latreia. Medellín. 2017(jan-mar);30(1): 56-66. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia>. Acesso em 23 mar. 2019.
14. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab A Review of its Use as Induction Therapy in Renal Transplantation. G.M. Drugs. 2003;63:2803. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363240-00009>. Acesso em 24 mar. 2019
15. Ministério da Saúde. Consulta pública nº 7, de 24 de julho de 2008. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/saudelegis/sas/2008/cop0007_24_07_2008.html>. Acesso em: 24 mar. 2019.
16. Sampaio ELM, Freitas TVS, Galante NZ, Park SI, Harada KM, Haolla FAB et al. Terapia de indução com alemtuzumabe em receptores de transplante renal. J. Bras. Nefrol. São Paulo. 2010(Jan/Mar);32(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100015>. Acesso em 23 abril 2019.
17. Demeter J, Buck B, Zimmerman A, Mitro G, Rees M, Ortiz J.. Alemtuzumab Induction Reduces Early Rejection in Female Renal Allograft Recipients: A Single Center Study. Exp Clin Transplant. 2018(Jan);1(1). Disponível em: doi: 10.6002/ect.2017.0225. Acesso em 23 abril 2019
18. Zheng JMD; Song, WMS. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2017(Jul);96(28):7151.
19. Sprangers B, Decoo D, Dive D, Lysandropoulos A, Bovy C. Management of adverse renal events related to alemtuzumab treatment in multiple sclerosis: a Belgian consensus. Acta NeurolBelg. 2018;118(2):143–51. Published online 2017 Nov 30. doi: 10.1007/s13760-017-0864-x. Acesso em 23 abril 2019.
20. KIM A P, Baker D E. Formylary Drug Reviews Daclizumab. Hosp Pharm, Washington, 2016(dez);51(11):928-39, Disponível em: doi: 10.1310/hpj5111-928. Acesso em 19 Abril 2019.
21. Guerrero-Tinoco G A, Villafañe-bermúdez D R, Vélez-echeverri, C Inmunosupresores y principales complicaciones em el trasplante renal pediátrico. Iatreia. 2017 EneMar;30(1):56-66. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n1a05.
22. Torpey N, Moghal N, Watson E. Renal Transplantation: Immunosuppression. 1º. OXFORD University Press. 2010.
23. Food and drug administration. FDA working with manufacturers to withdraw Zinbryta from the market in the United States Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm600999.htm>>acesso em 19 Abril 2019.
24. NOËL C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Charpentier B et al. Daclizumab versus Antithymocyte Globulin in High-Immunological-Risk Renal Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol. 2009 Jun; 20(6):1385–92. Disponível em: doi: 10.1681/ASN.2008101037. Acesso em 28 Abril 2019.
25. Lázar A S, Bonet A L, Martínez D L, Buendía F, Navarro M J, Agüero R L J et al. Repeated Daclizumab Administration to Delay the Introduction of Calcineurin Inhibitors in Heart Transplant Patients With Postoperative Renal Dysfunction. Rev Esp Cardiol. 2011;64(3):237-9 - DOI: 10.1016/j.rec.2010.05.001. Acesso em 28 Abril 2019.
26. Fangmann J, Arns W, Marti H P, Hauss J, Ketteler M, Beckurts T et al.. Impact of daclizumab, low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids on renal function after kidney transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010 Jan;25(1):283–92. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp468>. Acesso em 28 Abril 2019.
27. Roncero F M G, Govantes M A G, Molina M G, Rivero M, Cantarell M, Alarcón A et al. Late evolution of kidney transplants in elderly donors and recipients receiving initial immunosuppressant treatment with daclizumab, mycophenolate mofetil, and delayed introduction of tacrolimus. Nefrologia, 2012;32(4):550-3.

28. Arruda G O, Renovato R D. Uso de medicamentos em transplantados renais: práticas de medicação e representações. *Rev Gaúcha Enferm.* 2012;33(4):157-64
29. Oliveira R A, Turrini RNT, Poveda VB. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016;24:e2778. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1072.2778>.> acesso em 26 fev. 2019
30. Lombardi DF, Coelho JL. Uso de inibidores da Calcineurina no tratamento da Dermatite Atópica. *Caderno de saúde e desenvolvimento.* 2015 Jun/Dez:7(4). Disponível em: <https://www.uninter.com/cadernosuninter/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/426> acesso em 27 fev. 2019
31. Castro APB. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria.* 2006;82(5): S166-S172
32. Romanholi DJ, Salgado LR. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoides:[revisão]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1280-92
33. Neto MP, Alves ANL, Fortini A S, Burattini M N, Sumita N M, Srougi M et al. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab.* 2008 Jun;44(3):161-7. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v44n3/02.pdf>> acesso em 05 mar. 2019.
34. Torres R C, Insuela D B R, Carvalho V F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. *Corpus et Scientia, Rio de Janeiro.* 2012(Out);8(2):36-51. Disponível: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18370/2/vinicius3_carvalho_etal_IOC_2012.pdf> aceso em 27 fev. 2019.
35. Garcia S C, Lopes L S, Schott K R, Beck S T, Pomblum V J . Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *Bras PatolMedLab.* 2004 dez;40(6):393-401. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpml/v40n6/a07v40n6.pdf>> . acesso em 05 mar. 2019.
36. Abbud MF, Ramalho H J. Revisão/Atualização em Transplante Renal: Novos agentes imunossuppressores. *J. Bras. Nefrol.* 1997;19(2):215-23.
37. Cordeiro M L S, Silva N L F, Vaz M R F, Nóbrega F F. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Revista Saúde E Ciência On Line,* 2014 set-dez;3(3):252-62.

ANGIOTOMOGRAPHY IN THE VASCULAR ASSESSMENT OF THE RECIPIENT BEFORE RENAL TRANSPLANTATION: LITERATURE REVIEW

Angiotomografia na avaliação vascular do receptor antes do transplante renal: revisão de literatura

Graziele Ambrosio¹, Renan Jose Rigonato¹, Helena da Cunha Lopes de Lima¹, Mariana da Cunha Lopes de Lima²,
Brunno Raphael Iamashita Voris⁴, Marilda Mazzali³, Marcelo Lopes de Lima⁴

ABSTRACT

Arterial calcification and atherosclerotic lesions, which have a high incidence in chronic renal patients are important risk factors for immediate and late postoperative complications after renal transplantation. Computed tomography angiography of the iliac arteries can accurately show arterial diseases, including the location and extent of arterial calcification, as well as arterial caliber, which would allow better surgical planning of the site of renal implantation.

Purpose: This literature review aimed to verify the value of this exam as a diagnostic method for arterial atheromatous disease in the iliac vessels region in patients who are candidates for renal replacement therapy by analyzing primary studies of patients submitted to this exam. **Methods:** The methodology used was a literary search in electronic databases (PubMed, LILACS, Google Scholar and Cochrane Library), dating from 2003 to 2018. **Results:** The literature search resulted in a total of 100 articles, 29 of which pre-selected based on title and abstract, and of those, only 6 met the inclusion criteria. CTA allowed high accuracy in the diagnosis of calcification, with sensitivity ranging from 71% to 100%, and specificity ranging from 73% to 92%. Computed tomography angiography was used for surgical planning based on the degree of calcification, and showed that there were anastomosis site changes or vascular procedures before transplantation in 25.2%, cancellation of transplantation due to the degree of arterial calcification in 7.6%, graft loss in 6.8% and death in 3.9% of the cases. **Conclusion:** Computed tomography angiography has a significant value in detecting vascular calcifications, allowing better surgical planning.

Keywords: Computed Tomography Angiography; Plaque, Atherosclerotic; Kidney Transplantation.

Instituições:

- ¹ Pontifical Catholic University of Campinas, Campinas, Sao Paulo, Brazil
² Radiology Department, Campinas State University, Campinas, Sao Paulo, Brazil
³ Medical Clinical Department, Campinas State University, Campinas, Sao Paulo, Brazil
⁴ Division of Urology, Department of Surgery, Campinas State University, Campinas, Sao Paulo, Brazil

Correspondência:

Marcelo Lopes de Lima
marlima1@hc.unicamp.br

Recebido em: 29/10/2020

Aceito em: 28/11/2020

INTRODUCTION

Atherosclerosis is an inflammation with the formation of plaques of fat, calcium and other elements in the middle and intima layer of artery walls in the human body, either in diffuse or localized form. It is characterized by the narrowing and hardening of arteries due to the accumulation of fat in its walls, known as atheroma.¹ Over the years, the growth of plaques causes the narrowing of the vessel, which may reach complete obstruction, restricting blood flow in the region. It increases considerably in patients with chronic renal failure due to mechanisms such as oxidative stress, inflammation, hyperphosphatemia, hypercalcemia by parathyroid hormone elevation and low HDL-cholesterol fraction,^{2,3} as well as classic factors such as hypertension, diabetes

mellitus, dyslipidemia and smoking. It is a common cause of renal artery graft stenosis, one of the main post-kidney transplant complications,⁴ besides other conditions, such as graft dysfunction, renal vessel thrombosis, and the onset of other cardiovascular diseases following replacement therapy. The arterial vessel seriously affected by atherosclerosis constitutes an important technical difficulty for renal artery anastomosis, increasing the risk of immediate bleeding and vessel thrombosis, leading to implant loss.

The possibility to choose the best site for the vascular anastomosis implant preceding kidney transplantation would improve the chances of a successful procedure and exclude patients without a satisfactory vascular bed.⁵

Angiography by helical computed tomography or CT angiography (CTA), a noninvasive method used for studying anatomical tomographic images has been used for vascular analysis, with records since 1991 in aneurysms, stenosis and occlusions,⁶ being widely used also in coronary arteries to predict cardiovascular risks by calcification of these arteries.^{3,7}

These applications of CTA are due to its ability to accurately portray arterial diseases, including the location and extent of arterial calcification, as well as arterial caliber, as they allow the visualization of reformattable three-dimensional images, enabling a radiological analysis of both the lumen and the arterial wall.^{8,9}

The short time required to analyze the results, the three-dimensional detailing and the absence of the risks of invasive exams⁹ are significant advantages over other diagnostic methods for verifying atherosclerosis and degree of arterial calcification such as Adragao score, puncture arteriography, ultrasound (US) and magnetic resonance arteriography.

Compared to US, CTA allows a better three-dimensional mapping of the vasculature, as well as faster examination. Unlike US, CTA is able to differentiate between internal and medial vessel calcification, showing the intensity of vascular pathology. It is also superior to magnetic resonance imaging, which in addition to the higher cost has limitations in the assessment of vascular calcification and a risk of an adverse event known as nephrogenic systemic fibrosis in patients with impaired renal function.^{5,10-12}

Considering the Adragao method, a semi-quantitative method used for simple radiographic diagnosis has a limited ability to distinguish between the extent and severity of calcification.¹³

Digital subtraction angiography (DSA) remains the gold standard exam for vascular luminal imaging.^{5,8}

Compared to DSA, CTA has the advantage of being noninvasive and using less contrast media, besides the three-dimensional visualization from any angle and in any direction.¹⁴ In a comparative study, Catalano et al.¹⁴ showed that there is a statistically significant difference ($p < 0.05$) between CTA and DSA in the lower degrees of calcification, better detected by CTA. The main limitation of arteriography is the inability to scan the entire vascular tree.^{14,15}

METHODS

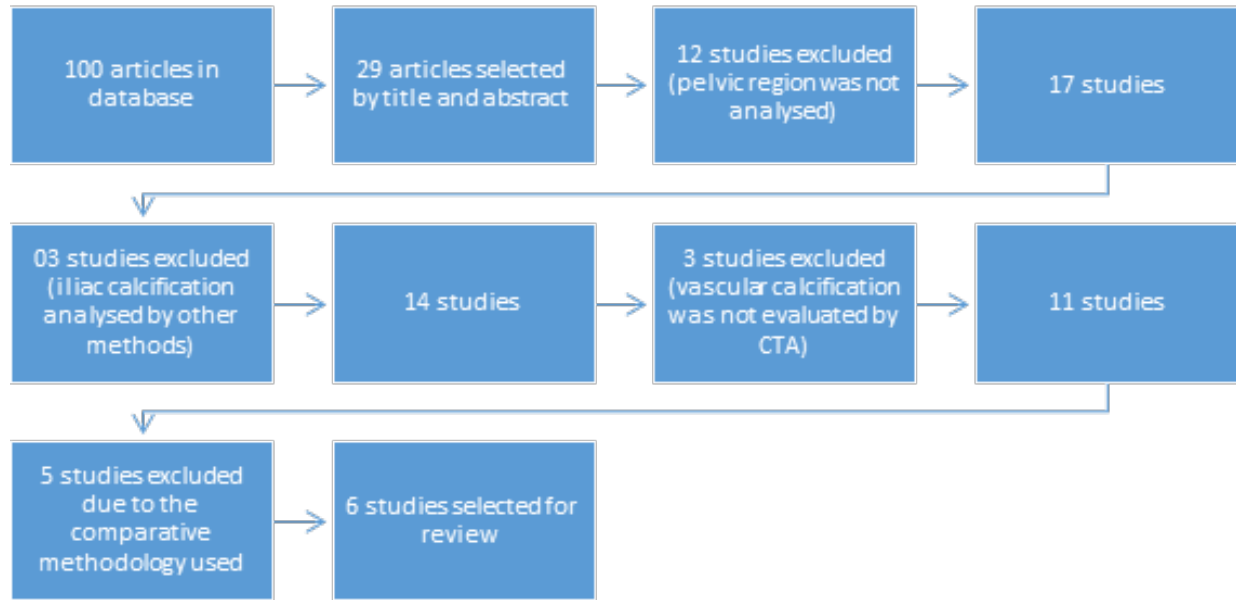
Scientific literature search was performed by three authors of the study (G.A., R.J.R. and H.C.L.L), with supervision and selection of the most appropriate studies that met the inclusion criteria (described as follows) performed by the others. The electronic databases searched were PubMed, LILACS, Google Scholar and Cochrane Library, from 2003 to 2018. The strategy consisted of searching the following terms in the Medical Subject Heading (MeSH): “renal transplant recipients”, “computed tomography arteriography”, “iliac artery calcification” and “peripheral atherosclerosis”. This search included studies on the diagnostic and prognostic value of CTA in peripheral arterial disease and vascular bed assessment in renal transplant candidates. Only studies written in English and Portuguese were eligible. The studies that met the inclusion criteria were: a) primary studies; b) performed in a serial manner; c) analyzed the vascular bed of the pelvic region of patients eligible for kidney transplant; and d) performed in the last 15 years.

Data Extraction: Data extraction included characteristics of the studied population (age, gender, body mass index, donor type), intervention characteristics (64-channel computed tomography), outcomes, and outcome data.

RESULTS

Results Data: The literature search resulted in a total of 100 articles, 29 of which pre-selected based on title and abstract, and of those, only 6 met the inclusion criteria (Figure 1). Causes of exclusion were: analysis of other vascular segments, such as coronary arteries (10 articles) and other peripheral segments (2 articles) for risk assessment prior to renal transplantation, use of other imaging techniques for assessment of iliac calcification (3 articles), comparison of techniques without detailed description of iliac vessels in CTA (5 articles) and those that used CTA in the analysis of other pathologies (3 articles), considering that they could not be appropriate if the vascular segment of interest (iliac vessels) was not adequately examined.

Figure 1 - Studies inclusion process flowchart.



A total of 802 patients submitted to CTA were included, with a mean age of 56 years, 63% being males (considering the studies with gender distinction). Studies were conducted on patients in the kidney transplant waiting list.

The main comorbidities evaluated were diabetes mellitus, hypertension and smoking. Although all studies assessed comorbidities in clinical history, not all studies used them as inclusion criteria. Table 1 shows the primary studies and characteristics of the studied patients.

The association of vascular calcification with age occurred in the studies by Kahn et al.¹⁰, Davis et al.,¹⁶ and Aitken et al.¹⁷ and this has been considered the most important independent risk factor in multivariate analysis.

Aitken et al.¹⁷ showed that individuals with moderate to severe calcification were older when compared to those without calcification (59.1 +/- 8.6 years versus 48.4 +/- 8.7; $p < 0.01$). Davis et al.¹⁶ disclosed the relationship between age and calcification separately for calcification length ($p < 0.05$), circumference ($p < 0.079$) and morphology ($p < 0.004$) and Kahn et al.¹⁰ indicated age as the most relevant risk factor ($p < 0.001$).

None of the studies disclosed significant differences between calcification scores and gender, although male gender was prevalent in all cohorts studied.

CTA was performed from one day to one year before surgery. Smith et al.¹¹ stated that living donor recipients have the advantage of having the most up-to-date examination, since it can be performed weeks and

days before surgery, whereas in deceased donors the transplant schedule has uncertain variations.

The ways of quantifying calcification differed between studies. Chavent et al.¹⁸ used a score adapted from Agatston's methodology, which considers calcification surfaces above 1 mm² in which the attenuation value is higher than 130HU. Calcifications were analyzed in a localized and circumferential manner when above this density. Davis et al.¹⁶ used a calcification scoring system to assess the degree and distribution of iliac artery calcifications based on morphology, circumference, and extent of involvement. A numerical score was given for calcification morphology on a scale of 0-3 (ranging from none to worst). Circumference and length scores were assigned based on circumferential impairment and maximum length, respectively, within a segment analyzed on a scale from 0 to 4 (ranging from none to worst). Only axial images obtained with a thickness of 5mm were reviewed. Kahn et al.¹⁰ used a standardized degree of calcification at 0.5-degree intervals, with grade 0 = no visible calcification, grade 1 = deposits calcified within one third of the arterial circumference, grade 2 = calcification up to 2/3 of the circumference, and degree 3 = highest/circular calcification. The other primary studies stated only the CTA technique used, without specifying the way calcification was quantified. CTA allowed high accuracy in the diagnosis of calcification, with sensitivity ranging from 71% to 100% and specificity ranging from 73% to 92%.

The outcomes analyzed¹⁶⁻¹⁸ were: patient and graft survival; change in the anastomosis site or pre-transplant

Table 1: Primary studies and their characteristics.

Study	Number of Patients	Average age	Gender	Criteria / Comorbidities	Type of donor
Kahn et al. ¹⁰	205	53.9 +-11.7 years old	146 male 59 female	Comorbidities: diabetes, nephropathies, smoking; Assessed: BMI, diagnosis, and time of dialysis, previous transplant.	Not specified
Smith et al. ¹¹	179	51 years old	106 male 73 female	Criteria: total duration of dialysis over 4 years; diabetes mellitus type 1, carotid arterial disease, chronic infection	126 living donors
Andres et al. ¹⁵	114	over 55 years old	Not specified	Criteria: a) over 55 years old, b) atheromatosis risk factors (diabetes included), c) candidates to a second kidney transplant, d) vascular calcifications visible in simple abdominal radiographies	Not specified
Davis et al. ¹⁶	131	52 years old	75 male 56 female	Comorbidities: hypertension (88%, n=115), diabetes mellitus (52%, n=68), smoking (21%, n=27) and dyslipidemia (51%, n=67)	Living donor: 30 patients Deceased donor: 131 patients
Aitken et al. ¹⁷	187	58.3+-6.2 years old	92 male 95 female	Comorbidities: smoking, diabetes mellitus, hypertension, lipid profile, and BMI Criteria: calcification seen in pelvic radiography	Deceased donors
Chavent et al. ¹⁸	100	65 years old	Not specified	Analyzed correlation between diabetes and duration of dialysis	Not specified

BMI = body mass index.

treatment, such as interventional vascular procedures due to CTA findings, which directly influenced the survival rates mentioned and need for dialysis in the first week after transplantation.

Patients were followed up from 14 to 66 months, and the studies by Smith et al.¹¹ and Andres et al.¹⁵ did not specify the time after transplant included in the total study time.

In all studies, CTA was used for better surgical planning based on the degree of calcification. Kahn et al.¹⁰, Smith et al.¹¹, Davis et al.¹⁶, Aitken et al.¹⁷ and Chavent et al.¹⁸ reported anastomotic site changes or procedures such as iliac artery angioplasty, iliac stents, and endovascular repairs.

In the studies by Kahn et al.¹⁰, Smith et al.¹¹, Andres et al.¹⁵ and Aitken et al.¹⁷ there was a description that transplant was cancelled due to the degree of calcification.

Regarding deaths after substitution therapy, only in Davis et al.¹⁶ and Aitken et al.¹⁷ showed that calcification was involved, but Davis et al.¹⁶ stated a relationship exclusively in the analysis of the entire common and external iliac system ($p = 0.045$), whereas in the univariate analysis there was no correlation between the iliac artery segment calcification scores used

for anastomosis and deaths. Aitken et al.¹⁷ showed a higher mortality rate in patients with moderate to severe calcification compared to those with minimal calcification (30.1% versus 16.6%, $p = 0.02$). Among the deaths by graft loss was also reported a relation to the calcification degree (1.6% mild calcification and 2.7% moderate to severe).

Graft loss was verified in Kahn et al.¹⁰, Andres et al.¹⁵, Davis et al.¹⁶, Aitken et al.¹⁷ and Chavent et al.¹⁸. The highest index was verified by Aitken et al.¹⁷, with 28.1% related to moderate to severe calcification and 3.4% related to mild calcification ($p = 0.01$). Chavent et al.¹⁸ states that there was no significant difference between the deaths and graft losses, which was reported as 13%, with the degree of vascular calcification.

Table 2 shows the comparison of outcomes (graft loss, death, transplant suspension, alteration of anastomotic site / vascular treatment, and change in renal function) and follow-up period.

DISCUSSION

In Brazil, the indication for CTA is restricted to patients with significant diabetes mellitus and/or over 50 years of age and history of ischemic strokes. Some of the articles in this review used similar selection criteria. Andres et al.¹⁵

Table 2: Primary studies outcomes.

Study	N	Transplant cancelled	Post-transplant follow up period	Death	Graft loss	Changes in the anastomosis site and treatment
Kahn et al. ¹⁰	205	7 (3.4%)	37 – 66 months	4 (2%) *	7 (3.4%)	100 (49%)
Smith et al. ¹¹	179	5 (2.7%)	6 months	NA	NA	41 (22.9%)
Andres et al. ¹⁵	114	33 (29%)	36 months	NA	3 (3.4%)	NA
Davis et al. ¹⁶	131	NA	14.1 – 51.6 months	21 (16%)	14 (10.6%)	23 (18%)
Aitken et al. ¹⁷	93	16 (21.9%)	60 months	3 (4.3%)	22 (31.6%)	18 (24.3%)
Chavent et al. ¹⁸	100	NA	50.16 months (+- 19.68)	4%	9 (9%)	20 (20%)

N – number of patients; *NA* - not applicable

selected individuals over 55 years old, with diabetes and a history of previous renal transplantation and calcifications in abdominal radiography. The study by Aitken et al.¹⁷ selected only patients who showed calcifications in plain radiography. Such selections could underestimate the degree of calcification detected in transplant candidates. However, in our review, we found studies that did not use criteria other than chronic renal failure.

Kahn et al.¹⁰ included all patients on the “EUROTRANSPLANT” waiting list. During 4 years, 205 patients were assessed, and total iliac segment calcification was verified in 142 men and 56 women ($p = 0.003$). Smith et al.¹¹ used CTA for all of 179 transplant candidates. In 65 (36.3%), moderate to severe aortoiliac disease was found. In 36 (20.1%) patients, significant atherosclerosis of the external iliac artery was found, with 8 (4.5%) of them showing significant stenosis in this vessel.

Longer review studies that followed up patients disclosed that transplantation was beneficial even for those with moderate/severe calcifications. Aitken et al.¹⁷ and Chavent et al.¹⁸ stated that the mortality rate of patients with calcification who had been submitted to surgery was lower when compared to those who remained on the waiting list. CTA was used in these studies for better surgical planning that included transplants above the iliac vessels, endovascular clamping¹⁸, iliac stents and laterality change.¹⁷

All articles revealed the importance of CTA in identifying the best site for anastomosis and the side with the vessel to be anastomosed, identifying the need for pre-surgical

intervention such as endarterectomy, as well as the possibility to predict surgical complexity ($p < 0.001$ for all calcification scores), as reported by Davis et al.,¹⁶ allowing better preparation and awareness of operative risk for patients and surgeons.

This study is limited to the descriptors and databases used. After applying the inclusion criteria, we selected a small number of primary studies conducted before kidney transplantation, which could have limited the sample and made it difficult to select the most homogeneous ones, highlighting the importance of more practical studies using CTA in the pre-transplantation assessment.

We believe that the main limitation of this study was that the literature search resulted only in retrospective studies based only on the evolution of transplanted patients. There were no prospective studies comparing patients with similar clinical characteristics including only iliac vascular conditions as the main variable studied.

CONCLUSION

The present literature review demonstrates that the use of CTA in the assessment of renal transplant candidates showed a significant value in the detection of arterial calcification in the pelvic region. This allowed the identification of the best vessels for graft implantation and helped selecting the cases in which vascular procedures were needed before renal transplantation, avoiding complications after substitution therapy.

RESUMO

Calcificações arteriais e lesões ateroscleróticas, que apresentam alta incidência em pacientes renais crônicos, são importantes fatores de risco para complicações pós-operatórias imediatas e tardias após transplante renal. A angiotomografia computadorizada das artérias ilíacas pode demonstrar com precisão doenças arteriais, incluindo a localização e extensão da calcificação arterial, assim como o calibre arterial, o que permitiria melhor planejamento cirúrgico do local de implantação renal. **Objetivo:** Essa revisão de literatura teve como objetivo verificar o papel desse exame como método diagnóstico de doença arterial ateromatosa na região dos vasos ilíacos em pacientes candidatos à terapia renal substitutiva, por meio da análise de estudos primários de pacientes submetidos a esse exame. **Métodos:** A metodologia utilizada foi uma busca literária em bases de dados eletrônicas (PubMed, LILACS, Google Acadêmico e Cochrane Library), datando de 2003 a 2018. **Resultados:** A busca literária resultou em um total de 100 artigos, com 29 deles selecionados baseados no título e resumo, e destes, somente 6 estavam de acordo com os critérios de inclusão. A angiotomografia computadorizada permitiu alta acurácia no diagnóstico de calcificação, com sensibilidade variando de 71% a 100% e especificidade variando de 73% a 92%. A CTA foi utilizada para planejamento cirúrgico com base no grau de calcificação e mostrou que houve alteração do local da anastomose ou procedimentos vasculares antes do transplante em 25,2%, cancelamento do transplante devido ao grau de calcificação arterial em 7,6%, perda do enxerto em 6,8% e óbito em 3,9% dos casos. **Conclusão:** A angiotomografia computadorizada tem papel significativo na detecção de calcificações vasculares, permitindo melhor planejamento cirúrgico.

Descritores: Angiografia por Tomografia Computadorizada; Placa Aterosclerótica; Transplante de Rim.

REFERÊNCIAS

1. Camacho CRC, Dias-Melicio LA, Soares AMVC. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. *Arq Ciênc Saúde*. 2007;14:41-8.
2. Canziani MEF, Moysés RMA. Calcificação Vascular na DRC. *J Bras Nefrol*. 2011;33:216-20.
3. Amann K, Ritz C, Adamczak M, Ritz E. Why is coronary heart disease of uremic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:631-40.
4. Abreu-Silva EO, Souza RA, Furini FR, Barbosa AHP, Alves CMR, Lima VC. Dissecção causando estenose de artéria de rim transplantado: diagnóstico por angiografia rotacional tridimensional. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19:445-7.
5. Catalá V, Martí T, Díaz JM, Cordeiro E, Samaniego J, Rosales A, et al. Use of multidetector CT in presurgical evaluation of potential kidney transplant recipients. *Radiographics*. 2010;30:517-31.
6. Ofer Amos, Nitecki Sami S, Linn Shai, Epelman Monica, Fischer Doron, Karram Toni, et al. Multidetector CT angiography of peripheral vascular disease: a prospective comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:719-24.
7. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JAC. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:559-68.
8. Urban B, Ratner LE, Fishman EK. Three-dimensional volume-rendered CT angiography of the renal arteries and veins: Normal anatomy, variants, and clinical applications. *Radiographics*. 2001;21:373-86
9. Mello Júnior CF, Araujo Neto SA, Carvalho Junior AM, Rebouças RB, Negromonte GRP, Oliveira CD. Angiotomografia computadorizada por multidetectores das artérias renais: anatomia normal e suas variações. *Radiol Bras*. 2016;49:190-5.

10. Kahn J, Ram LM, Eberhard K, Groselj-Strele A, Obermayer-Pietsch B, Müller H. Calcification score evaluation in patients listed for renal transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(3).
11. Smith D, Chudgar A, Daly B, Cooper M. Evaluation of potential renal transplant recipients with computed tomography angiography. *Arch Surg*. 2012;147:1114–22.
12. Winship B, Ramakrishnan S, Evans J, Lurie C, Martin D, Pearson Tb, et al. A single-center analysis of abdominal imaging in the evaluation of kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2013;27:701-9.
13. Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AEM, Drüeke TB, Massy ZA, Jorgetti V. Calcificação vascular em doença renal crônica: uma revisão. *J Bras Nefrol*. 2013;35:147-61.
14. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F, et al. Infrarenal Aortic and Lower-Extremity Arterial Disease: Diagnostic Performance of Multi-Detector Row CT Angiography. *Radiology*. 2004;231:555-63.
15. Andres A, Revilla Y, Ramos A, Gonzalez E, Vereda MS, Praga M, et al. Helical computed tomography angiography is the most efficient test to assess vascular calcifications in the iliac arterial sector in renal transplant candidates. *Transplant Proc* 2003;35:1682–3.
16. Davis B, Marin D, Hurwitz LM, James R, Ellis MJ, Ravindra KV, et al. Application of a novel CT-based iliac artery calcification scoring system for predicting renal transplant outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:436-41.
17. Aitken E, Ramjug S, Buist L, Kingsmore D. The prognostic significance of iliac Vessel calcification in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:2925–31.
18. Chavent B, Maillard N, Boutet C, Albertini JN, Duprey A, Favre JP. Prognostic value of aortoiliac calcification score in kidney transplantation recipients. *Ann Vasc Surg*. 2017;44:245-52.

RECORRÊNCIA PRECOCE DE NEFROPATIA DIABÉTICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Early recurrence of diabetic nephropathy in kidney recipients – case report and literature review

*Beatriz de Oliveira Neri, Adriana Regina Vilarinho de Oliveira, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandes,
Claudia Maria Costa de Oliveira*

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) é atualmente a principal causa da doença renal em estágio terminal (DRET), na Europa e Estados Unidos, e a segunda causa, no Brasil. A recorrência histológica da nefropatia diabética tem sido descrita em cerca de 40% dos pacientes, sendo o diagnóstico de recorrência realizado em média de 6-8 anos pós-transplante renal, mas, com relatos de recorrência tão precoce como dois anos. Relatamos o caso de um paciente com diagnóstico prévio de diabetes mellitus que foi submetido a transplante renal com doador falecido e evoluiu à recorrência de nefropatia diabética, no primeiro ano após transplante, com diagnóstico de certeza, somente após biópsias repetidas.

Descritores: Transplante de Rim, Recorrência, Diabetes Mellitus

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é atualmente a principal causa da doença renal em estágio terminal (DRET), na Europa e Estados Unidos¹⁻⁷ e a segunda causa, no Brasil.⁸ O Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2018) estima prevalência de 31% de nefropatia diabética como etiologia da DRET em hemodiálise.⁸ O transplante renal é o tratamento de escolha nesses casos, uma vez que confere melhor sobrevida ao paciente.³ Um estudo americano analisou a sobrevida de aproximadamente 230.000 pacientes em diálise, utilizando dados do United States Renal Data System (USRDS). Nessa coorte, 46.000 pacientes foram listados para transplante renal e 23.000 foram submetidos a transplante renal com doador falecido. A sobrevida foi significativamente

Instituição:

Departamento de Transplante Renal do Hospital Universitário
Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará,
Fortaleza/CE, Brasil

Correspondência:

Beatriz de Oliveira Neri
beatrizneri@gmail.com

Recebido em 01/10/2020

Aceito em: 27/10/2020

maior entre pacientes transplantados, em comparação aos que permaneceram em lista de espera, sendo essa maior sobrevida também evidenciada na subpopulação de pacientes com diagnóstico de diabetes (DM).⁹

Existem poucos estudos que abordam a recorrência da ND pós-transplante renal e a maioria não faz diferença entre pacientes com diabetes tipo 1 ou 2.³ Além disso, a maioria dos estudos em ND pós-transplante não diferencia entre DM pré-existente e DM de novo pós-transplante, cuja incidência varia de 4-25%.^{3,10}

A recorrência histológica da ND tem sido descrita em cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico prévio de diabetes,¹¹ ocorrendo, em média, 6-8 anos pós-transplante, mas com relatos de recorrência precoce em dois anos.^{3-5,10,12-15}

Os fatores clínicos e genéticos que predispõem à ND nos rins nativos são bem estudados e conhecidos, como a duração da diabetes, pressão arterial elevada, controle glicêmico inadequado, hiperlipidemia, obesidade e fenótipos HLA (A30, B8, B15, B27, B42 E DR4), entre outros. Por outro lado, há ainda poucos dados em relação à recorrência de nefropatia diabética em enxertos renais.^{3,10}

Os autores apresentam o caso clínico de um paciente com DM tipo 2 pré-transplante, que evoluiu com recorrência da ND no enxerto renal no primeiro ano pós-transplante, comprovada por biópsia renal.

Relato do caso clínico

Paciente masculino, 62 anos, portador de doença renal crônica por DM tipo 2, insulino dependente há 23 anos, em hemodiálise há cinco anos, IMC 23,4 kg/m², PRA (anticorpos reativos contra painel de linfócitos) classe I de 62% e classe II de 0%, respectivamente. Foi submetido a transplante renal com doador falecido, masculino, 52 anos, causa da morte encefálica traumatismo crânio encefálico, IMC 23,4 kg/m², sem história clínica de diabetes, com creatinina inicial de 0,7 mg/dl e final de 2,0 mg/dl, com 5 mismatches HLA. A biópsia renal do doador, no momento da captação, revelou: necrose tubular aguda leve, fibrose intersticial leve e difusa, arterioesclerose hialina leve, microtrombos nos capilares glomerulares e algumas arteríolas, além de aumento discreto da matriz mesangial em alguns glomérulos. O enxerto renal foi preservado em máquina de perfusão com tempo de isquemia fria (TIF) de 22h e 40 minutos (perfusão estática: 6h 8min e dinâmica: 15h10min).

O paciente apresentava anticorpo específico contra o doador (DSA) anti-A31 com MIF (intensidade média de

fluorescência) de 1146, sendo realizado protocolo de indução com timoglobulina e manutenção com tacrolimo e micofenolato sódico, sem uso de corticoide. Evoluiu com função retardada do enxerto (DGF), tendo realizado hemodiálise até o 13º pós-operatório, no total de sete sessões de diálise. Recebeu alta hospitalar no 20º dia pós-transplante, com creatinina de 3,2 mg/dl, chegando depois a níveis normais de 0,8mg/dl.

Após oito meses de transplante, foi detectada proteinúria inicial de 1020mg/24 horas, com piora progressiva nos meses subsequentes, mesmo em uso regular de losartana em dose otimizada, porém sem alterações nos níveis de lipídeos e albumina.

Uma biópsia renal foi realizada aos 10 meses, com creatinina de 0,8mg/dl (TFGe 96ml/min), PTN de 3,8g/24hs e nível sanguíneo de tacrolimo 7ng/ml, com microscopia ótica (MO) mostrando necrose tubular aguda (NTA) leve e glomerulonefrite proliferativa mesangial, com C4d negativo, imunofluorescência (IMF) com C3c positivo (+/3+) e IgM positivo (+/3+). O PRA na ocasião persistia com DSA anti-A31, havendo aumento de MIF para 3661. A avaliação laboratorial revelou dosagem normal de frações do complemento, sorologia para hepatite B, C e HIV negativas, imunoeletróforese de proteínas séricas sem bandas monoclonais e radiografia de ossos longos sem sinais de acometimento por doença monoclonal ou neoplasias.

Uma segunda biópsia renal foi realizada 22 meses pós-transplante, com creatinina de 1,1 mg/dL (TFGe 71 ml/min), PTN de 4,6g/24hs e nível sanguíneo de tacrolimo 6ng/ml. A MO demonstrou NTA leve, aumento leve da matriz e celularidade mesangiais, hialinose arteriolar e ausência de sinais de rejeição, com C4d negativo e IMF inconclusiva (ausência de glomérulos na amostra). O PRA nesta ocasião não demonstrou DSA.

Após 40 meses do transplante renal, com creatinina de 1,2 mg/dL (TFGe 64 ml/min), PTN de 5,1 g/24hs e nível sanguíneo de tacrolimo 4ng/ml, uma terceira biópsia renal foi realizada, com MO sugestiva de glomerulonefrite mesangioproliferativa, sem espessamento das alças capilares, hialinose arteriolar, discreto espessamento fibroso intimal, ausência de sinais de rejeição, C4d negativo e IMF negativa, segundo o patologista, devendo ser considerado o diagnóstico de glomeruloesclerose diabética difusa (figuras 1A e 1B).

O paciente manteve função renal estável ao longo de sete anos de seguimento (creatinina 1,3mg/dl; TFG estimada de 56 ml/min), HbA1c 7,8%, nível sanguíneo de tacrolimo 4ng/ml e proteinúria abaixo de 1000mg/24 horas, após associação de espironolactona ao losartana em doses otimizadas. A evolução das glicemias e

proteinúrias pós-transplante encontra-se nas figuras 2 e 3. Outras comorbidades presentes desde o transplante: retinopatia e vasculopatia periférica diabéticas, além de HAS.

Figura 1 - Biópsia renal do paciente em estudo.

Figura 1A

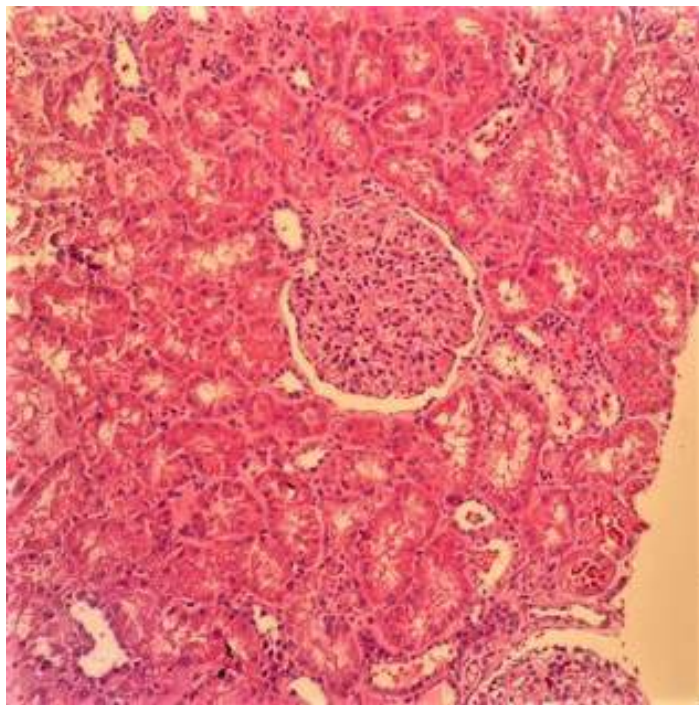


Figura 1B

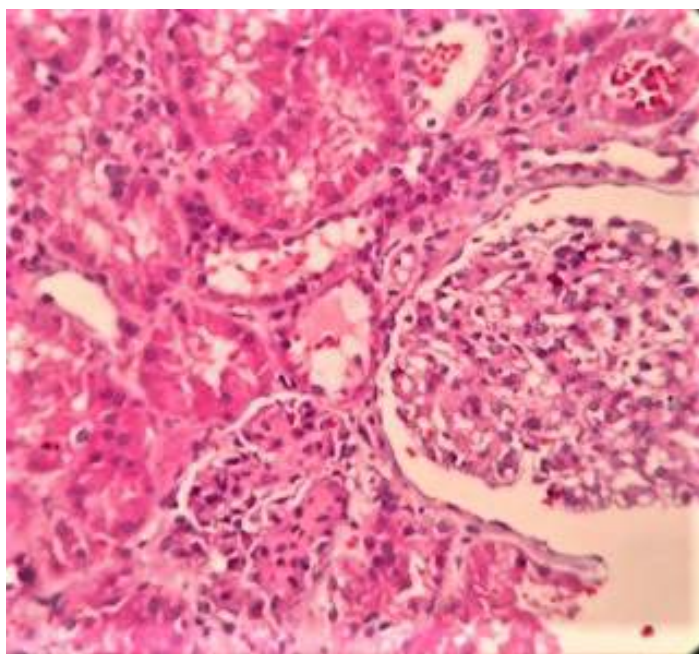


Figura 2 - Evolução da proteinúria de 24 horas pós-transplante

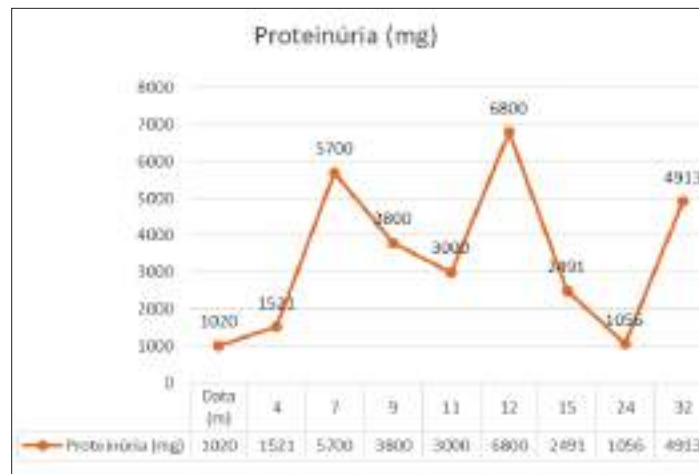
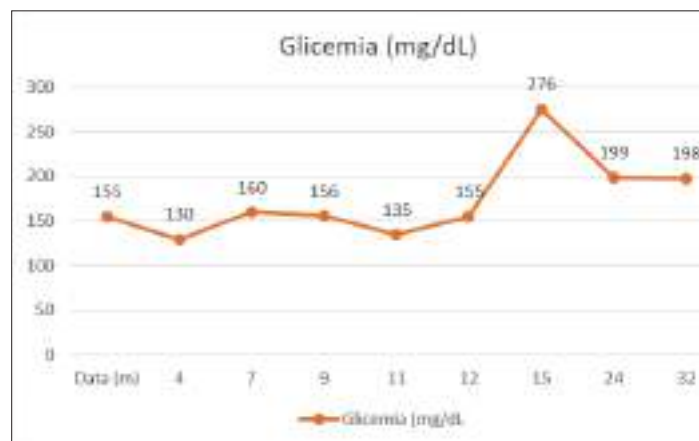


Figura 3 - Evolução da glicemia em jejum pós-transplante.



DISCUSSÃO

No caso descrito, a recorrência de nefropatia diabética após transplante renal, provavelmente ocorreu ainda no primeiro ano de transplante, devido a PTN inicialmente subnefrótica e depois nefrótica, sem outra causa aparente nas biópsias renais, bem como presença de aumento de matriz e celularidade mesangial. Na literatura, há relatos de alterações em biópsia renal por recorrência de nefropatia diabética, com diagnóstico mais precoce, aos dois anos pós-transplante.¹²⁻¹⁵

Em um estudo retrospectivo, Cimeno et al. avaliaram biópsias renais de 60 pacientes transplantados com DM tipo 2 pré-transplante e a média de tempo do diagnóstico de recorrência da ND foi de 1456 dias (\pm 206), ou seja, algo em torno de quatro anos. Nesse estudo, os fatores que influenciaram o tempo de diagnóstico da

ND foram o transplante com doador falecido, a idade maior do receptor e a creatinina elevada no momento do diagnóstico.³

Na recorrência da ND, o quadro clínico mais comum é o surgimento de proteinúria, que pode atingir níveis nefróticos, associados à piora lenta da função renal.^{13,14} Apesar das alterações glomerulares precoces, a perda do enxerto renal nos 10 primeiros anos pós-transplante é rara em pacientes com recorrência de ND.^{15,16} No presente estudo, durante aproximadamente sete anos de acompanhamento após transplante renal, o paciente manteve a TFG relativamente estável (com declínio na fase inicial), a despeito da proteinúria.

As principais alterações histopatológicas descritas em biópsias de enxerto renal com ND são expansão e aumento da celularidade mesangial e espessamento da membrana basal glomerular.^{6,12} Além disso, há alterações vasculares com hialinose de arteríola aferente e eferente e angiogênese glomerular anormal caracterizada por neovascularização do polo vascular glomerular.^{6,12}

As biópsias do paciente do presente caso mostravam expansão da matriz e celularidade mesangial, bem como hialinose arteriolar compatíveis com a descrição de ND, embora possa ser questionado que a biópsia do doador no momento da captação apresentava hialinose arteriolar leve e aumento discreto a matriz mesangial, podendo essas alterações serem secundárias à HAS ou DM do doador, que não tinha diagnóstico conhecido destas patologias. Entretanto, as alterações de proteinúria não foram imediatas no receptor, tendo sido detectadas somente após oito meses do transplante. Há relatos em alguns estudos que as alterações mesangiais são as que têm mais correlação com as manifestações clínicas da ND.¹⁷

O mecanismo associado à ND pós-transplante renal é pouco conhecido, mas acredita-se ser resultado de injúria inicial dos podócitos, levando à posterior progressão para as clássicas alterações da esclerose glomerular diabética e fibrose intersticial, influência dos inibidores da mTOR na função podocitária e/ou presença de receptores de plasminogênio ativado circulante.^{3,12}

Os inibidores da mTOR, largamente utilizados como parte da terapia imunossupressora de manutenção podem ter impacto negativo no reparo glomerular e podocitário, mas com pouca evidência na progressão da nefropatia diabética pós-transplante renal.^{3,10} O tacrolimo e os inibidores da mTOR são os imunossupressores mais diabetogênicos, mas o tratamento com tacrolimo associa-se a maior risco de recorrência da nefropatia diabética, comparado à ciclosporina, e o uso de estatinas e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem retardar a progressão da ND.⁵

Há registro de recorrência de ND, tanto em transplantes com doador falecido quanto com doador vivo. Os rins de doador falecido parecem ter maior precocidade de recorrência, provavelmente por fatores relacionados ao doador como idade, história médica, creatinina e TIF, mas há poucos dados na literatura para conclusões robustas.³

Hiperglicemia pós-transplante renal parece ser um fator primordial para a recorrência e progressão da ND pós-transplante.^{3,7,10,12} O controle pressórico e lipídico, por outro lado, tem efeito menor no risco de recorrência da nefropatia diabética.¹² No caso descrito, o paciente apresentou controle glicêmico irregular, com HbA1c em torno de 6,0% no primeiro ano, 7,0 no segundo ano e 8.0% no terceiro ano.

CONCLUSÃO

Pacientes transplantados renais com diagnóstico de diabetes devem ser encorajados a ter estilo de vida saudável, com dieta balanceada e exercícios físicos regulares, além de um ajuste medicamentoso para controle glicêmico adequado.^{4,5,10-12} Inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina, bem como as estatinas, devem ser utilizados como medicações complementares para controle de proteinúria e diminuição da progressão da nefropatia diabética.^{5,18}

O transplante duplo pâncreas-rim tem efeito protetor em relação à recorrência de ND, provavelmente, pela menor incidência de hiperglicemia, devendo ser o tratamento de primeira escolha para pacientes com diabetes mellitus tipo 1.^{6,7,11,12,18}

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is currently the leading cause of end-stage renal disease (DRET) in Europe and United States and the second leading cause in Brazil. Histological recurrence of diabetic nephropathy has been described in about 40% of patients, with recurrent diagnosis made on average 6-8 years after kidney transplantation, but with reports of recurrence as early as 2 years. We report the case of a patient with previous diagnosis of diabetes mellitus who underwent kidney transplantation with a deceased donor and developed recurrent diabetic nephropathy in the first year after transplantation, with a diagnosis of certainty only after repeated biopsies.

Keywords: Kidney Transplantation; Recurrence; Diabetes Mellitus

REFERÊNCIAS

1. Fioretto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Jun;104(3):323-8.
2. Nefropatia diabética.. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v27n1s1a06.pdf. *Braz. J. Nephrol.* 2005;27(1):32-4.
3. Cimeno A, Munley J, Drachenberg C, Weir M, Haririan A, Bromberg J, et al.. Diabetic nephropathy after kidney transplantation in patients with pretransplantation type II diabetes: A retrospective case series study from a high-volume center in the United States. *Clin Transplant.* 2018 Dec;32(12):e13425.
4. Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, Tran S, Barba L, Kamil ES, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation.* 2003 Jan 15;75(1):66-71.
5. Cubillo BR, Rodriguez B, Calvo M, de la Manzanara V, Bautista J, Perez-Flores I, et al. Risk Factors of Recurrence of Diabetic Nephropathy in Renal Transplants. *Transplant Proc.* 2016 Nov;48(9):2956-8.
6. Fioretto P, Mauer M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol.* 2012 Jan-Feb;25(1):13-8.
7. Luan FL, Samaniego M. Transplantation in diabetic kidney failure patients: modalities, outcomes, and clinical management. *Semin Dial.* 2010 Mar-Apr;23(2):198-205.
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise - 2018. Disponível em <https://sbn.org.br/categoria/censo-2018/>
9. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725.
10. Gregorini M, Sepe V, Pattonieri FE, Allesina A, Rampino T. Early onset of graft glomerulopathy in a patient with post-transplant diabetes mellitus after renal transplantation: a case report. *BMC Nephrol.* 2018;Dec 7;19(1):348.
11. Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):1214-21.
12. Nyumura I, Honda K, Tanabe K, Teraoka S, Iwamoto Y. Early histologic lesions and risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation. *Transplantation.* 2012 Sep 27;94(6):612-9.
13. Nyumura I, Honda K, Babazono T, Horita S, Murakami T, Fuchinoue S, et al. Recurrence of diabetic kidney disease in a type 1 diabetic patient after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2015 Jul;20 Suppl 2:90-2.
14. Pavan M, Ranganath R, Chaudhari AP. Early recurrence of diabetic nodular sclerosis in a kidney transplant recipient. *Iran J Kidney Dis.* 2012 May;6(3):219-21.
15. Mauer SM, Barbosa J, Vernier RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Simmons RL, Najarian JS, Goetz FC. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1976 Oct 21;295(17):916-20.
16. Owda AK, Abdallah AH, Haleem A, Hawas FA, Mousa D, Fedail H, Al-Sulaiman MH, Al-Khader AA. De novo diabetes mellitus in kidney allografts: nodular sclerosis and diffuse glomerulosclerosis leading to graft failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Aug;14(8):2004-7.
17. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DE, Connett JE, Rao KV, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients. *JAMA.* 1994 Aug 24-31;272(8):600-6.
18. Hariharan S, Smith RD, Viero R, First MR. Diabetic nephropathy after renal transplantation. Clinical and pathologic features. *Transplantation.* 1996 Sep 15;62(5):632-5.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JBT

O Jornal Brasileiro de Transplantes (JBT), 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 AO TRANSPLANTE

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, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na seqüência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas.
- 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 / Pen Drive*. Os originais não serão devolvidos. Somente o JBT 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,
- c) Instituição(s), região geográfica (cidade, estado, país);
- d) Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- e) 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.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JBT

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). Qualquer informação em formato de “notas de rodapé” deverá ser evitada.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

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

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

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

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

LIVROS

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

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

CAPÍTULOS DE LIVROS

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

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

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

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

TESES

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

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

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

HOMEPAGE

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

PARTE DE UMA HOMEPAGE

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

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

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

Tabelas

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

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.

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 através do
e-mail: abto@abto.org.br