



ARTIGOS ORIGINAIS

- APPLICABILITY OF THE MEDICATION LEVEL VARIABILITY INDEX (MLVI) IN ADULT HEPATIC TRANSPLANTATION AND ASSOCIATION WITH GRAFT REJECTION RATES
- TAXA DE DOAÇÕES EFETIVAS NO BRASIL E CORRELAÇÃO COM O ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO MUNICIPAL
- TRANSPLANTE HEPÁTICO EM TESTEMUNHAS DE JEOVÁ NO HOSPITAL SANTA ISABEL EM BLUMENAU - SANTA CATARINA: LEVANTAMENTO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS
- INCIDENCE AND CLINICAL IMPACT OF POSITIVE CULTURE PRESERVATION FLUID MICROBIOLOGICAL FINDINGS IN LIVER TRANSPLANTATION

ARTIGOS DE REVISÃO

- RELIGIÃO, ESPIRITUALIDADE E TRANSPLANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA
- ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS NO TRANSPLANTE PEDIÁTRICO DE ÓRGÃOS SÓLIDOS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA
- COVID-19 IN RENAL-TRANSPLANTED RECIPIENTS: A NARRATIVE REVIEW

RELATO DE CASO

- RESOLUÇÃO DE DISFUNÇÃO PRECOCE GRAVE DE ENXERTO HEPÁTICO EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM USO DE N-ACETILCISTEÍNA: RELATO DE CASO

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: Jose 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 de Freitas 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, ISSN 1678-3387, 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	
APPLICABILITY OF THE MEDICATION LEVEL VARIABILITY INDEX (MLVI) IN ADULT HEPATIC TRANSPLANTATION AND ASSOCIATION WITH GRAFT REJECTION RATES	6
<i>Aplicabilidade do índice de variação do medicamento (MLVI) em Transplante hepático de adultos e associação com taxas de rejeição do enxerto</i> Yakime de Brito Adrião, Mário Reis Álvares da Silva, Alexandre de Araújo, Soraia Arruda, Paola Hoff Alves	
 TAXA DE DOAÇÕES EFETIVAS NO BRASIL E CORRELAÇÃO COM O ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO MUNICIPAL	13
<i>Effective donation rates in Brazil and correlation with the municipal human development index</i> Arlene Terezinha Cagol Badoch, Fábio Silveira, Altair Von Stein, Juliana Ribeiro Giugni	
 TRANSPLANTE HEPÁTICO EM TESTEMUNHAS DE JEOVÁ NO HOSPITAL SANTA ISABEL EM BLUMENAU - SANTA CATARINA: LEVANTAMENTO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS	19
<i>Liver transplantation in Jehovah's Witnesses at Santa Isabel Hospital in Blumenau – Santa Catarina: Survey of data from medical records</i> Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara, Gabriela Tiemi Hirose, Vanessa Ferrari, Mariana Vieceili Menezes da Silva	
 INCIDENCE AND CLINICAL IMPACT OF POSITIVE CULTURE PRESERVATION FLUID MICROBIOLOGICAL FINDINGS IN LIVER TRANSPLANTATION	25
<i>Incidência e impacto clínico dos achados microbiológicos de cultura positiva do líquido de preservação no transplante hepático</i> Sônia Rocha, Dulce Diogo, Catarina Chaves, Eugénia Ferreira, José Saraiva da Cunha, Emanuel Furtado	
 ARTIGOS DE REVISÃO	
 RELIGIÃO, ESPIRITUALIDADE E TRANSPLANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	31
<i>Religion, spirituality and transplantation: an integrative literature review</i> Mariana de Siqueira Rosa, Ana Márcia Chiaradia Mendes – Castillo	
 ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS NO TRANSPLANTE PEDIÁTRICO DE ÓRGÃOS SÓLIDOS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	41
<i>Educational strategies in pediatric solid organ transplantation: an integrative literature review</i> Paloma Peroni Contiero, Cristina Maria Galvão, Karina Dal Sasso Mendes	
 COVID-19 IN RENAL-TRANSPLANTED RECIPIENTS: A NARRATIVE REVIEW	51
<i>Covid-19 em pacientes transplantados renais: uma revisão narrativa</i> Suellen Rodrigues Martins, Lorraine Vieira Alves, Marta Lamounier Moura Vargas Corgozinho; Jenner Karlsson Pimenta dos Reis, Bruno Eduardo Fernandes Mota, Kátia de Paula Farah, Karina Braga Gomes, Luci Maria Santana Dusse, Patrícia Nessralla Alpoim, Ana Paula Lucas Mota	
 RELATO DE CASO	
 RESOLUÇÃO DE DISFUNÇÃO PRECOCE GRAVE DE ENXERTO HEPÁTICO EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM USO DE N-ACETILCISTEÍNA: RELATO DE CASO	72
<i>N-acetyl cysteine use in a Pediatric Patient with Severe Early Allograft Dysfunction: Case Report</i> Helry Luiz Lopes Cândido, Gabriel Guerra Cordeiro, Pedro Lukas do Rêgo Aquino, Guilherme Lopes Cândido Honório, Lígia Patrícia de Carvalho Éboli Paulo Sérgio Vieira de Melo, Olival Cirilo da Fonseca Neto, Anderson André Pantoja Dias, Américo Gusmão Amorim, Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo, Norma Thomé Jucá, Lara Neves Souza, Cláudio Moura Lacerda	
 NORMAS DE PUBLICAÇÃO	79

O *Jornal Brasileiro de Transplantes*, na fase mais difícil da História da saúde pública brasileira (e mundial), dá o seu passo mais importante rumo à indexação.

Estamos com as publicações absolutamente em dia. Nós, todos os editores que trabalharam ao longo desses anos para chegarmos aos dias atuais, sabemos das grandes dificuldades do percurso. Não só situações adversas externas, mas também internas, onde, por restrições orçamentárias, o JBT perdia a capacidade de se fortalecer para conseguir a indexação.

Os artigos deste número mostram a pujança e a melhoria do nosso jornal, ilustrando a nossa capacidade de receber bons artigos.

Não estamos satisfeitos, vamos concretizar a indexação e trabalhar fortemente para que o jornal, que representa a comunidade transplantadora nacional, tenha um fator de impacto cada vez maior e divulgue os nossos trabalhos relevantes, mostrando a excelência da transplantação brasileira.

Continuamos contando com a colaboração de todos vocês, afinal esta vitória não é só da ABTO, mas de todos nós!!

Obrigado pelo vosso apoio de sempre!!

Agradeço, pessoalmente, à Professora Ilka Boin, à Professora Edna Frasson Montero, ao Professor Mário Abbud Filho, à Secretária Sueli Benko e a toda a Diretoria, representada pelo nosso presidente José Huygens.

Saudações acadêmicas!

Dr. André Ibrahim David

Editor Assistente

Coordenador do Serviço de Transplante de Fígado da Beneficência Portuguesa - SP

Coordenador do Núcleo de Gastro do Hospital Samaritano - SP

APPLICABILITY OF THE MEDICATION LEVEL VARIABILITY INDEX (MLVI) IN ADULT HEPATIC TRANSPLANTATION AND ASSOCIATION WITH GRAFT REJECTION RATES

Aplicabilidade do índice de variação do medicamento (MLVI) em Transplante hepático de adultos e associação com taxas de rejeição do enxerto

*Yakime de Brito Adrião, Mário Reis Álvares da Silva, Alexandre de Araújo, Soraia Arruda,
Paola Hoff Alves*

ABSTRACT

Introduction: Calculation of the Tacrolimus variation index by using the MLVI (Medication Level Variability Index) is set in pediatric liver transplant patients, and it is useful in controlling treatment adherence by associating MLVI values > 2.5 to acute graft liver rejection. **Purpose:** To verify the association between MLVI values and rejection in adult liver transplant patients. **Methods:** A retrospective cohort study including liver transplant patients over 18 years of age from December 2012 to December 2017 using orally tacrolimus. For MLVI calculation, tacrolimus serum level outpatient samples were used after 1 year of transplantation. **Results:** A total of 125 patients were transplanted, of which 86 met criteria for inclusion in the study. The most frequent reason for transplantation was C virus infection (55.8%, n = 48). Rejection was identified in 18.6% of patients (n = 16). The mean MLVI among rejection and non-rejection patients was 2.5 and 2.1 respectively (RR = 0.95, CI: 0.4-2.1, p = 0.57). The frequency of non-immunological complications was 56.2% (n = 9) in patients with rejection versus 62.8% (n = 44) in patients without rejection, most of them with recurrence of virus C (56.8%, n = 25). **Conclusion:** Although the mean value of MLVI was higher in patients with rejection, our data showed no statistical difference between both groups, which differs from previous studies in pediatric patients. A higher number of nonimmune complications were observed in patients without rejection. The findings suggest that new MLVI cutoffs should be explored in the adult population.

Keywords: Liver Transplantation; Tacrolimus; Graft Rejection.

Institution:

Departamento de Farmácia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre/RS – Brasil

Correspondence:

Paola Hoff Alves
E-mail: phoffalves@hcpa.edu.br

INTRODUCTION

According to the Brazilian Organ Transplant Association (2018), in the Brazilian Registry of Transplants until June 2018, the liver was the second most transplanted organ in Brazil (1087 transplants), being the first place occupied by the kidney (2858 transplants), with a 2.6% increase in liver transplants, when compared to 2017. Indicated in cases of cirrhosis – whether for autoimmune reasons or not, acute liver failure, chronic liver failure, some metabolic disorders and hepatocellular carcinoma, liver transplantation is the last treatment option available, requiring commitment from its candidates, since the number of organs offered for donation does not meet the current demand - in Brazil, until June 2018, a total

Received: 26/01/2021

Accepted: 27/04/2021

of 1527 candidates for transplant were placed on the waiting list of liver disease; however 409 of these died while waiting for an organ.¹⁻³

Transplantation of solid organs involves the almost lifelong use of immunosuppressive therapy and other drugs to maintain the health of the graft and to prevent serious associated complications.⁴ In order to reduce or inhibit the immune response from the recipient to alloantigens present in the transplanted organ of the donor, immunosuppressive drugs act at different sites in the T cell cascade, which are therefore classified into Calcineurin inhibitors (inhibit IL-2 synthesis), Purine Synthesis Inhibitors (inhibit nucleic acid synthesis), Enzyme Inhibitors Mammalian target of rapamycin - mTOR (inhibit the proliferation signal of smooth muscle cell growth and hematopoietic lines) and corticosteroids (act at several levels in the cascade).⁵ T cells are known to play a central role in the response adaptive or acquired immune system, where, after its activation, production and the release of soluble molecules that aim to combat the antigen, in this case, the transplanted organ (implant).⁶

Adherence to immunosuppressive drugs is extremely important since they reduce the risk for acute and chronic rejection episodes, in addition to being associated with a better quality of life for its supporters.^{5,7-9} Signs of non-adherence may be represented by the presence of tremor, neurotoxicity and renal failure, which can be one of the causes of graft rejection.^{7,10-18}

In outpatient follow-up of transplanted patients, the collection of blood tests, mainly of the serum tacrolimus level is standard routine and a sometimes sudden variation of these levels is frequently observed. The degree of variation of this test can be assessed by calculating the standard deviation of consecutive serum tacrolimus levels for the same patient, and it is denominated Drug Level Variability Index (MLVI).¹⁹ Such index is already well established in studies with pediatric patients, being used to monitor adherence to treatment, associating high amounts of MLVI, that is, high fluctuation of serum tacrolimus levels to acute rejection of the liver graft.^{10,11,13-16} In adults, however, there are few studies associating the MLVI method with graft rejection.²⁰ The calculation of the tacrolimus variation index through MLVI can be useful in preventing graft rejection, since it allows the early detection of poor adherence and the consequent development of strategies to the team to rescue the compliance of the patient.

Therefore, the objective of the present study is to assess whether patients with MLVI > 2.5, considered non-adherent to immunosuppressive therapy have greater complications related to the graft after 1 year of transplantation.

METHODS

This is a retrospective cohort study carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre through the analysis of medical records.

The study included liver transplanted adult patients between December 2012 and December 2017 who met the following inclusion criteria: over 18 years of age using oral tacrolimus capsule for maintenance of immunosuppression for more than a year and with at least three measurements of serum tacrolimus level on an outpatient basis over an 1 year interval. The following were excluded: liver re-transplanted patients, patients transplanted of other organs, patients with no conditions of oral drug use and / or with no cognitive conditions, death before completing one year of treatment / follow-up or who have lost clinical follow-up.

Through the medical record review, variables containing information related to demographic data (sex and age at the time of transplantation), underlying disease (indication for transplantation), date of transplantation, non-immunological complications related to the graft, episode of acute and / or chronic rejection confirmed by biopsy, ambulatory serum levels of Tacrolimus and MLVI value of each patient were assessed. Serum levels collected along the periods of hospitalization were excluded, and the MLVI was calculated by using the standard deviation of the remaining serum levels of each patient. The sample was dichotomously analyzed as well, in a group with MLVI > 2.5 and MLVI ≤ 2.5.

Continuous variables were described as mean ± standard deviation or median (25% - 75%), according to distribution. Categorical variables were described in absolute (n) and relative (%) frequency. In order to compare adherent and non-adherent groups regarding the risk of rejection and other complications, the chi-square test was used. Multivariate regression analysis was used to assess the association between MLVI > 2.5 and graft complications, which were adjusted for possible confounders (age, sex, underlying disease). To determine the predictive value of the MLVI (or cut-off point), a ROC curve (Receiver Operating Characteristic Curve) was constructed. Collected data were analyzed by using the statistical software Statistical Package For Social Sciences (SPSS) version 18.0.

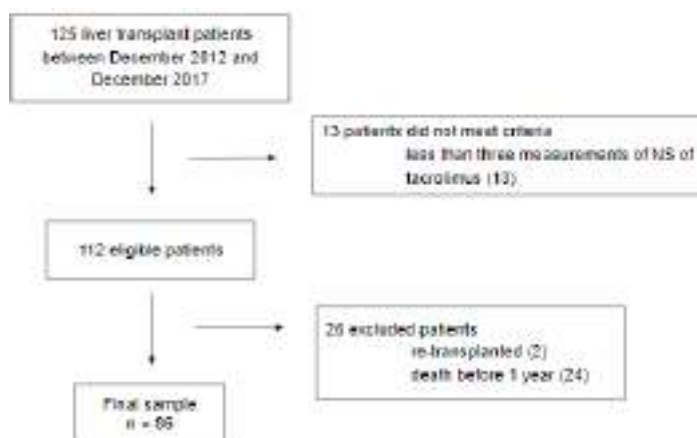
Data collection from medical records was carried out after approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As this is an observational and retrospective study with no intervention to drug therapy, the application of the Free and Informed Consent Term is waived.

RESULTS

In total, 125 liver transplants were performed from January 2012 to December 2017. Patients with less than 3 measurements of serum tacrolimus level ($n = 13$), re-transplanted ($n = 2$) and dead were excluded from the study before completing 1 year of transplantation ($n = 24$), totaling a sample of 86 patients included in the study. (Figure 1)

Figure 1. Process of selecting participants in the study.



The mean age of patients was 56.7 ± 7.2 years, mostly male (64%). The most frequent causes for transplantation were due to infection by virus C (68.6%), associated or not to the alcohol factor. The mean MLVI value of the total population was 2.2. The mean value of MLVI was 3.7 and 1.5 in patients with $MLVI > 2.5$ and ≤ 2.5 , respectively. Rejection after 1 year of transplantation was identified in 18.6% ($n = 16$) of patients, where the average time from the date of transplantation to the biopsy-confirmed rejection episode was 2.2 years (809 days). Non-immunological complications were observed in 61.6% ($n = 53$), being the most frequent infection by C virus ($n = 29$; 54.7%), followed by bile duct complications (20.8%), both associated or not with other complications (Tables 1 and 2). To analyze the results, the sample was classified into two groups: $MLVI > 2.5$ and $MLVI \leq 2.5$.

Association between MLVI values, rejection and non-immunological complications

The distribution of cut-off values for MLVI by the presence of rejection is shown in Figure 2. Twenty-eight patients (32.6%) obtained an MLVI value > 2.5 and of these, 18% had a diagnosis of graft rejection after 1-year treatment with tacrolimus. In patients with $MLVI \leq 2.5$ (67.4%), the occurrence of rejection was 19%.

In order to search for MLVI values associated to rejection, a ROC curve was constructed as an analytical prediction model (Figure 3); however, significant MLVI cutoff values were not detected for sensitivity and specificity points.

When analyzing MLVI values and the occurrence or not of rejection in the studied population, it was observed that greater than 1 and less than 2 MLVI values were more frequent to the occurrence of rejection (Figure 4).

Patients with $MLVI > 2.5$ had a rate of non-immunological complications of 35.7% ($n = 10$), whereas in patients with $MLVI \leq 2.5$, the rate was 74.1% ($N = 43$).

Table 1: Characteristics of the population

Total of Patients	n = 86
Middle Ages	56,7 years
Sex	
Male	55(64%)
Reason for transplant	
Hepatitis C	48 (55,8%)
Hepatitis + alcohol	11 (12,8%)
Hepatitis B	4 (4,7%)
Non-alcoholic Fatty Liver Disease	4 (4,7%)
Alcohol	3 (3,5%)
Primary Sclerosing Cholangitis	3 (3,5%)
Cryptogenic	3 (3,5%)
Autoimmune hepatitis	1 (1,2%)
Alpha 1 deficiency Antitrypsin	1 (1,2%)
Glycogenosis	1 (1,2%)
Neuroendocrine Tumor Metastasis	1 (1,2%)
Primary Biliary Cirrhosis	1 (1,2%)
Severe Acute Liver Failure	1 (1,2%)
Hepatitis C + Alcohol + Hepatitis B	1 (1,2%)
Others	1 (1,2%)

Table 2 - Characteristics of the post-transplant population

Non-immunological complications after 1 year of transplant	n = 53
Hepatitis C *	29 (54,7%)
Bile duct complications *	11 (20,8%)
Neoplasms *	7 (13,2%)
Metabolic Syndrome *	7 (13,2%)
Others	29 (54,7%)
Rejection after 1 year of transplant	
No	70 (81,4%)
Yes	16 (18,6%)

* Associates or not with complications; n = total number

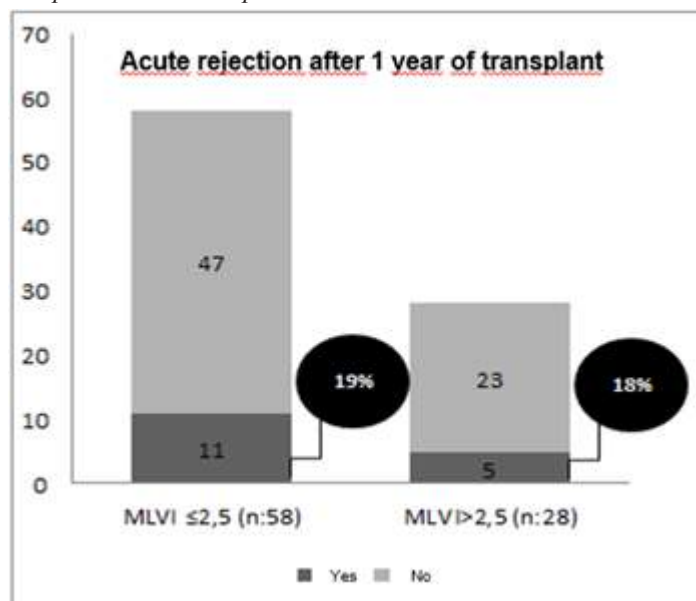
Association between MLVI values, rejection and non-immunological complications

The distribution of cut-off values for MLVI by the presence of rejection is shown in Figure 2. Twenty-eight patients (32.6%) obtained an MLVI value > 2.5 and of these, 18% had a diagnosis of graft rejection after 1-year treatment with tacrolimus. In patients with MLVI ≤ 2.5 (67.4%), the occurrence of rejection was 19%.

In order to search for MLVI values associated to rejection, a ROC curve was constructed as an analytical prediction model (Figure 3); however, significant MLVI cutoff values were not detected for sensitivity and specificity points.

When analyzing MLVI values and the occurrence or not of rejection in the studied population, it was observed that greater than 1 and less than 2 MLVI values were more frequent to the occurrence of rejection (Figure 4).

Figure 2: Acute rejection after one year of transplantation: comparison between patients with MLVI ≤ 2.5 and MLVI > 2.5



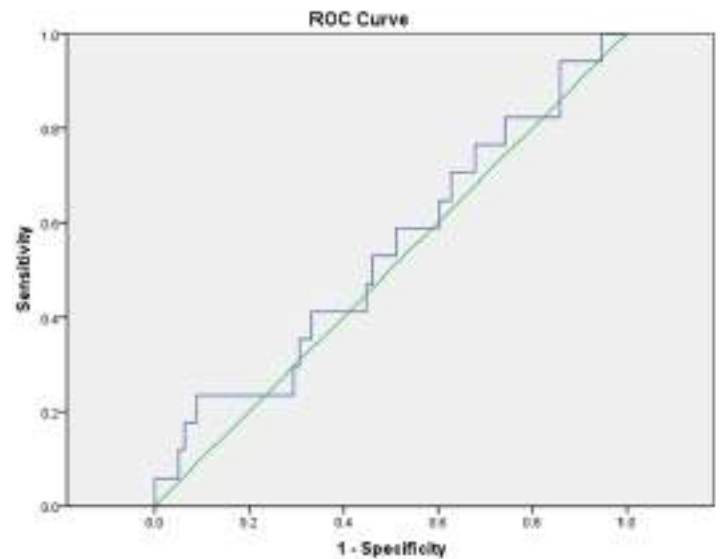
MLVI = Medication Level Variability Index; n = Total number.

Association between non-immunological complications, underlying disease and rejection

In patients who had C virus infection as basic disease (alone or associated with alcohol), it was observed that a total of 49% had disease relapse after transplantation. In addition, the rejection rate was 14% versus 20% of those who did not have recurrence of the disease.

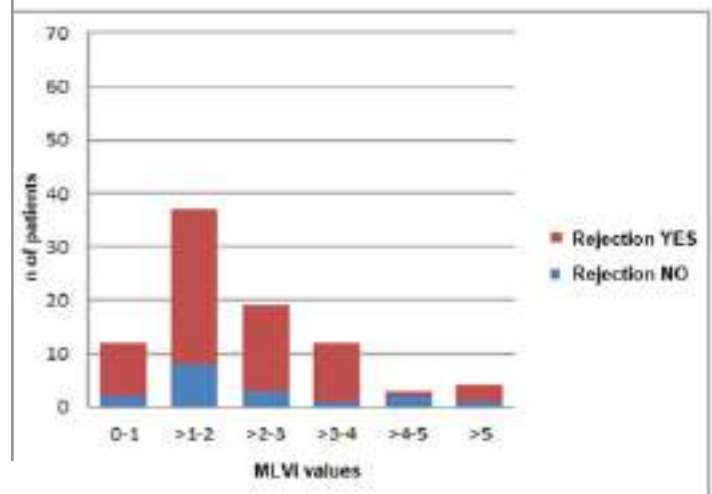
Upon analyzing the groups with MLVI > 2.5 and ≤ 2.5 , infection with virus C was observed as the most frequent, both as basic disease (70% and 62.8%, respectively) and as a non-immunological complication (40% and 58%, respectively).

Figure 3: ROC curve (AUC .536)



ROC curve (Receiver Operating Characteristic) relating the values of MLVI (Medication Level Variability Index) and rejection.

Figure 4: Distribution of MLVI values due to the presence of rejection.



MLVI = Medication Level Variability Index; n = Total number.

DISCUSSION

Few studies have assessed the association between MLVI values and graft complications in adult liver transplant patients.^{15,20-22} With regard to Brazilian publications, only one addresses the subject covering the pediatric population.²³ The MLVI index has been already used to monitor adherence to treatment by associating high MLVI values with acute liver graft rejection.^{10,11,13-16}

Our study has a sample of 86 adult liver transplanted patients, where the main purpose was to assess the predictive value of MLVI > 2.5 against graft rejection, and to verify the association with non-immunological complications. In a retrospective analysis carried out by Supelana et al, 2014, it was found that MLVI values of 2.5-2.6 were associated to rejection of the liver graft, while values between 1.8-2.0 could predict it.¹⁵ In the present study, the value of MLVI > 2.5 showed no association to rejection ($p = 0.576$; RR: 0.95; CI: 0.4 - 2.1). However, it is possible to verify the association between MLVI values ≤ 2.5 and non-immunological complications ($p = 0.0007$; RR: 0.34; CI: 0.18 - 0.65). In an attempt to explain why graft rejection was the majority (20%) in the studied population that did not suffer from C virus relapse, in a study conducted by Araújo et al, 2019 assessing the treatment of patients with recurrent C virus after liver transplantation, it was argued that the treatment of those patients could contribute to make the immune system more active. The hypothesis of lymphocytic exhaustion induced by virus C was considered, which would be restored after treatment, and therefore, those patients would be more susceptible to the occurrence of rejection.²⁴ However, in a study by Saxena et al, 2017 also assessing the treatment of hepatitis C in transplant recipients, the rate of acute rejection was similar to that found in patients after transplantation who were not treating HCV.²⁵

When comparing adherence to treatment with immunosuppressant between young adults and elderly liver transplanted recipients, Leven et al, 2017 found better adherence in the elderly (≥ 65 years), in addition to noting that they did not have an increased risk for rejection.²⁰ Comprising a population of ± 56.7 years, therefore considered elderly, the present study may have been influenced by good adherence, showing lower than expected MLVI values (mean 2.2).²⁰ Also, in a retrospective study with transplanted patients, Schweizer et al, 1990 found a higher likelihood of non-adherence in young people, just as Greenstein et al, in 1998 found greater drug adherence in kidney transplant patients from 40 years of age on.²⁶⁻²⁷

Taking into account the underlying disease of liver transplanted patients, there are differences between pediatric and adult patients. While one of the biggest causes for pediatric transplantation is biliary atresia, a disease where there is involvement of the bile ducts that can lead to liver cirrhosis in adults, one of the

main causes for transplantation in the world is due to infection by the virus C, where the recurrence of the disease is universal, a study shows that virus particles can still be found in the serum of the recipient, even after the liver transplantation.²⁸⁻³² Therefore, considering the underlying disease factor, and that in the pediatric population, the immunosuppressive therapy is mostly handled by parents, we understand that the use of MLVI would have a better correlation with rejection due to the poor adherence in this population. In the adult population, according to our data, it was not able to influence alone the outcome in question (rejection), probably due to the important characteristic of the underlying disease motivating the transplant. In addition, the control of the drug therapy in adult patients is highly variable, with many factors that would influence adherence, among which we can mention: personality of the patient, schooling, understanding of the disease, family support, among others, as shown by a study conducted by Burra et al, 2017.³³

Our work has some limitations. The first one is related to the type of the study: cohort studies are subject to loss of follow-up, and this can impact the sample size and consequent statistical strength for association with the outcome, in addition to not being able to control all confounding factors. Additionally, we consider the limiting factor of the study being conducted in a single center. The small sample size is also recognized, perhaps unable to support the hypothesis of graft rejection prevalence in patients with MLVI > 2.5. Since there is no gold standard method for assessing drug adherence, we understand that other tools could have been used to improve its assessment, and consequently predicting its impacts. To strengthen with regard to the indication of transplantation, our sample reflects the adult liver transplant population in the world, in addition to being one of the few studies assessing the MLVI tool on them.

CONCLUSION

Our data suggest that MLVI used as a drug adherence tool and as a method of predicting acute rejection in liver transplanted recipients may not be applicable as an isolated model in adult patients. Further work is required to review the subject, as well as the development of higher medication adherence tools to assist the clinical team in the prevention or early detection of acute graft rejection in this population.

RESUMO

Introdução: O cálculo do índice de variação de tacrolimo através do MLVI (Medication Level Variability Index) está estabelecido em pacientes pediátricos transplantados de fígado, sendo útil no controle da adesão ao tratamento, associando valores de MLVI > 2,5 com rejeição hepática aguda do enxerto. **Objetivo:** Verificar a associação entre os valores de MLVI e rejeição em pacientes transplantados de fígado adultos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes transplantados hepáticos maiores de 18 anos, de dezembro de 2012 a dezembro de 2017, em uso de tacrolimus por via oral. Para cálculo do MLVI, amostras ambulatoriais de nível sérico de tacrolimus foram usadas após um ano do transplante. **Resultados:** Foram transplantados 125 pacientes, dos quais 86 atenderam aos critérios de inclusão no estudo. O motivo mais frequente para o transplante foi infecção pelo vírus C (55,8%, n = 48). Rejeição foi identificada em 18,6% dos pacientes (n = 16). A média de MLVI entre pacientes com rejeição e sem rejeição foi de 2,5 e 2,1, respectivamente (RR = 0,95, IC: 0,4-2,1, p = 0,57). A frequência de complicações não imunológicas foi de 56,2% (n = 9) em pacientes com rejeição versus 62,8% (n = 44) em pacientes sem rejeição, a maioria deles com recorrência do vírus C (56,8%, n = 25). **Conclusão:** Embora o valor médio do MLVI tenha sido maior nos pacientes com rejeição, nossos dados não mostraram diferença estatística entre os dois grupos, o que difere de estudos anteriores em pacientes pediátricos. Maior número de complicações não imunes foi observado em pacientes sem rejeição. Os resultados sugerem que novos pontos de corte de MLVI devam ser explorados na população adulta.

Descritores: Transplante de Fígado; Tacrolimo; Rejeição ao Enxerto.

REFERENCES

1. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;10(7):1347–54.
2. Associação Brasileira de Transplante de órgãos. Registro brasileiro de transplantes [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/rbt2018-1-populacao.pdf>
3. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis.* 2009;29(1):3–18.
4. Eaton CK, Gutierrez-colina AM, Quast LF, Liverman R, Harm PD, Lee JL, et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. *J Pediatr Psychol.* 2018;43(7):789–99.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, imunossupressão no transplante hepático em adultos. Relatório de Recomendação, 2016. [Internet]. [citado 15 de outubro de 2018]. Available at: http://conitec.gov.br/imagens/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_ImunossupressaoTransplanteHepatico_CP_2016_v2.pdf
6. Cruvinel WDM, Júnior DM, Antônio J, Araújo P, Tieko T, Catelan T. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(4):434–61.
7. Drent G, Moons P, Geest S De, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Symptom experience associated with immunosuppressive drugs after liver transplantation in adults : possible relationship with medication non-compliance? *Clin Transplant.* 2008;22(6):700–9.
8. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144–65.
9. Xu M-M, Jr RSB. Liver Transplantation for the Referring Physician. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):135–53.
10. Molmenti E, Mazariegos G, Bueno J, Cacciarelli T, Alasio T, Khanna A, et al. Noncompliance After Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1):408.
11. Pollock-BarZiv SM, Finkelstein Y, Manlihot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant.* 2010;14(1):968–75.
12. Rodrigue J, Nelson D, Hanto D, Reed A, Curry M. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: Association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. *Prog Transplant.* 2013;23(4):319–28.

13. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolesi GE, Krieger NR, et al. Medication Adherence in Pediatric and Adolescent Liver Transplant Recipients. 2004;113(4):825–32.
14. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, III JW, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):284–8.
15. Supelana C, Annunziato R, Schiano T, Anand R. The Medication Level Variability Index (MLVI) predicts rejection, possibly due to nonadherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2014;20(10):1168–77.
16. Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant*. 2008;12(1):67–72.
17. Lin Xu 1, Ming-Qing Xu, Lu-Nan Yan, Bo Li, Tian-Fu Wen, Wen-Tao Wang. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland China. *Hepatogastroenterology*. 2012;114(59):481–4.
18. Xu MM, Brown RS. Liver transplantation for the referring physician. *Clin Liver Dis*. 2015;19(1):135–53.
19. Russell CL, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, Thompson D, Hathaway D, et al. Medication Adherence in Older Renal Transplant Recipients. *Clin Nurs Res*. 2010;19(2):95–112.
20. Leven EA, Annunziato R, Helcer J, Lieber SR, Christopher S. Knight, Catherine Wlodarkiewicz RPS, S. SF, et al. Medication adherence and rejection rates in older versus younger adult liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(6):1–15.
21. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos GV, Estella M. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes A Prospective Multi-Site Study. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2668–78.
22. Eaton CK, Gutierrez-colina AM, Quast LF, Liverman R, Lee JL, Mee LL, et al. Multimethod Assessment of Medication Nonadherence and Barriers in Adolescents and Young Adults With Solid Organ Transplants. *J Pediatr Psychol*. 2018;43(7):789–99.
23. Oliveira JTP, Kielling CO, Silva AB, Stefani J, Witkowski MC, Smidt CR, et al. Variability index of tacrolimus serum levels in pediatric liver transplant recipients younger than 12 years : Non- adherence or risk of non- adherence ? *Pediatr Transplant*. 2017;21(e13058):1–6.
24. Araujo A, Valenzuela-Granados, Lopes AB. Sofosbuvir-based antiviral therapy in patients with recurrent HCV infection after liver transplant: A real-life experience. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):450-5.
25. Saxena V, Khungar V, Verna EC. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017;66(4):1090-101.
26. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation*. 1990;49(2):374-7.
27. Greenstein S1, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation*. 1998;66(12):1718-26.
28. Adam R, McMaster P, G.O'Grady J, Castaing D, L. Klempnaue J, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant*. 2003;9(12):1231–43.
29. Fink, A.S., Brown R. Liver transplantation: Indications, preoperative evaluation and posttransplantation management. In: *Clinical Hepatology*. Springer; 2009. p. 1353–81.
30. Wright TL, Donegan E, Hsu H, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology*. 1992;103(1):317–22.
31. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Studies of pediatric liver transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transpl*. 2004;8(3):284–94.
32. Merion R. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 2010;30(4):411–21.
33. Burra P, Ferrarese A, Feltrin G. Quality of life and adherence in liver transplant recipients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017;64(2):180–6.

TAXA DE DOAÇÕES EFETIVAS NO BRASIL E CORRELAÇÃO COM O ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO MUNICIPAL

Effective donation rates in Brazil and correlation with the municipal human development index

Arlene Terezinha Cagol Badoch¹, Fábio Silveira², Altair Von Stein¹, Juliana Ribeiro Giugni¹,

RESUMO

Introdução: O Sistema Nacional de Transplantes está inserido no SUS, refletindo as desigualdades regionais. A relação do índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) com a doação de órgãos é pouco conhecida. **Objetivo:** Analisar o IDHM com os doadores efetivos de órgãos no ano de 2019. **Método:** Análise do banco de dados da Central Estadual de Transplantes do Paraná e do Registro Brasileiro de Transplantes do ano de 2019. **Resultados:** O IDHM médio é de $0,749 \pm 0,04$. A média de doações efetivas foi de $13,01 \pm 12,21$ por milhão de população (pmp). Os estados considerados de IDHM médio (14,81%) tiveram média de $2,45 \pm 1,64$ doações efetivas/pmp; de IDHM alto (74,07%) $12,71 \pm 10,58$ e de IDHM muito alto (11,11%) $29,13 \pm 16,06$, com diferença significativa entre os grupos ($p < 0,01$). A correlação linear negativa é observada nos estados de IDHM médio e muito alto, positiva nos estados de IDHM alto. O número de doações efetivas/pmp cresce 418% na transição da faixa de IDHM médio para alto e 129% na transição de IDHM alto para muito alto. Dentro dos subgrupos de IDHM há diferença significativa das taxas de doadores efetivos/pmp entre os estados ($p < 0,000$), denotando a existência de outros fatores que influenciam as taxas de doação. Santa Catarina e Paraná se destacam na gestão estadual do sistema. **Conclusão:** O IDHM se relaciona com as taxas de doadores de órgãos efetivos/pmp, porém, não é seu principal fator determinante.

Descritores: Obtenção de órgãos e tecidos; Transplante; Epidemiologia; Saúde Pública; Indicadores de Desenvolvimento.

Instituições:

¹ Central Estadual de Transplantes do Paraná. Curitiba, Paraná, Brasil.

² Centro Digestivo e Transplante de Órgãos / Hospital do Rocio, Campo Largo, Paraná, Brasil.

Correspondência:

Fábio Silveira
E-mail: fabiosilveira@cdto.med.br

INTRODUÇÃO

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) é o segundo maior programa de transplantes do mundo, sendo que quase a totalidade dos procedimentos é custeada pelo Sistema Único de Saúde.¹

O processo de doação de órgãos é múltiplo, envolve acesso ao tratamento, diagnóstico de morte encefálica, autorização familiar, manutenção do doador, mobilização das equipes multiprofissionais e realização do transplante.² O estado do Paraná tem destaque nacional ao lado de Santa Catarina na taxa de doadores de órgãos efetivos.³

Recebido em: 01/02/2021

Aceito em: 20/05/2021

A efetividade desse processo pode ser reflexo do desenvolvimento da sociedade, conforme analisado pelo Índice de Desenvolvimento Humano proposto pela Organização das Nações Unidas.⁴ Sua versão adaptada ao contexto nacional, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) tem sido utilizado como ponto de apoio para análises que envolvem longevidade, educação e renda da população brasileira.^{5,6}

A análise de cada etapa do processo de doação-transplante pode ser capaz de auxiliar no planejamento de políticas públicas da área; dessa maneira, o conhecimento da influência do IDHM sobre esses índices nos estados brasileiros reveste-se de importância, sendo o objetivo do presente estudo.

MÉTODOS

Este estudo é uma análise do banco de dados da Central Estadual de Transplantes do Paraná e do Registro Brasileiro de Transplantes no ano de 2019,³ analisando a taxa de doadores efetivos de órgãos para transplante.

A base populacional para os cálculos proporcionais foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. O IDHM e a estratificação de suas faixas - médio (0,600-0,699), alto (0,700-0,799) e muito alto (0,800-1) – seguiu a definição do Atlas de Desenvolvimento Humano.⁶

Por definição, doador efetivo é um paciente com diagnóstico de morte encefálica, cuja família autorizou a doação e a cirurgia para captação de órgãos foi iniciada.⁷

Variáveis quantitativas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA) para dados paramétricos e teste de Kruskal-wallis para não paramétricos. A relação entre uma variável contínua e uma ou mais variáveis independentes foi realizada por regressão linear. A coleta e análises de dados foram realizadas pelo software Epidemiológico EpiInfo™ (versão 7.2.2.16, Center for Disease Control and Prevention).⁸ Testes estatísticos com significância, quando $p < 0,05$.

Por utilizar somente dados agregados totalmente anônimos, o presente estudo dispensa necessidade de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

O IDHM médio do Brasil foi de $0,749 \pm 0,04$, sendo o menor de Alagoas (0,683) e o maior do Distrito Federal (0,850). A média das doações efetivas no país foi de $13,01 \pm 12,21$ pmp, sendo que o Amapá não apresentou doações e a maior taxa foi de 47,21 doações/pmp, em Santa Catarina (tabela 1).

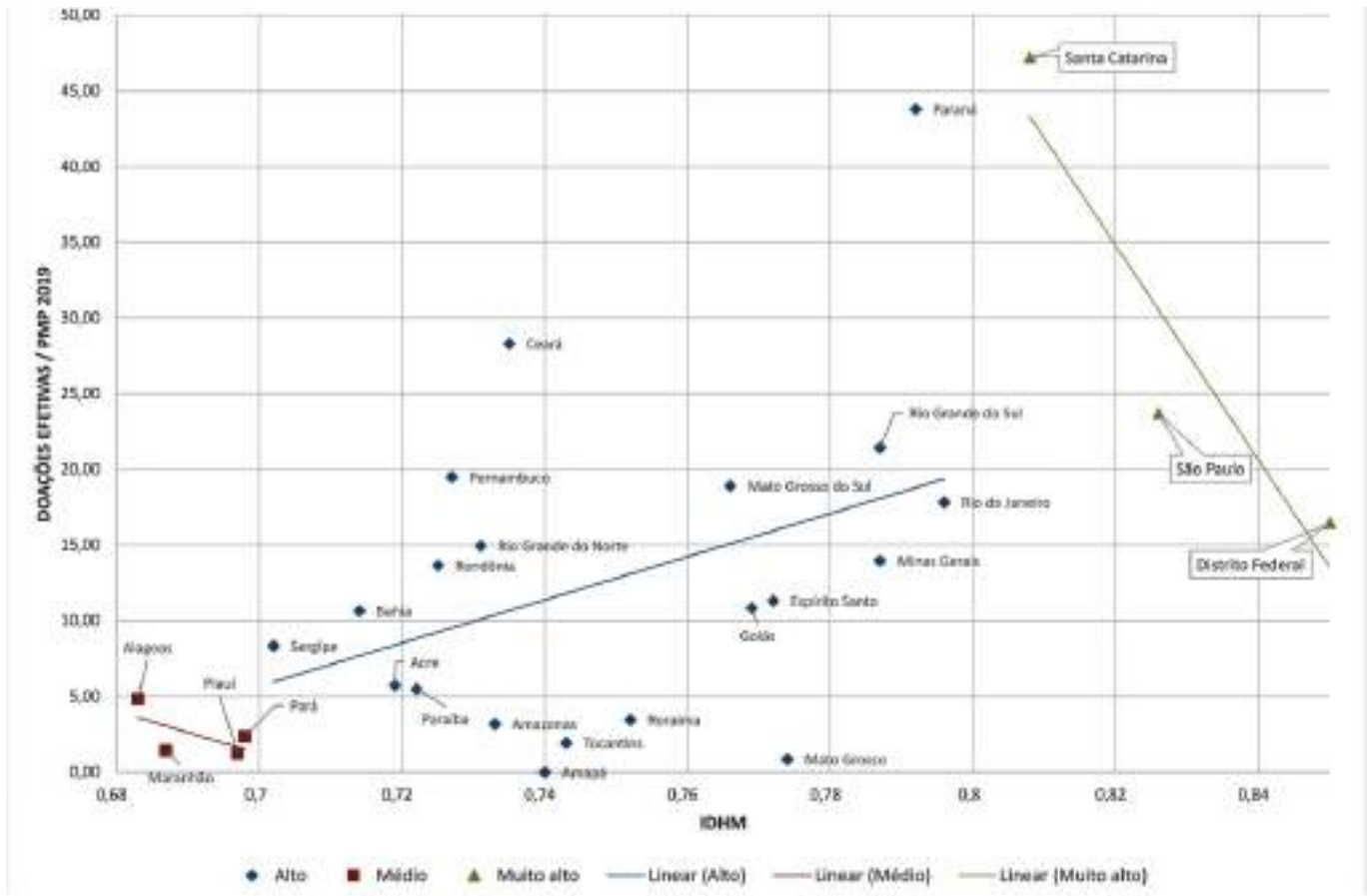
Tabela 1 – IDHM e doações efetivas/pmp em cada estado brasileiro.

Estado	IDHM	Doações efetivas/pmp	Faixa do IDHM
Alagoas	0,683	4,82	Médio
Maranhão	0,687	1,42	Médio
Pará	0,698	2,35	Médio
Piauí	0,697	1,23	Médio
Acre	0,719	5,75	Alto
Amapá	0,74	0,00	Alto
Amazonas	0,733	3,19	Alto
Bahia	0,714	10,67	Alto
Ceará	0,735	28,32	Alto
Espírito Santo	0,772	11,33	Alto
Goiás	0,769	10,84	Alto
Mato Grosso do Sul	0,766	18,92	Alto
Mato Grosso	0,774	0,87	Alto
Minas Gerais	0,787	13,97	Alto
Paraíba	0,722	5,50	Alto
Paraná	0,792	43,79	Alto
Pernambuco	0,727	19,48	Alto
Rio de Janeiro	0,796	17,83	Alto
Rio Grande do Norte	0,731	14,95	Alto
Rio Grande do Sul	0,787	21,45	Alto
Rondônia	0,725	13,66	Alto
Roraima	0,752	3,47	Alto
Sergipe	0,702	8,34	Alto
Tocantins	0,743	1,93	Alto
Distrito Federal	0,85	16,47	Muito alto
Santa Catarina	0,808	47,21	Muito alto
São Paulo	0,826	23,72	Muito alto

Fonte: elaborado pelos autores (2020)

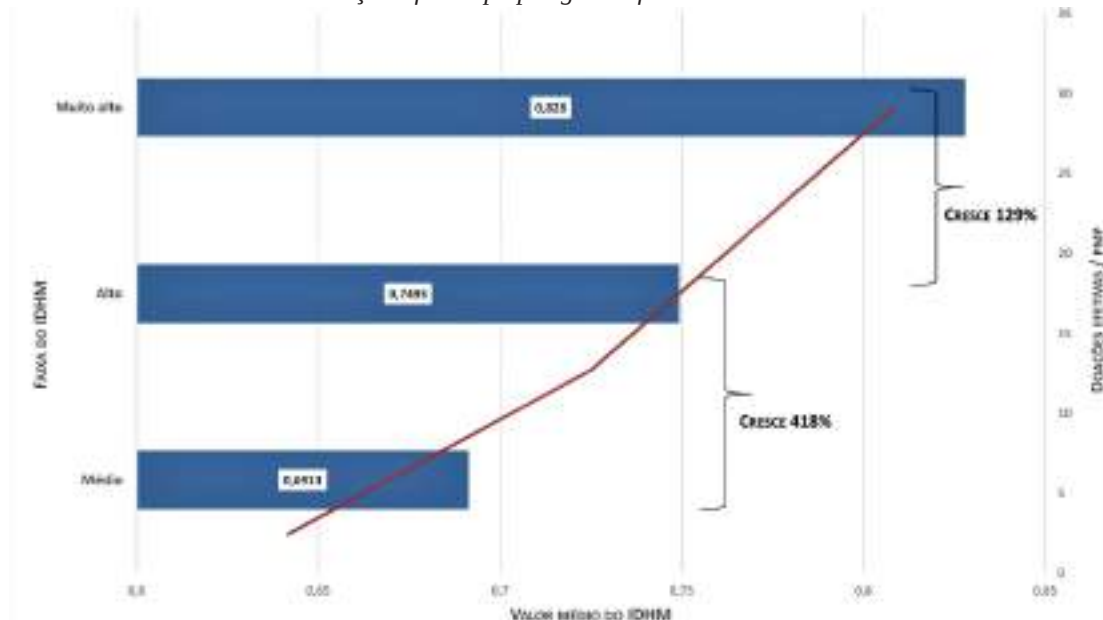
Os estados considerados de IDHM médio ($n=4$, 14,81%) tiveram média de $2,45 \pm 1,64$ doações efetivas/pmp; de IDHM alto ($n=20$, 74,07%) $12,71 \pm 10,58$ e de IDHM muito alto ($n=3$, 11,11%) $29,13 \pm 16,06$, com diferença significativa entre os grupos ($p < 0,01$).

O gráfico de dispersão demonstrando as correlações lineares do IDHM com a taxa de doadores efetivos/pmp está demonstrado na figura 1. Dentro dos subgrupos IDHM médio, alto e muito alto, há diferença significativa das taxas de doadores efetivos/pmp entre os estados ($p < 0,000$). A correlação linear negativa é observada nos estados de IDHM médio e muito alto e a correlação é positiva nos estados de IDHM alto.

Figura 1 - Dispersão e correlação linear do IDHM com as doações efetivas/pmp.

A variação percentual da taxa de doadores efetivos/pmp entre o melhor e o pior estado dentro da mesma faixa do IDHM é de 74%, 100% e 65,11%, respectivamente, para a faixa de IDHM médio, alto e muito alto.

O número de doações efetivas/pmp cresce 418% na transição da faixa de IDHM médio para o alto e 129% na transição do IDHM alto para muito alto (figura 2).

Figura 2 - Crescimento das taxas de doação efetiva/pmp segundo faixa do IDHM

DISCUSSÃO

Um número crescente de doenças irreversíveis possui no transplante sua única possibilidade terapêutica. Essa necessidade de órgãos pressiona o sistema público de saúde – responsável pela organização do sistema de busca ativa - a aumentar sua eficiência,⁹ em um cenário de constante racionamento de recursos financeiros e humanos.¹⁰

O Sistema Nacional de Transplantes está intrinsicamente ligado ao SUS, que reflete as desigualdades regionais de nosso país.¹¹ A hierarquização do SUS nas esferas federal, estadual e municipal muitas vezes desnuda a diferença na efetividade da aplicação dos recursos públicos na área.

O IDHM é uma ferramenta de análise do desenvolvimento da sociedade, constituído de três componentes ⁶ - expectativa de vida, acesso à saúde e escolaridade – sendo que todos influenciam o processo de doação-transplante. Expectativa de vida porque a maior parte dos doadores é vítima de acidentes vasculares encefálicos,¹² mais comuns após a quinta década de vida. Acesso à saúde porque uma doação efetiva é resultado de um atendimento médico estruturado,¹³ onde há relação entre o IDHM e a infraestrutura de saúde instalada.¹⁴ Escolaridade porque o nível de desenvolvimento intelectual influencia as taxas de negativas à de doação de órgãos.¹⁵

Observamos que há aumento das taxas de doação efetiva conforme o crescimento do IDHM (figura 2), o que reflete uma percepção prévia de que o índice refletiria melhor desenvolvimento de todas as etapas envolvidas no processo de doação.¹⁶ Não obstante, a correlação positiva entre esses índices não se repete ao estratificarmos pelas faixas do IDHM. Nos estados de IDHM alto, observamos correlação positiva, porém nos estados de IDHM médio e muito alto, a correlação é negativa (figura 1). Dito isso, as doações efetivas relacionam-se com o desenvolvimento da sociedade – aferido pelo IDHM - porém esse não é o único fator envolvido.¹

A eficiência do sistema de procura de órgãos está muito relacionada ao sistema de busca ativa e da existência de aplicação dos protocolos de notificação e manutenção de morte encefálica, fatores esses de responsabilidade da esfera estadual, a cargo das Centrais Estaduais de Transplantes. Além disso, há influência da colaboração dos profissionais de saúde das unidades de terapia intensiva no processo de detecção e manutenção dos potenciais doadores.²

Esses fatores influenciadores relatados tornam-se evidentes ao constataremos as diferenças significativas nas taxas de doadores efetivos/pmp entre estados pertencentes à mesma faixa de IDHM. Conhecendo o fato que o IDHM tem maior relevância sobre o desempenho do SUS, quando comparado ao percentual médio de investimento aplicado na saúde,¹⁷ é evidente o fato que questões organizacionais são o grande fator diferencial na eficiência da gestão pública nessa área. A importância da gestão desnuda-se na observação da existência de correlação linear negativa nos estados de IDHM muito alto (figura 1).

A falta de órgãos para transplante não é resultado da falta de doadores, mas da falha de sua identificação, da obtenção de consentimento e da captação desses órgãos.¹² É a gestão nas esferas estaduais – explicitadas nos exemplos dos estados do Paraná e Santa Catarina – que torna possíveis excelentes índices de doadores efetivos em relação às métricas internacionais,^{18,19} assim como quando comparados aos estados brasileiros de IDHM semelhantes.

CONCLUSÃO

O IDHM tem correlação com as taxas de doadores de órgãos efetivos/pmp no Brasil, porém outros fatores influenciam a métrica, como questões relativas ao sistema de busca ativa, manutenção e efetivação de doação dos potenciais doadores de órgãos.

ABSTRACT

Introduction: The National Transplant System is inserted in the SUS, reflecting regional inequalities. The relationship between the municipal human development index (MHDI) and organ donation is unknown. **Purpose:** To analyze MHDI with effective organ donors in 2019. **Methods.** Analysis of the Transplant Coordination Center database in Paraná, and the Brazilian Registry of Transplants of the year 2019. **Results:** The mean MHDI is 0.749 ± 0.04 . The effective donation average was 13.01 ± 12.21 per million population (pmp). States considered as having average MHDI (14.81%) had an effective donation average of 2.45 ± 1.64 / pmp; high MHDI (74.07%) 12.71 ± 10.58 and very high MHDI (11.11%) 29.13 ± 16.06 , with significant difference between groups ($p0.01$). Negative linear correlation is observed in states of medium and very high MHDI, positive in states of high MHDI. The number of effective donations / pmp has grown 418% in the transition from medium to high MHDI range and 129% in the transition from high to very high MHDI. Within MHDI subgroups, there is a significant difference in the rates of effective donors / pmp between states ($p0,000$), denoting the existence of other factors influencing the donation rates. Santa Catarina and Paraná stand out in the state management of the system. **Conclusion:** MHDI is related to the rates of effective organ donors / pmp, however it is not its main determining factor.

Keywords: Tissue and Organ Procurement; Transplant; Epidemiology; Public health. Development Indicators.

REFERÊNCIAS

- Garcia VD, Abbud-Filho M, Felipe C, Pestana JM. An Overview of the Current Status of Organ Donation and Transplantation in Brazil. *Transplantation*. 2015 Aug;99(8):1535-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000828>
- Garcia VD. Por uma política de transplantes no Brasil. São Paulo: Office Editora; 2000. 165 p.
- Registro Brasileiro de Transplantes. ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2019 [citado em 2020 oct 19]; 88]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2019/>.
- Rahi M. Human development report 2010: Changes in parameters and perspectives. *Indian J Public Health*. 2011 Oct-Dec;55(4):272-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-557X.92404>
- HUMAN DEVELOPMENT REPORT 2019 Beyond income, beyond averages, beyond today: Inequalities in human development in the 21st century. United Nations Development Programme; 2019 [citado em 2020 09/28/2020]; Disponível em: <http://hdr.undp.org/en/content/human-development-index-hdi>.
- O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), 2013. [citado em 2020 09/28/2020]; Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&id=19153
- EDQM. Guide to the safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells. 4th ed. Strasbourg, France: European Committee of Experts on Organ Transplantation; 2010.
- Dean AG, Arner TG, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, Sangam S et al. Epi Info™, a database and statistics program for public health professionals. CDC, Atlanta, GA, USA. 2011
- Jox RJ, Assadi G, Marckmann G. Organ Transplantation in Times of Donor Shortage. 1a ed. Switzerland: Springer, Cham; 2016. 352 p.
- Busuttil RW. Transplantation of the liver. Third ed: Elsevier Saunders; 2015.
- Marinho A, Cardoso Sde S, Almeida VV. [Organ transplantation in Brazilian States: effectiveness, productivity, and capacity]. *Cad Saude Publica*. 2011 Aug;27(8):1560-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2011000800011>
- Matesanz R, Dominguez-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplantation Reviews*. 2007 2007/10/01;21(4):177-88. Disponível em: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tre.2007.07.005>
- Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, et al. Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):667-74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa021271>

14. Soares JJN, Machado MH, Alves CB. The Mais Medicos (More Doctors) Program, the infrastructure of Primary Health Units and the Municipal Human Development Index. *Cien Saude Colet*. 2016 Sep;21(9):2709-18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015219.16432016>
15. Bendorf A, Pussell BA, Kelly PJ, Kerridge IH. Socioeconomic, demographic and policy comparisons of living and deceased kidney transplantation rates across 53 countries. *Nephrology (Carlton)*. 2013 Sep;18(9):633-40. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12101>
16. Mizraji R, Godino M, Tommasino N, Alvarez I. Donation rates: what matters? *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):2940-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.07.021>
17. Mesquita MS. Influência do percentual aplicado na saúde e do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal sobre o desempenho do SUS. *Saúde Coletiva - Campus UnB Ceilândia: Universidade de Brasília*; 2013.
18. Mizraji R, Alvarez I, Palacios RI, Fajardo C, Berrios C, Morales F, et al. Organ donation in Latin America. *Transplant Proc*. 2007 Mar;39(2):333-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.01.017>
19. Mahillo B, Carmona M, Alvarez M, Noel L, Matesanz R. Global Database on Donation and Transplantation: goals, methods and critical issues (www.transplant-observatory.org). *Transplant Rev (Orlando)*. 2013 Apr;27(2):57-60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2013.01.001>

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM TESTEMUNHAS DE JEOVÁ NO HOSPITAL SANTA ISABEL EM BLUMENAU - SANTA CATARINA: LEVANTAMENTO DE DADOS DE PRONTUÁRIOS

Liver transplantation in Jehovah's Witnesses at Santa Isabel Hospital in Blumenau – Santa Catarina: Survey of data from medical records

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara¹, Gabriela Tiemi Hirose², Vanessa Ferrari², Mariana Viecelli Menezes da Silva²

RESUMO

Objetivo: Realizar levantamento de dados sobre a ocorrência de transplantes hepáticos em Testemunhas de Jeová no Hospital Santa Isabel (HSI), município de Blumenau, Santa Catarina. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional analítico transversal, e o critério de inclusão foi: pacientes de um grupo religioso específico (Testemunhas de Jeová), que por preceito religioso, não aceita transfusão sanguínea e transplantados hepáticos, de setembro de 2006 a junho de 2019. Estudo realizado pela análise de 22 prontuários, sendo 21 estudados devido à integralidade das informações, evidenciando dados epidemiológicos (idade, sexo, cidade de origem e patologia), escore MELD e necessidade de transfusão sanguínea intra e pós-operatória. Coleta realizada de agosto a outubro de 2019. **Resultados:** A média de idade dos transplantados foi de 53,54 anos, sendo o sexo masculino predominante (61,9%; n=13). A etiologia prevalente foi Cirrose hepática por Hepatite C (HCV) sem hepatocarcinoma (38,9%; n=8). Dos 21 pacientes estudados, nove são do estado catarinense (40,9%) e 12 de outros seis estados brasileiros (57,14%). Na avaliação MELD, 33,33% (n=7) dos pacientes foram classificados como menor que 15, 52,38% (n=11) com MELD entre 15 e 25, e 14,28% (n=3), maior que 25. Apenas três transplantados (14,28%) necessitaram transfusão de elementos sanguíneos. **Conclusão:** Este trabalho demonstra que o serviço do HSI é uma referência nacional de transplante de órgãos, com número crescente de pacientes advindos de fora do estado catarinense. O procedimento demonstra também grande sucesso entre pacientes Testemunhas de Jeová, uma vez que dentre os 21 analisados, em apenas três houve necessidade de administração de algum tipo de hemoderivado.

Descritores: Transplante de Fígado; Testemunhas de Jeová; Insuficiência Hepática; Transfusão Sanguínea.

Instituições:

¹ Serviço de Gastroenterologia, Hepatologia e Cirurgia Geral - Equipe de Transplantes do Hospital Santa Isabel, Blumenau/SC, Brasil

² Curso de Medicina da Universidade Regional de Blumenau – FURB; Blumenau/SC, Brasil.

Correspondência:

Marcelo Augusto Scheidemantel Nogara
marcelonogara@gmail.com

Recebido em 20/03/2021

Aceito em: 19/05/2021

INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, o Brasil detém o maior sistema público de transplantes do mundo, e é o segundo em números absolutos de procedimentos,¹ o que torna o país referência mundial no assunto. Dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) revelam que dentre os transplantes de órgãos sólidos e tecidos, o hepático é o terceiro mais realizado no país e no estado de Santa Catarina,² ficando atrás apenas dos transplantes de córnea e rim. A mesma base de dados ainda informa que no ano de 2018 foram realizados 135 procedimentos de transplantes de fígado em território catarinense; destes, 112 ocorreram no Hospital Santa Isabel em Blumenau.

Desde 2002, quando foi realizado o primeiro transplante hepático no estado, milhares de pacientes passaram pela equipe do HSI e foram admitidos na fila de transplantes por diferentes doenças.³ Dentre as características de cada paciente, a religiosidade é uma particularidade que possui significativa importância; nesse ponto, destaca-se a questão das Testemunhas de Jeová (TJ).

Por razões religiosas e segundo o que interpretam na passagem bíblica em Levítico 17:13,14⁴ ("Qualquer pessoa, filho de Israel ou estrangeiro residente entre vós, que caçar um animal ou ave que é permitido comer, deverá derramar seu sangue e recobri-lo com terra. Pois a vida de toda carne é o sangue. Por isso eu ordenei aos filhos de Israel: Não comerei o sangue de carne de alguma, pois a vida de toda carne é o sangue, e todo aquele que o comer será exterminado!"), as Testemunhas de Jeová recusam a transfusão de qualquer produto sanguíneo (glóbulos vermelhos, plaquetas ou plasma fresco congelado) que foi removido de um terceiro ou mesmo a autotransfusão sanguínea retirada de antemão e guardada, mas podem aceitar transplantes de órgãos sólidos como rins, pâncreas, coração, pulmão e fígado.

Sabe-se que o transplante hepático, em geral, necessita de transfusão sanguínea, por ser o maior órgão sólido do corpo humano e extremamente vascularizado; sendo assim, a recusa de hemoderivados dificulta o transplante.

O fundamento deste estudo está pautado no levantamento de dados de todos os prontuários de transplantes hepáticos já realizados em Testemunhas de Jeová no HSI desde o início do programa (setembro de 2006) até junho de 2019.

PACIENTES E MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) sob o número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 13246619.6.0000.5370, isentando de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por já haver autorização, para fins de estudos médicos, em TCLE realizado no pré-transplante com os pacientes admitidos na instituição para esse determinado procedimento.

A pesquisa apresentou aumento no número de pacientes que estavam no projeto submetido ao Comitê de Ética, de 15 para 22. No entanto, um paciente precisou ser excluído do estudo por falta de informações suficientes nos prontuários.

O diagnóstico de insuficiência hepática nos pacientes TJ foi elaborado através de critérios clínicos (encefalopatia e/ou ascite; peritonite bacteriana espontânea recorrente; sangramento digestivo recidivante por hipertensão portal; fadiga ou desnutrição acentuadas; prurido intratável; síndrome hepatorrenal ou hepatopulmonar; doença óssea; colangites de repetição; neuropatia) e laboratoriais (níveis de bilirrubina e creatina séricas e INR), estando esses de acordo com a classificação da escala MELD (Model of End-Stage Liver Disease), cujo valor maior ou igual a 15 evidencia hepatopatia grave.

Trata-se de um estudo transversal observacional analítico, cuja abrangência está restrita a um grupo religioso específico. O estudo foi feito mediante a coleta de dados dos prontuários de todos os pacientes TJ transplantados no HSI, sendo avaliados quanto à necessidade ou não de transfusão sanguínea ou hemoderivados durante ou após o procedimento cirúrgico. Juntamente, foram coletados dados epidemiológicos (idade, sexo, procedência, MELD e etiologia dos transplantes).

RESULTADOS

Do ano de 2002⁵ até junho de 2019⁶, foram realizados no Brasil 25.003 transplantes hepáticos, sendo 1.342 pela equipe do Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC,⁷ representando 8,79% do total do país.

Dentre todos os procedimentos realizados na cidade de Blumenau (n=1342), 22 são de Testemunhas de Jeová (1,63%). No entanto, a presente análise limita-se a apenas 21 casos, pois somente deles foram obtidas informações completas. (Tabela 1).

Nos números apresentados na tabela 1, o sexo masculino predomina, representando cerca de 61,9% dos casos (n=13). Os transplantados possuem idade entre 33 e 69 anos, com média de 53,54 anos e desvio padrão de 10,1%. Quanto à procedência, 40,9% (n=9) são do estado de Santa Catarina, sendo quatro pacientes (19,06%) da cidade de Blumenau, cinco (23,8%) de outras cidades catarinenses e 12 de outros seis estados brasileiros (57,14%).

Com relação à avaliação do MELD de admissão, sete (33,33%) pacientes apresentaram MELD inferior a 15, enquanto 11 (52,38%) ficaram no intervalo de 15 a 25 e, apenas, 3 (14,28%) acima de 25.

Quanto à etiologia, predominou cirrose hepática por hepatite C sem hepatocarcinoma (38,9%; n=8). Outras patologias encontradas foram: Hepatite C concomitante

a hepatocarcinoma – HCC (23,80%; n=5), Hepatite autoimune (9,52%; n=2), Cirrose criptogênica (9,52%; n=2), Doença policística de rim e fígado (4,76%; n=1), Esteato hepatite não alcoólica (4,76%; n=1), Esquistossomose (4,76%; n=1) e Colangite esclerosante primária (4,76%; n=1) (Tabela 2).

Na maioria dos casos (85,71%; n=18), não houve necessidade de reposição de hemoderivados intra ou pós-operatório, sendo que apenas três (14,28%) apresentaram tal necessidade.

Tabela 1 - Informações gerais coletadas nos prontuários

Dados Pessoais e de Identificação	N	%
1. Gênero		
Masculino	13	61,9
Feminino	8	38,09
2. Faixa Etária		
30 – 40 a	3	14,28
40 – 50 a	4	19,04
50 – 60 a	7	33,33
>60 a	7	33,33
3. Procedência		
SC	9	40,9
SP	5	22,72
RS	2	9,09
PR	2	9,09
ES	1	4,54
BA	1	4,54
MG	1	4,54
4. MELD		
< 15	7	33,33
15 – 25	11	52,38
> 25	13	14,28
5. Hemoderivado		
Sim	3	14,28
Não	18	85,71
TOTAL	21	100

Tabela 2 - Patologias que levaram o paciente ao transplante hepático.

PATOLOGIA	N	%
Hepatite C	13	61,90
Com Hepatocarcinoma	5	23,80
Sem Hepatocarcinoma	8	39,09
Hepatite Autoimune	2	9,52
Cirrose Criptogênica	2	9,52
Doença Policística de rim e fígado	1	4,76
Esteato Hepatite não alcoólica	1	4,76
Esquistossomose	1	4,76
Colangite Esclerosante Primária	1	4,76
Total	21	100

DISCUSSÃO

As transformações éticas, morais e legais associadas ao progresso técnico-científico dos últimos anos trouxeram situações novas às práticas em saúde, modificando o relacionamento dos profissionais com seus pacientes, de modo a torná-lo menos orientado aos deveres e obrigações morais (deontologia) e mais voltado ao respeito à autonomia e ao pluralismo moral.⁸ Os pontos de vista médico e jurídico nem sempre são concordantes, visto que os médicos estão condicionados a enxergar a manutenção da vida biológica como bem supremo, enquanto no outro discute-se sobre a autonomia, liberdade de consciência e o direito sobre o próprio corpo do paciente.⁹

O respeito mútuo às convicções pessoais, como a questão religiosa, trouxe à medicina alguns desafios diante dos entraves que cada doutrina apresenta a procedimentos médicos; a mais conhecida delas são as Testemunhas de Jeová, que têm em sua bíblia passagens que proíbem seus adeptos a receber transfusão sanguínea, pois acreditam que esse procedimento pode resultar na condenação eterna. Em seu Livro Sagrado, há passagens como: “Somente a carne com sua alma - seu sangue - não deveis comer” (Gênesis 9:3, 4); “não deveis tomar o sangue de carne alguma, pois a vida de toda carne é o seu sangue. Qualquer pessoa que tomar dele será cortada. Tens de derramar seu sangue e cobri-lo com pó” (Levíticos 17:13, 14). “Que se abstenham [...] da fornicção, e do estrangulamento, e do sangue” (Atos 15:19-21).^{4,10} No entanto, a proibição não é absoluta, eles permitem o

uso de alguns componentes do sangue como albumina, imunoglobulinas e preparados para hemofílicos; além disso, a circulação extracorpórea, transplantes de órgãos e hemodiálise também são aceitas.

Deve-se lembrar que com relação ao conflito médico-jurídico, não se trata dos direitos individuais do cidadão, mas o direito à liberdade religiosa e à obrigação e ao dever do Estado em garantir a saúde de todos. O direito à vida não se resume em mera existência carnal, mas da mesma forma à dignidade humana e seus valores morais, espirituais e psicológicos.

O Código de Ética Médica ¹¹ vigente apresenta nos capítulos I, II e IV (Princípios Fundamentais, Direitos dos Médicos e Direitos Humanos, respectivamente) artigos condizentes à temática da pesquisa. Em resumo, os artigos I, II, IV, VI, VII e XXI do capítulo I são discursos da profissão médica, a qual deve zelar pela saúde do ser humano sem qualquer tipo de discriminação com absoluto respeito, atuando com autonomia sempre em benefício do paciente e jamais contra sua dignidade e integridade. Em relação ao direito dos médicos, o artigo IX do segundo capítulo permite ao médico recusar-se a realizar atos médicos que, embora permitidos por lei, sejam contrários aos ditames de sua consciência, como por exemplo, recusar-se a realizar transplante hepático em um paciente que se nega a receber transfusão sanguínea. O último capítulo citado, por sua vez, traz nos artigos 22, 23 e 24 o veto de ações ao médico, como deixar de obter consentimento do paciente ou de seu representante legal, tratar o ser humano sem civilidade ou consideração, bem como deixar de garantir ao paciente o direito de livre escolha.

Caso a transfusão sanguínea seja um obstáculo intransponível à conformidade do recorrente à cirurgia tradicional, o Estado deve, obrigatoriamente, disponibilizar recursos para que o procedimento se dê por outra forma, quando no distrito não houver disponibilidade profissional ou ambiental (como em hospitais inaptos a determinados procedimentos).

A era dos transplantes de fígado em seres humanos é recente; iniciou em 1963, através do pioneirismo de T. E. Starzl.¹² O transplante hepático foi aceito como opção terapêutica eficaz para pacientes com o órgão em estágio terminal e insuficiência hepática aguda, apresentando um índice de sobrevivência global em três anos ao redor de 80%.^{13,14} É indubitável dizer que a postura firme das TJ em rechaçar transfusões sanguíneas alavancou o progresso científico de descoberta e aprimoramento de tratamentos alternativos.¹⁵ Além disso, foi criada uma rede de âmbito internacional de Comissões de Ligações com Hospitais (COLIH), presente em 230 países, que assessoram a transferência de pacientes a equipes

médicas que aceitam alternativas às transfusões de sangue, como é o caso do HSI. A partir da década de 90 começaram a surgir na literatura relatos de transplantes hepáticos ortotópicos, sem uso de transfusão sanguínea ou hemoderivados. Esse procedimento passou a ser possível somente após refinamento cirúrgico e anestésico, e avanços na medicina intensiva, com diminuição da morbidade e mortalidade.¹⁶

Nomeada Capital Catarinense de Transplante de Órgãos, Blumenau localiza-se no segundo estado do país que mais doa, com taxas superiores a 40 doadores por milhão de população.¹⁷ Sancionada em setembro de 2019 pelo governador Carlos Moisés, a cidade recebeu reconhecimento devido ao grande número de procedimentos realizados, em especial no Hospital Santa Isabel. No período de 2011 a 2018, a instituição foi responsável por 832 ⁷ dos 967 ¹⁷ transplantes realizados no estado, perfazendo 86% do total.

O estudo em questão evidenciou a influência da cidade que atrai pacientes de diversas partes do estado e do país (80%; n=17), validando a eficiência e abrangência do serviço prestado. Quando comparado a uma pesquisa realizada nessa mesma instituição (HSI) no ano de 2006 sobre os primeiros transplantes no estado,³ é notável o crescimento da representatividade da cidade no setor de transplantes a nível estadual, e principalmente nacional, uma vez que a taxa de procedência de pacientes de fora do estado não superou os 9% e no presente estudo alcançou 57,14%.

Houve predominância do sexo masculino, dado concordante com outros estudos ^{3,18,19} de transplantes na população em geral, não apenas em Testemunhas de Jeová. A promiscuidade sexual, o uso de drogas injetáveis em maior quantidade em comparação às mulheres, bem como o etilismo são explicações plausíveis para determinada predominância.²⁰ No âmbito de idade dos transplantados, também obtivemos resultados semelhantes aos encontrados na população sem restrição religiosa;¹⁹ a média de idade foi de 53,54 anos, enquanto que no estudo comparado, foi de 50,8 anos. No entanto, o resultado divergiu de outro feito com grupo religioso TJ,²¹ no qual a idade média foi de 41 anos, ou seja, aproximadamente 12 anos a menos da idade média encontrada em nosso estudo. Apesar da discrepância entre as pesquisas, ainda assim, fica evidente que as hepatopatias em geral apresentam um curso arrastado de evolução.¹⁸

Quanto às patologias que indicaram o transplante, a hepatite C foi a de maior índice dentre as sete causas encontradas em nossa e nas demais pesquisas realizadas anteriormente na mesma instituição.^{3,19}

Dentre os 21 pacientes pesquisados, 18 deles (85,71%) não necessitaram de qualquer tipo de hemoderivado. Em estudo menor,²¹ apesar de nenhum dos nove transplantados requererem hemoderivado, todos realizaram preparação prévia de aumento do hematócrito com eritropoietina, suplementação de ferro e ácido fólico.

É imperativo negar o desafio que é para o cirurgião realizar uma cirurgia de grande porte, como o transplante hepático, que exige extensa dissecação e envolvimento de importantes vasos, sem perdas volêmicas que possam comprometer o estado geral do paciente.

Todos os procedimentos do estudo vigente foram realizados sob a técnica de Piggyback, que segundo artigos de pesquisa,²⁰ pode influenciar na menor necessidade de transfusão. Há muitos anos, na Medicina já se prioriza a prática de procedimentos com menor uso possível de hemoderivados integralmente entre os pacientes, optando-se por alternativas à transfusão.²² O periódico brasileiro Boletim, da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia²³ aponta que no país, ainda ocorre a utilização indiscriminada de sangue e derivados, apesar dos enormes riscos inerentes à transfusão, o que mostra a necessidade de educação continuada em hemoterapia, com intuito de evitar transfusões que não são necessárias. Segundo o Dr. Michael Rose em entrevista para a revista *Desperta!*,²⁴ um paciente tratado sem sangue recebe tratamento cirúrgico da melhor forma possível. O Dr. Bruce Spiess, na mesma matéria,²⁴ afirma duvidar da real repercussão positiva no paciente transfundido, inclusive, acreditando

que em alguns casos, acabe prejudicando um melhor prognóstico.

Em relação à taxa de sobrevida imediata, até três meses de pós-transplante, dois pacientes vieram a óbito, sendo um deles por complicações de enxerto e outro por esquistossomose.

CONCLUSÃO

Este trabalho demonstrou que, apesar de se tratar de uma cirurgia de grande porte e extensa área de dissecação, é possível que o procedimento seja realizado sem necessidade de transfusão sanguínea. Um desafio à Medicina, tem se tornado tendência evitar em todos os procedimentos e pacientes, independentemente de possuir ou não impedimentos religiosos.

Os dados levantados por este estudo condizem com o encontrado na população em geral, na maioria dos critérios avaliados. A mesma proporção de concordância ocorre quando comparada aos estudos de transplante hepático em Testemunhas de Jeová, os quais são escassos e de menor casuística, dispondo o Hospital Santa Isabel da maior casuística do país (Brasil), denotando um serviço bem estabelecido nacional e internacionalmente, que recebe considerável número de pacientes de outras cidades e estados, onde não se faz transplante em Testemunhas de Jeová e se empenha ao máximo para respeitar as diferentes crenças e beneficiar a sociedade como um todo, sem distinção de cor, credo ou procedência, e com isso aumentar o conhecimento científico do serviço de transplant

ABSTRACT

Purpose: To collect data on the occurrence of liver transplants in Jehovah's Witnesses in Hospital Santa Isabel, Blumenau city, state of Santa Catarina. **Methods:** This is a cross-sectional observational study, which the inclusion criteria were patients from a specific religious group (Jehovah's Witnesses), who due to religious precept, do not accept blood transfusion and liver transplantation, from September 2006 to June. 2019. The study was conducted by analyzing 22 medical records, 21 of which were studied due to the completeness of the information, evidencing the epidemiological data (age, gender, city of origin and pathology), MELD score and need for intra and post-operative blood transfusion. Such collection was performed from August to October 2019. **Results:** The average age of the transplanted patients was of 53-54 years old, being the majority of male gender (61.9%; n=13). The prevalent etiology was Hepatitis C (HCV) liver cirrhosis with no hepatocarcinoma (38.9%; n=8). From the 21 patients studied, 9 are from Santa Catarina state (40.9%), and 12 from six other Brazilian states (57.14%). In the MELD assessment, 33.33% (n=7) of patients were classified as lower than 15, 52.38% (n=11) with MELD between 15 and 25, and 14.28% (n=3), higher than 25. Only 3 transplanted (14.28%) required blood element transfusion. **Conclusion:** This study demonstrates that the HSI service is a national reference for organ transplantation, with an increasing number of patients coming from other Brazilian states. Furthermore, the procedure shows great success among Jehovah's Witness patients, since among the 21 analyzed, only 3 required the use of a blood-derived product.

Keywords: Liver Transplantation; Jehovah's Witnesses; Liver failure; Blood transfusion

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [acesso em 28 out 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>
2. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 6]; Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprens-a-leitura-compressed.pdf>
3. Nogara MAS, et al. Avaliação dos transplantados hepáticos em Santa Catarina, de agosto de 2002 a julho 2004: relato dos primeiros 25 casos de um procedimento inédito no estado. *Jornal Brasileiro de Transplantes*. 2006 jan/mar; 9:474-477.
4. Bíblia online [Homepage na internet]. Levítico 17:14. [acesso em 28 out 2019]. Disponível em: <https://www.bibliaonline.com.br/acf/lv/17/14>
5. Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. São Paulo - SP: [publisher unknown]. No. 4, XV - [cited 2019 Sep 6]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2009/1.pdf>
6. Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. São Paulo - SP: [publisher unknown]. No. 2, XXV - [cited 2019 Sep 6]. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/rbt2019-1sem-leitura.pdf>.
7. Hospital Santa Isabel [Homepage na internet]. Transplantes (alta complexidade) [acesso em 28 out 2019]. Disponível em: <http://www.santaisabel.com.br/sobre/1005/transplantes--alta-complexidade->
8. Azambuja LEO, Garrafa V. Testemunhas de Jeová ante o uso de hemocomponentes e hemoderivados. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 6];56 DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000600022>. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000600022.
9. Leiria CS. Transfusões de sangue contra a vontade de paciente da religião Testemunhas de Jeová.: Uma gravíssima violação de direitos humanos. *Revista Prolegis* [Internet]. 2009 Jun 29 [cited 2019 Oct 11]; Available from: <https://prolegis.com.br/transfus%C3%B5es-de-sangue-contra-a-vontade-de-paciente-da-religi%C3%A3o-testemunhas-de-jeov%C3%A1-uma-grav%C3%ADssima-viola%C3%A7%C3%A3o-dos-direitos-humanos/>.

INCIDENCE AND CLINICAL IMPACT OF POSITIVE CULTURE PRESERVATION FLUID MICROBIOLOGICAL FINDINGS IN LIVER TRANSPLANTATION

Incidência e impacto clínico dos achados microbiológicos de cultura positiva do líquido de preservação no transplante hepático

Sónia Rocha¹, Dulce Diogo², Catarina Chaves³, Eugénia Ferreira¹, José Saraiva da Cunha¹, Emanuel Furtado²

ABSTRACT

Purpose: Postoperative infection is considered one of the most important causes of morbidity and mortality after liver transplantation. Few studies have examined the incidence of culture-positive preservation fluid and the outcome of related recipients. We studied the incidence and clinical impact of infections in preservation fluids for liver transplantation. **Methods:** We cultured Celsior® preservation fluid from 225 liver transplantations for 4 consecutive years under a post-transplant infection prophylactic protocol consisting of a third generation cephalosporin plus netilmicin in high risk patients for 48 hours. **Results:** Seventy preservation fluids were found to be positive with one to three pathogens. Thirty-one percent of these were skin saprophytic flora; nevertheless in 29 cases (41.1%) we isolated high virulent pathogens. Only eight patients developed postoperative fever due to the pathogen isolated in the preservation fluid. **Conclusion:** Positive cultures of preservation fluids were observed in 31.1% patients, although one third was skin saprophytic flora. Our results do not support routine culturing of the preservation solution provided that there is an adequate antibiotic prophylactic regimen.

Keywords: Liver Transplantation; Organ Preservation; Infection; Bacteria; Fungi.

Institutions:

- 1 – Infectious Diseases Unit, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
- 2 – Pediatrics and Adult Liver Transplantation Unit, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
- 3 – Microbiology Laboratory, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Correspondence:

Sónia Rocha
E-mail: soniaduarterocha@gmail.com

Received: 22/03/2021

Accepted: 20/04/2021

INTRODUCTION

Postoperative infection is considered one of the most important causes of morbidity and mortality after LT.^{1,2,3} The risk of infection is very high due to the surgical procedure, multiple blood transfusions, central venous catheters, extended intensive care unit stay and immunosuppressant therapy.⁴ A potential source of infection could be an infected donor, contamination at the time of the infusion or packaging, back-table procedure, and during the transplantation technique. Nevertheless, in most cases, the primary source of infection is not identified.^{5,6,7} Therefore, it is necessary to control all possible foci of infection. A sterile preservation medium in which the graft is preserved after harvesting, such as Celsior®, is prone to microorganism colonization

owing to its chemical and physical proprieties (table 1). It has been illustrated that 7-24%^{8,9,10} of preservation solutions may contain multiple strains of pathogens such as bacteria and fungi. However, this does not always imply septic complications. Still, very few studies in the literature report the incidence of culture-positive PF and the outcome of related transplants, as there are no widely accepted guidelines to assess the infusion solution.

The aims of the present study were to determine the incidence of positive PF cultures in our transplant center, to describe the microorganisms responsible by positive PF cultures and to assess the outcome associated with contaminated PF.

Table 1 - Qualitative and quantitative composition of the organ preservation solution Celsior®.

	Pentafraction (nmol/L)	50g/L (g/L)
Glutathione	3	0,921
Mannitol	60	10,93
Lactobionic acid	80	28,664
Glutamic acid	20	2,942
Sodium hydroxide	100	4,0
Potassium chloride	15	1,118
Magnesium chloride	13	2,642
Histidine	13	4,65

PATIENTS AND METHODS

From January 2013 to December 2016, 225 adult LT with cadaveric grafts were performed in the Pediatric and Adult Liver Transplantation Unit from Coimbra University Hospital, Portugal. Retransplantation was excluded, since these patients were already under immunosuppressive therapy, thus prone to infectious agents. Microbiologic cultures obtained from the PFs were retrospectively reviewed and all positive results were identified.

Fluid used for preserving grafts was Celsior®. The storage process of the solution is very controlled and safe, with conservation at 4°C. In the operating room,

there is an appropriate place and dedicated team to prepare the solution; at the proper time, PF samples were systematically collected when the liver from the donor is removed from the fluid to the back-table procedures and are sent to our microbiology laboratory. After the microscopically examination, each specimen is cultured in a thioglycolate broth and on two blood agar plates that are aerobically and anaerobically incubated, respectively, at 37°C for 5 days. When a microorganism is isolated from such cultures, an antibiogram is performed. The results of PF cultures are reported to the clinicians as soon as available.

During the studied period, the antimicrobial prophylaxis in LT recipients consisted of a third cephalosporin, and in patients considered to have higher risk for infection (those with hepatic cirrhosis, recent hospital admission and previous upper gastrointestinal bleeding episodes) netilmicin 150mg 12/12 hours was added. This protocol was intraoperatively administered, and discontinued at the end of the surgical procedure. In addition, immunosuppressive therapy consisted of corticosteroid therapy (methylprednisolone 40mg 24/24 hours), a single dose of basiliximab 20mg, and also a single dose of rituximab 20mg, followed by tacrolimus for plasma levels between 10 and 15 micrograms/L.

The follow up period considered for infection related to the PF microorganism was 14 days. Recipient infection related to positive PF culture was considered present when patient presented clinical signs and symptoms of infection, the same pathogen was isolated from the host and they shared the same antibiogram profile.

Variables collected from the medical records were gender, age, underlying liver disease, duration of surgical procedure, pathogen from positive PF culture, occurrence of infection, microorganism from infected recipient, antimicrobial therapy and outcome after discharge.

High virulent pathogens considered were *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, while skin saprophytic flora (SSF) accounted for were *Staphylococcus coagulase-negative*, *Streptococcus viridans* and *Staphylococcus epidermidis*.

The absolute (n) and relative (%) frequencies were presented for qualitative variables. The non-parametric Chi-square (X²) test was used to check if the distribution of variables was similar. Statistical analysis was done by using the software SPSS® version 21.

RESULTS

Positive cultures were found in 70 out of 252 (31.1%) liquid specimens. Twenty-two of these (31.4%) were skin saprophytic flora, while 29 PFs (41.4%) had isolates of high virulent pathogens. The remaining were sterile.

Three distinct organisms were isolated from 6 (8.6%) PF and two germs from 10 (14.3%) samples, whereas the remaining 54 (77.1%) PFs were monomicrobial. Consequently, 33 different organisms were isolated from the 70 culture-positive PFs, in a total of 98 pathogens.

The germs most frequently observed were *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli*. It was recovered anaerobic bacteria in 8 cases and fungi in 7 samples. Thirty-one percent of these were skin saprophytic flora.

Nevertheless, in 29 cases (41.1%) we isolated high virulent pathogens (table 2). A significant number of transplanted patients were male (53; 75.7%), with mean age of 55 years [29-72].

Underlying liver diseases of the 70 patients who received LT with culture-positive PF are shown in table 3. The mean time of surgical procedure was 8h09min [5h10min-13h05min]. During the intensive care unit stay, infection caused by the pathogens found in the PF occurred in 8 (11.4%) of the 70 recipients (table 4). The median time of infection onset was 3.6 days [2-9].

In every case, the infectious disease was caused by a single agent, regardless the number of pathogens recovered from the PF. Infection in recipients occurred in 4 patients with PF testing positive for Enterobacteriaceae, 2 for streptococci, 1 for *Pseudomonas aeruginosa* and 1 for yeasts. No PF-related infection was caused by staphylococci nor anaerobic bacteria. Infectious complications caused by PF-related microorganisms included 4 intra-abdominal infections, 2 pneumonia, 1 primary bacteremia and 1 wound infection.

All infected patients were treated with antibiotics, according to the suspected focus of infection and were discharge home with no more complications.

The global mortality rate was 4.3% (n=3), and none of these patients had systemic infection during the hospitalization.

Table 2 -Description of the 33 organisms isolated from the 70 preservation fluids.

	Microorganism	n (%)
Aerobic bacteria 28 (84.8%)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14 (42.4)
	ESBL negative <i>Escherichia coli</i>	9 (27.3)
	<i>Streptococcus viridans</i>	6 (18.2)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (15.2)
	<i>Staphylococcus warneri</i>	4 (12.1)
	ESBL negative <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (9.1)
	Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (9.1)
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	3 (9.1)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (6.1)
	<i>Enterococcus durans</i>	2 (6.1)
	<i>Enterococcus gallinarum</i>	2 (6.1)
	ESBL positive <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6.1)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (6.1)
	<i>Serratia marcescens</i>	2 (6.1)
	<i>Staphylococcus capitis</i>	2 (6.1)
	<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (6.1)
	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	2 (6.1)
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (6.1)
	<i>Citrobacter freundii</i>	1 (3.0)
	<i>Enterococcus avium</i>	1 (3.0)
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (3.0)
	<i>Haemophilus parainfluenza</i>	1 (3.0)
	<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3.0)
	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.0)
	<i>Staphylococcus auricularis</i>	1 (3.0)
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1 (3.0)
	<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1 (3.0)
	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1 (3.0)
Anaerobic bacteria 4 (12.1%)	<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (15.2)
	<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (3.0)
	<i>Bacillus species</i>	1 (3.0)
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1 (3.0)
Fungi 1 (3.0%)	<i>Candida albicans</i>	7 (21.2)

Table 3 - Underlying liver diseases of the 70 patients who received preservation fluids with culture-positive PF.

	Underlying liver disease	n (%)
Cirrhosis	Alcoholic	23 (32.9)
	Hepatocellular carcinoma	22 (31.4)
	Primary biliary cirrhosis	3 (4.3)
	Alcoholic and virus	2 (2.9)
	Virus (hepatitis B virus or hepatitis C virus)	2 (2.9)
	Non-alcoholic steatohepatitis	1 (1.4)
	Familial amyloid polyneuropathy	8 (11.4)
Non-cirrhotic hepatopathy	Primary sclerosing cholangitis	2 (2.9)
	Congenit hepatic fibrosis	1 (1.4)
	Hepatic polychistosis	1 (1.4)
	Reidu-Osler-Weber syndrome	1 (1.4)
Fulminant hepatitis	Autoimmune	2 (2.9)
	Virus (hepatitis E virus)	1 (1.4)
	Alcoholic	1 (1.4)

DISCUSSION

Recipients of a liver are at a high risk for infections owing to multiple risk factors. Issues that increase the risk are pre-operative colonization, prolonged hospitalization, long surgical procedure and presence of invasive devices. Consequently, infection in solid organ transplantation represents one of the most important cause of morbidity and mortality in these cases. Usually, infections are bacterial in origin and hospital acquired.¹¹ Contamination of the perfusion fluid used to preserve the liver graft may represent a source of infection in recipients in the early postoperative period. PF represents a potential medium in which microorganisms can easily grow.^{6,12} However, little is currently known about the rate and significance of positive PF cultures routinely obtained after cadaveric liver transplantation.

In our study, for 4 consecutive years, 70 PFs had a positive culture. We observed a high rate of contamination of the PF with a 41.4% rate of positive cultures to virulent pathogens. Only 8 cases of systemic infection related to the pathogen collected in the specimen occurred with no mortality rate related to it. In the remaining 62 cases, contamination of the solution did not affect

Table 4 - Characteristics of patients infected by the agent present in the preservation fluid.

Patient	Gender	Age	Hepatic disease	Surgical time ^{\$}	Microorganism	Sample	Days [#]
1	F	44	Hepatic polychistosis	8:35	P.aeruginosa	Blood	2
2	M	71	Hepatocellular carcinoma	6:50	K.pneumoniae *	Peritoneal fluid	3
3	M	43	Alcoholic cirrhosis	10:35	S.marcescens	Surgical wound	4
4	M	69	Hepatocellular carcinoma	8:10	E.coli **	Sputum	2
5	M	68	Familial amyloid polyneuropathy	7:40	C.albicans	Sputum	9
6	M	56	Alcoholic cirrhosis	6:20	S.epidermidis	Peritoneal fluid	5
7	M	65	Hepatocellular carcinoma	7:20	S.epidermidis	Peritoneal fluid	2
8	F	57	Primary biliary cirrhosis	8:00	K.pneumoniae **	Peritoneal fluid	2

patient outcome. Rarity of infection of the recipient in the early postoperative period is probably related to the low bacterial inoculum and administration of antibiotic prophylaxis.^{5,13}

The absence of a control group is due to the fact that this is a retrospective study. On the other hand, we assumed, the infection was caused by the same PF microorganism strain as identified by the antibiogram. No bacterial strain typing was possible at the time of the preparation of this article.

CONCLUSION

Based on our findings, we can dismiss routine culture of the preservation solution, provided that there is an adequate post-transplant antibiotic prophylaxis. Genotyping of microorganisms will confirm a more accurate source of infection. Asepsis during procurement should be the prime goal. A focused alertness may decrease infection-related complications among transplanted patients.

RESUMO

Objetivo: A infecção no pós-operatório é considerada uma das mais importantes causas de morbi-mortalidade após transplante hepático. Poucos estudos analisam a incidência de culturas positivas do líquido de preservação do enxerto e o outcome dos respetivos recetores. Estudámos a incidência e o impacto clínico de infecção do líquido de preservação de órgão para transplante hepático. **Métodos:** Cultivámos o líquido de preservação (Celsior®) em 225 transplantes de fígado durante quatro anos consecutivos; os recetores de alto risco foram submetidos a um protocolo de profilaxia antibiótica de infecção pós-transplante, durante 48 horas, que consistia numa cefalosporina de 3ª geração e netilmicina. **Resultados:** Setenta líquidos de preservação foram considerados positivos com um a três patógenos identificados. Destes, 31% eram flora saprofítica da pele, porém, em 29 casos (41,1%), isolámos patógenos de alta virulência. Apenas oito doentes desenvolveram febre no pós-operatório devido ao microorganismo isolado no líquido de preservação. **Conclusão:** Foram identificadas culturas positivas em 31,1% dos casos, sendo que um terço corresponde a flora saprofítica da pele. Os nossos resultados não suportam a realização por rotina de cultura do líquido de preservação, desde que haja um regime profilático de antibióticos adequado.

Descritores: Transplante de Fígado; Preservação de Órgãos; Infecção; Bactérias; Fungos.

REFERÊNCIAS

1. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995;21(5):1328-36.
2. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplantation recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601-14.
4. Audet M, Piardi T, Panaro F, Ghislotti E, Gheza F, Cag M, et al. Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011;13:84-8.
5. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253.
6. Gonzalez-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Cañizares R, Torras J, Corral L, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant Proc* 2005;37:3664.
7. Del Pozo JL: Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2008;14:4977.

8. Wakelin SJ, Casey J, Robertson A, Friend P, Jaques BC, Yorke H, et al. The incidence and importance of bacterial contaminants of cadaveric renal perfusion fluid. *Transpl Int* 2005;17(11):680-6.
9. Sharma AK, Smith G, Smith D, Sinha S, Rustom R, Sells RA, et al. Clinical outcome of cadaveric renal allografts contaminated before transplantation. *Transpl Int* 2005;18(7):824-7.
10. van der Vliet JA, Tidow G, Kootstra G, van Saene HF, Krom RA, Sloof MJ, et al. Transplantation of contaminated organs. *Br J Surg* 1980;67(8):596-8.
11. Ruiz P, Gastaca M, Gonzalez J, Hernandez MJ, Ventoso A, Valdivieso A, Montejó M, Ortiz de Urbina J. Incidence and clinical relevance of bacterial contamination in preservation solution for liver transplantation. *Trans Proceed* 2009;41:2169-71.
12. Gottesdiener KM. Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989;110(12):1001-16.
13. Zibari GB, Lipka J, Zizzi H, Abreo KD, Jacobbi L, McDonald JC. The use of contaminated donor organs in transplantation. *Clin Transplant* 2000;14(4):397-400.

RELIGIÃO, ESPIRITUALIDADE E TRANSPLANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Religion, spirituality and transplantation: an integrative literature review

Mariana de Siqueira Rosa, Ana Márcia Chiaradia Mendes – Castillo

RESUMO

Objetivo: Investigar a produção científica quanto à religião e espiritualidade no contexto dos transplantes de órgãos sólidos. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS, PUBMED, na biblioteca Scielo e no Journal of Religion and Health, por artigos primários publicados em português, inglês ou espanhol. Os dados foram coletados por meio de instrumento de fichamento e analisados de forma qualitativa. **Resultados:** foram selecionados 12 artigos, descritos em três categorias: vivências e perspectivas espirituais sobre o processo de doação e transplante de órgãos; influência da religião e espiritualidade na tomada de decisão diante do processo de doação e transplante; religião/espiritualidade influenciando o paciente/cuidador na doença e no transplante. **Conclusão:** A literatura disponível tem indicado que a religião e espiritualidade são fatores que influenciam de múltiplas maneiras os pacientes nesse contexto, e demandam maiores investigações.

Descritores: Transplantes; Doadores de Tecidos; Religião; Espiritualidade.

Instituições:

Faculdade de Enfermagem. Universidade Estadual de Campinas - Campinas/SP, Brasil.

Correspondence:

Mariana de Siqueira Rosa
E-mail: mariana_siqueirarosa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A realização de transplantes consiste em um avanço significativo da ciência, do Sistema de Saúde e de toda sociedade brasileira. O transplante de órgão sólido é uma opção de tratamento para melhorar a qualidade de vida de pessoas que apresentem doença de rim, pâncreas, fígado, coração, pulmão e intestino, de natureza crônica e de caráter irreversível e em estágio final.¹

Embora haja crescimento da taxa efetiva do número de transplantes, o número de órgãos disponíveis não é capaz de suprir a demanda. Estima-se que até 100 pacientes por ano em cada milhão de habitantes desenvolvam morte encefálica, em consequência de acidentes ou de hemorragia intracerebral, indicador que revela grande número de doadores potenciais de órgãos

Recebido em: 15/12/2020

Aceito em: 25/02/21

em todas as populações. Porém, a realidade com que nos deparamos é a de que em países desenvolvidos, consegue-se obter de 20 a 40 doadores por milhão de habitantes por ano, e países próximos ao Brasil, como Argentina e Chile, alcançam uma taxa de 10 a 12 doadores por milhão de habitantes por ano.² Essa baixa oferta de órgãos caracteriza-se como um dos maiores obstáculos enfrentados pelas equipes transplantadoras em todos os países, pois o aumento da demanda por transplantes em escala maior que a efetivação de doações resulta na ampliação das filas de espera.³

O tempo de espera para receber o transplante pode ultrapassar um ano e atingir até nove anos para fígado, e mais de 11 para o rim.⁴ Essa longa espera pode gerar sofrimento psíquico para o paciente que está na fila e também para sua família, além de ocasionar aproveitamento de órgãos de qualidade inferior, com consequente menor duração dos enxertos, necessidade de retransplantes e provável elevação nos índices de mortalidade pós-transplante.⁴

Frente a essas inúmeras questões, os pacientes que estão na espera por um transplante enfrentam sentimentos como tristeza pela doença, sofrimento, revolta, sentimentos de fragilidade e ansiedade; sentimentos negativos relacionados às múltiplas mudanças ocorridas na vida, tais como: inutilidade, impotência, desconforto, perda, desilusão, vergonha, insatisfação e labilidade emocional.⁵

Para lidar com esses múltiplos sentimentos, os indivíduos utilizam recursos de enfrentamento, que funcionam como mecanismos de ajustamento e suporte e auxiliam na elaboração de estratégias de enfrentamento. Dentre os recursos utilizados, nota-se a importância da família, da equipe de saúde e da religiosidade.⁵

É sabido que a dimensão religiosa e espiritual tem significado importante na vida do ser humano, principalmente quando há iminência de doenças,⁵ pois pode contribuir para o alívio do sofrimento e maior esperança em relação à qualidade de vida.

Embora distintas, a religião e a espiritualidade estão intimamente imbricadas, uma vez que a espiritualidade é considerada a essência de uma pessoa, como uma busca de significado e propósito de vida, enquanto a religiosidade é a expressão da própria espiritualidade, através de rituais, dogmas e doutrinas.⁶⁻⁷

Na última década, atenção maior tem sido dispensada à espiritualidade e seu papel como estratégia de enfrentamento utilizada por pacientes com câncer; afinal, a espiritualidade e também a religião mostram-se importantes no enfrentamento de tal doença, ao desempenhar papel protetor contra a morbidade

psicológica, pois têm impacto importante sobre a maneira como a pessoa lida com a enfermidade;⁸⁻⁹ outros estudos também apontam o uso da religião e espiritualidade como fator de melhora da qualidade de vida de idosos e de pacientes com algumas doenças crônicas, como Hipertensão Arterial Sistêmica.¹⁰⁻¹² Mas a relação entre o uso da religião e espiritualidade por pacientes vivenciando doação e transplante de órgãos é pouco abordada.

Acredita-se que acessar o conhecimento já disponível na literatura científica - acerca da religião e espiritualidade no contexto dos transplantes - trará esclarecimentos sobre o que se tem produzido sobre o assunto até o momento, além de levantar subsídios para novas investigações, de maneira a reunir e consolidar o conhecimento, bem como identificar lacunas e propor perspectivas para novos estudos. Diante disso, o objetivo deste estudo é investigar a produção científica quanto à religião e espiritualidade no contexto dos transplantes de órgãos sólidos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, norteado pela questão: o que se tem publicado, na última década, acerca da religião e espiritualidade relacionadas a pacientes e famílias no contexto dos transplantes de órgãos sólidos?

As bases de dados selecionadas para busca de artigos foram a LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca Scielo, PUBMED e MEDLINE. Além dessas, também consideramos as publicações do Journal of Religion and Health, periódico de referência para o tema de estudo.

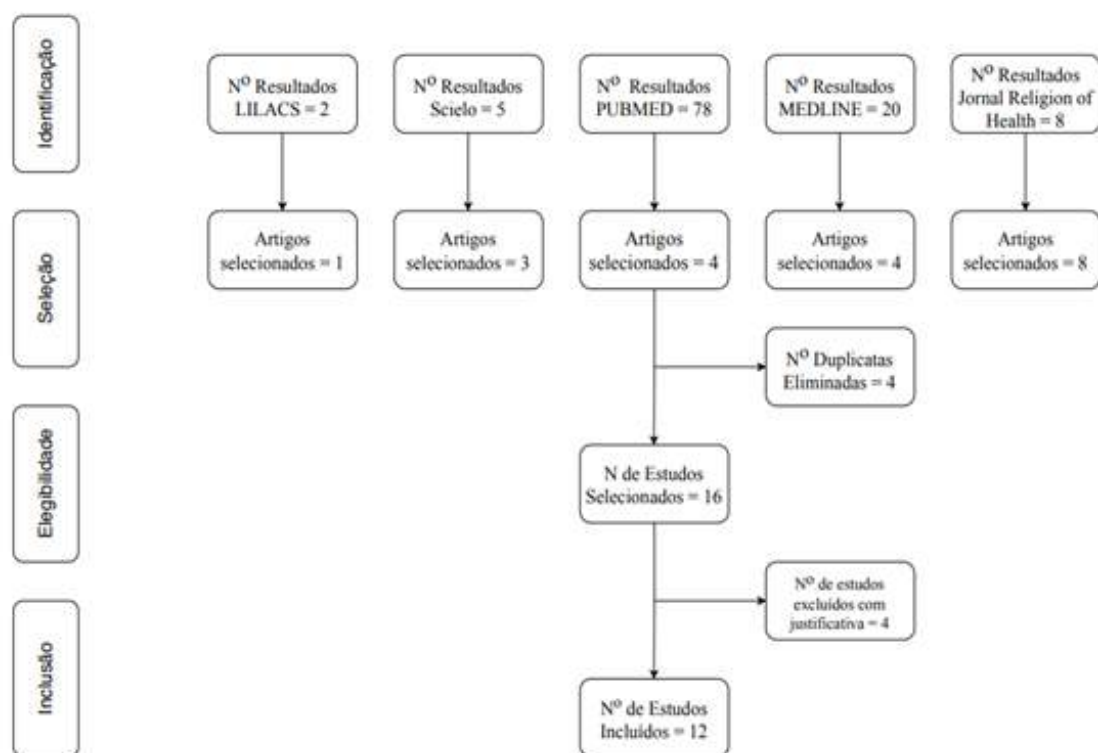
Os descritores das Ciências da Saúde (DeCs) utilizados na busca foram *transplants AND religion AND/OR spirituality*. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos primários, publicados em inglês ou português nos últimos 10 anos, em periódicos das áreas de ciências da saúde e humanidades, com tema relacionado a transplantes, religião e espiritualidade. Foram excluídos artigos que tratassem de transplantes de medula óssea e de células tronco.

A busca e seleção dos artigos foi realizada entre os meses de janeiro a maio de 2020. Foram encontrados dois artigos na LILACS, cinco na biblioteca Scielo, 78 na PUBMED, 20 na MEDLINE e oito no *Journal of Religion and Health*, resultando um total de 113 artigos. A partir da leitura dos títulos e resumos, foram selecionados aqueles que permitiram relacioná-los à pergunta original do estudo, restando 16 após exclusão das duplicatas. Após leitura cuidadosa dos resumos,

quatro artigos foram excluídos por não apresentarem relação da religião/espiritualidade e transplantes. Cabe ressaltar que todo o processo de seleção e triagem dos

artigos foi feita por pares. A figura 1 ilustra o fluxograma PRISMA, percurso validado para triagem e seleção de artigos para estudos de revisão, aplicado ao trabalho.

Figura 1 - Descrição da seleção dos artigos. Campinas, 2020.



Os estudos selecionados foram recuperados na íntegra e lidos exhaustivamente, extraindo dados mediante instrumento estruturado de fichamento, contendo informações sobre: título e revista, área de atuação dos autores, ano de publicação, local de realização do estudo, descritores, objetivo, método, sujeitos do estudo, principais resultados e recomendações/implicações. A partir do fichamento, os dados foram analisados de forma a descrever sucintamente o perfil das publicações, e categorizar qualitativamente os textos, dividindo-os em categorias temáticas que são descritas em função dos objetivos dos estudos, principais resultados e recomendações/implicações.

RESULTADOS

A maioria dos trabalhos era internacional (n=10), tendo apenas dois trabalhos produzidos no Brasil. Os trabalhos nacionais foram realizados na região Sudeste do país, enquanto os trabalhos internacionais distribuíram-se pela América do Norte (n=2), Ásia

(n=4), Europa (n=2) e dois trabalhos foram realizados na Turquia, país situado entre o continente europeu e o asiático. A abordagem quantitativa é predominante (83,3%, n=10), mas foram encontrados dois estudos qualitativos. A análise qualitativa dos conteúdos dos trabalhos permitiu a identificação de três categorias: 1) vivências e perspectivas espirituais sobre o processo de doação e transplante de órgãos; 2) influência da religião e espiritualidade na tomada de decisão diante do processo de doação e transplante; 3) religião/espiritualidade influenciando o paciente/cuidador na doença e no transplante.

Vivências e perspectivas espirituais sobre o processo de doação e transplante de órgãos

Os trabalhos elencados nessa categoria apresentam experiências de pacientes que vivenciaram a espiritualidade no processo de transplante de órgãos e a visão de estudantes e líderes religiosos sobre perspectivas espirituais do processo de doação e transplante de órgãos.

Escrito por um capelão de um Centro Médico de Chicago, um estudo internacional apresenta uma narrativa detalhada que descreve a jornada psicológica, emocional e espiritual de um paciente em processo de transplante de fígado.¹³ A narrativa explorou desde a espera até a realização do transplante, revelando que nessa jornada, o paciente passou por estágios de crises, euforia e convenção, estabelecendo-se por último num estágio de senso de missão. O paciente desse estudo também relatou após o transplante a mudança de prioridades em sua vida, como considerar a família sempre em primeiro lugar, a transformação de sentimentos de mágoa em perdão, a aquisição da visão de um mundo melhor e a transformação de sua fé, pois se antes via-se abandonado por Deus, após o transplante passou a enxergá-lo mais em sua vida e em suas falas. Através do senso de missão adquirido, o paciente passou a promover uma vez por semana um grupo de suporte para pacientes e famílias que enfrentam o processo de transplante.

Estudo similar foi realizado na cidade de Gonbad Kavous, no Irã, que teve por objetivo investigar a relação entre a observação de crenças religiosas e o sofrimento observado em pacientes que fazem hemodiálise.¹⁴ Esse estudo contou com a participação de 130 pacientes de dois diferentes hospitais da cidade de Gonbad Kavous. Cada paciente recebeu dois questionários, um sobre as crenças religiosas, que foi desenvolvido baseado nas crenças islâmicas do Irã, e outro sobre o sofrimento durante a hemodiálise. Os resultados obtidos demonstraram que crer em uma prática religiosa reduz o sofrimento em pacientes que realizam hemodiálise. O trabalho discute ainda sobre o importante papel das crenças religiosas à adaptação da situação de doente e sua função como redutoras de dor e sofrimento.

Uma pesquisa realizada na Turquia mensurou o conhecimento de estudantes de enfermagem e de teologia sobre a doação de órgãos.¹⁵ O estudo selecionou essa amostra por acreditar que futuramente, ambas profissões irão desempenhar importante papel na conscientização da população sobre a importância da doação de órgãos. A pesquisa foi realizada na Universidade Firat, nas faculdades de Enfermagem e Teologia, e os estudantes receberam um questionário contendo questões sobre as atitudes diante da doação de órgãos, como “Você acha que a doação de órgãos é importante para a sociedade?”, e “Você doaria um órgão para um familiar em caso de necessidade?”. A última parte do questionário foi composta por uma escala de conhecimento sobre doação de órgãos e tecidos e transplantes. A pesquisa contou com 578 estudantes, sendo que 49.3% da amostra foi composta por estudantes de enfermagem e 50.7% por estudantes

de teologia. Sobre as atitudes diante da doação de órgãos, 78,5% dos estudantes achavam que a doação é algo necessário para a humanidade e 95% afirmaram que doariam um órgão para um familiar em caso de necessidade. Quanto ao desejo de ser um doador de órgão, as questões religiosas são mais importantes para os estudantes de teologia do que para os de enfermagem. Quanto à escala, o score dos estudantes de enfermagem foi maior que os dos estudantes de teologia.

Também na Turquia, um grupo de investigadores analisou a opinião de 40 oficiais religiosos da Estação Mufti, no distrito de Zeytinburnu, Istambul, sobre doação e transplante de órgãos.¹⁶ Os participantes foram submetidos a um questionário composto por questões do ponto de vista individual, e também da perspectiva islâmica a respeito da doação e transplante de órgãos.

Os resultados evidenciaram que pouco mais da metade da amostra (52,5%) considerava seu conhecimento a respeito da doação e transplante de órgãos parcialmente adequado; a maior parte dos participantes relatou ter tido contato prévio com informações sobre o tema, inclusive 45% deles afirmaram ter adquirido informações através do Directorate of Religious Affairs, que é um diretório responsável por administrar as mesquitas e oficiais religiosos, e que organiza treinamentos através de convenções mensais; 92,5% dos participantes declararam que a religião islâmica é favorável à doação de órgãos; 55% dos pesquisados afirmaram que existe diferença entre as visões adotadas na Turquia e em outros países muçulmanos a respeito da doação de órgãos, e 55% consideraram inadequado o conhecimento dos oficiais religiosos da Turquia sobre transplante e doação de órgãos.

A influência da religião e espiritualidade na tomada de decisão diante do processo doação e transplante

Os trabalhos aqui apresentados descrevem como e quanto a religião e espiritualidade influenciam na tomada de decisão diante do processo de doação e transplante de órgãos.

Um estudo qualitativo, realizado com 30 pacientes doadores voluntários (que não conheciam o futuro receptor) de rim, foi o primeiro a descrever como a religião e espiritualidade influenciam na experiência do processo de doação vivenciado por doadores não relacionados.¹⁷ Neste estudo, três temas específicos relacionados à religião e espiritualidade e à escolha de doar foram identificados: motivação para doar, processo durante o transplante e a experiência pós-transplante.

A motivação para doar foi definida como fator influente de persuasão para se tornar um doador. As influências identificadas nessa fase foram: 1) participantes criados em um contexto religioso revelaram que sua exposição à espiritualidade e religiosidade contribuíram para a decisão de doar; 2) alguns dos participantes enxergaram a oportunidade da doação como um presente de Deus, ou como um sinal de terem sido escolhidos por Deus para ajudar o receptor; 3) os participantes entenderam sua doação como um meio de obter mérito ou então receberem ajuda para alcançar a vida após a morte, especialmente dois pacientes budistas.

Durante o processo de doação, a religião e espiritualidade foram consideradas fontes de suporte durante a jornada da doação. Os pacientes relataram ter sido através das crenças religiosas e do compromisso com atividades espirituais que superaram as preocupações associadas à doação e tranquilizaram-se sobre a escolha de doar.

A experiência pós-doação foi dividida em dois subtemas:

- 1) relação com o receptor: alguns participantes recorreram ao suporte da fé para conseguir interagir com os receptores do rim doado, pois não sabiam para quem o rim seria transplantado, até a doação terminar;
- 2) perspectivas da doação: os participantes sentiram-se gratos por terem oportunidade de completar a doação com sucesso e por ajudarem o receptor de seu rim.

Uma pesquisa semelhante teve por objetivo explorar a contribuição da etnia, espiritualidade, nível de religiosidade e conhecimento das atividades do Centro Nacional de Transplantes de Israel - Israel National Transplant Center (INTC) - para construção das atitudes em relação à doação de órgãos entre judeus e árabes muçulmanos em Israel.¹⁸ Os resultados demonstraram que os judeus tiveram mais atitudes positivas em relação à doação de órgãos quando comparado aos árabes muçulmanos. Árabes muçulmanos apresentaram maior score de espiritualidade que os judeus.

Um notável estudo multicêntrico envolvendo a Áustria, República do Chipre, Alemanha e Suécia, países que eram participantes do projeto *Challenge of Biomedicine* (CoB), visou discutir e determinar de qual maneira as percepções e convicções religiosas são usadas no momento da tomada de decisão frente à doação de órgãos, pesquisando-se em dois grupos diferentes.¹⁹ O primeiro grupo foi composto por doadores e receptores de órgãos, assim como familiares próximos, e o segundo por pessoas que não eram doadoras ou receptoras, mas que estavam engajadas nos assuntos de transplante de órgãos. Pelos dados coletados, ficou claro que os

argumentos religiosos apresentados foram utilizados tanto a favor quanto contra a doação e transplante de órgãos. Não houve consenso ou homogeneidade entre as conclusões das pessoas que tinham fé. A definição médica de morte cerebral foi o start de muitas conversas, e ainda foi um ponto muito contestado em diferentes religiões em questões como: do que uma pessoa é feita (corpo e alma) e onde a vida acaba.

Já um estudo realizado na Alemanha, publicado em 2019, objetivou analisar em que extensão as denominações religiosas e atitudes individuais influenciam, de fato, decisões que dizem respeito ao fim da vida, e quais as visões de certas religiões em relação à morte encefálica, ao transplante de órgãos e à autópsia.²⁰

A amostra da pesquisa foi selecionada considerando pessoas que implementassem questões religiosas em suas vidas pessoais, os alvos sendo, portanto, estudantes de teologia e pessoas de comunidades religiosas, como igrejas, mesquitas e templos da cidade de Hesse, Alemanha, e algumas cidades vizinhas. Dos questionários distribuídos, 1306 foram respondidos, demonstrando os seguintes resultados notáveis: os participantes pertenciam, em sua maioria, às seguintes religiões: Judaísmo, Cristianismo (católicos, protestantes e ortodoxos), Islâmica (Xiitas e Sunitas), Hinduísmo e Budismo. Outra parcela dos participantes declarou não fazer parte de nenhuma religião.

Ainda no mesmo estudo, quando o assunto era morte encefálica, os participantes que eram judeus, acompanhados da maioria dos participantes protestantes e que denominaram não ter religião, determinaram que essa é considerada uma morte definitiva, enquanto em sua maioria, os participantes budistas, hinduístas e muçulmanos consideraram que essa não é uma morte definitiva. Sobre o transplante de órgãos: a doação de órgãos voluntária entre pacientes vivos foi apoiada por grande parte de todos os grupos religiosos; quando se trata da doação de órgãos de pessoa falecida, o transplante foi apoiado por católicos, protestantes, judeus e pessoas que não pertencem a qualquer uma dessas religiões.

O apoio à doação de órgãos foi maior quando questionado sobre doador vivo do que de doador já falecido, tendo a grande maioria dos participantes budistas, hinduístas e muçulmanos rejeitado a doação de órgãos após a morte encefálica. Sobre a autópsia: muitos participantes de todos os grupos religiosos assumiram que a autópsia interfere na paz e descanso pós-morte; apenas os não religiosos não pensavam dessa maneira. Como possíveis motivos para negar uma autópsia, encontraram-se: mutilação do corpo e postergação do velório.

Religião/espiritualidade influenciando o paciente/cuidador na doença e no transplante

A associação da religião e espiritualidade com qualidade de vida, bem-estar físico e espiritual de pacientes e cuidadores no contexto do transplante de órgãos também tem sido discutida na literatura.

Um estudo nacional propôs avaliar a qualidade de vida, religiosidade e sintomas da ansiedade e depressão nos candidatos a transplante de fígado.²¹ A pesquisa foi realizada com 50 pacientes submetidos à avaliação de aspectos clínicos, psicológicos, farmacêuticos, fisioterápicos e de enfermagem por meio de instrumentos preestabelecidos, que tinham por objetivo, dentre outras coisas, mensurar o envolvimento religioso relacionado a desfechos de saúde e avaliar a qualidade de vida dos pacientes. Os resultados obtidos indicaram que quanto maior a religiosidade não organizacional, melhor a função emocional e menor a preocupação dos pacientes com questões relacionadas ao transplante.

Já no Irã, um trabalho foi realizado tendo por objetivo determinar a efetividade da terapia espiritual no bem-estar espiritual, na autoestima e autoeficácia em pacientes em hemodiálise.²² A pesquisa foi realizada com 24 pacientes em hemodiálise, que foram divididos em dois grupos de caso e controle. Os participantes foram submetidos a instrumentos que avaliam o bem-estar espiritual, a autoestima e a autoeficácia e aqueles pertencentes ao grupo de experimento foram submetidos a consultas de terapia espiritual de 60 minutos cada, duas vezes por semana, durante seis semanas. O estudo obteve que após as seis semanas, as determinantes autoeficácia e autoestima apresentaram-se aumentadas no grupo experimental e permaneceu a mesma no grupo controle. A variável bem-estar espiritual aumentou após a intervenção no grupo experimental, e também levemente no grupo controle, mas os pesquisadores atribuíram essa relação com o pretexto da pesquisa.

Um terceiro trabalho analisado teve por objetivo avaliar a influência da espiritualidade na função renal de pacientes transplantados renais.²³ O estudo, que foi realizado no interior do estado de São Paulo, contou com a participação de 81 pacientes divididos em dois grupos: o grupo espiritualizado (n= 52) e o menos espiritualizado (n = 29). Buscou-se avaliar e comparar a evolução da função renal ao longo de 12 meses em ambos os grupos, através de coletas de dados realizadas aos três, seis, nove e doze meses após o início do estudo, mediante o uso de seis questionários validados. Entre os resultados obtidos, destacam-se os seguintes achados: em relação aos grupos, o espiritualizado apresentou clearance de creatinina significativamente maior a partir do nono

mês (p=0,009); ao fim de 12 meses, a percentagem de pacientes com clearance de creatinina superior a 60ml/min foi de 61,5% no grupo espiritualizado e de 34,5% no grupo menos espiritualizado (p=0,02); a análise multivariada de fatores de risco associados a apresentar clearance de creatinina inferior a 60ml/min ao fim de 12 meses mostrou que pertencer ao grupo menos espiritualizado associou-se a um risco 4,7 vezes [1,4 - 16,8] maior para piora da função renal (p=0,01). Quanto aos desfechos secundários, a perda do enxerto foi zero no grupo espiritualizado e 6,9% no grupo menos espiritualizado (p=0,12).

O último trabalho atribuído a essa categoria possui um público alvo distinto dos estudos apresentados anteriormente, pois analisou a relação do bem-estar espiritual com a sobrecarga de cuidadores de pacientes em hemodiálise.²⁴ A pesquisa realizada no Irã contou com a participação de 382 cuidadores de pacientes em hemodiálise, que foram submetidos a três questionários, sendo um composto por questões sociodemográficas, um sobre bem-estar espiritual e um sobre registro de carga do cuidador. Dentre os resultados obtidos, ressalta-se o achado de que o bem-estar espiritual desempenha importante papel em reduzir a sobrecarga dos cuidadores de pacientes que fazem hemodiálise.

DISCUSSÃO

A religião e a espiritualidade são constructos que recebem cada vez mais ênfase na assistência à saúde, na medida em que são comumente percebidos como forma de atribuir sentido à vida, de ter esperança e estar em paz em meio a acontecimentos graves, como no processo de adoecimento.²⁵ Atualmente, evidenciam-se associações entre maior religiosidade ou espiritualidade dos pacientes e maior bem-estar geral em casos de doenças mentais;²⁶ menor prevalência de depressão,²⁷ abuso de drogas ²⁸ e suicídio;²⁹ melhor qualidade de vida;³⁰⁻³² modo mais adequado de lidar com a doença (coping);³³ menor mortalidade;³⁴⁻³⁵ menos tempo de internação ³⁶ e, até mesmo melhor função imunológica.³⁷

É notável o corpo consistente de trabalhos científicos já desenvolvidos nessa área, mas percebe-se um tímido envolvimento do Brasil, merecendo nossa atenção imediata. Uma vez que temos atingido números significativos de doações e transplantes de órgãos sólidos no país, é imprescindível que o avanço tecnológico seja acompanhado de discussões acerca do papel que a religião e espiritualidade exercem em experiências como essa.

Nos estudos analisados nesta pesquisa, religião e espiritualidade demonstraram desempenhar importante papel na adaptação à situação do doente e como redutoras de dor e sofrimento, além de estarem presentes durante a jornada do transplante. Estudos nacionais que investigaram o uso da religião e espiritualidade em pacientes oncológicos demonstraram resultados semelhantes, com ambas assumindo importante papel no enfrentamento do tratamento quimioterápico, auxiliando na compreensão da qualidade de vida e a lidar com os cuidados paliativos, e também como estratégia para diminuição da ansiedade.³⁸⁻⁴⁰ Outros estudos nacionais, que pesquisaram a religião e espiritualidade em pacientes dialíticos demonstraram que o nível de religião e espiritualidade está correlacionado com o nível de felicidade, além de correlacionar-se positivamente com crenças de esperança e otimismo.⁴¹⁻⁴²

Esses estudos, juntamente com os estudos analisados nesta pesquisa, levam a concluir que religião e espiritualidade estão presentes em situações adversas de saúde, mas embora existentes, ainda são poucos trabalhos nacionais que abordam a espiritualidade e religiosidade nesse contexto.

Os estudos analisados por este trabalho também abordaram diferentes contextos de ensino, tanto no âmbito teológico como da saúde,¹⁵ além de investigações envolvendo líderes religiosos.¹⁶ Tanto os alunos de enfermagem, quanto os de teologia foram escolhidos, por se acreditar que desempenharão importante papel futuramente na conscientização da população a respeito da doação e transplante de órgãos, e a escolha por oficiais religiosos justificou-se por motivo semelhante, visto que a visão negativa ou positiva dos religiosos sobre doação de órgãos influencia o público de sua religião. Na literatura nacional foi possível encontrar artigos explorando o conhecimento dos estudantes da área da saúde a respeito da doação e transplante de órgãos,⁴³⁻⁴⁶ com justificativas semelhantes às do estudo analisado nesta pesquisa, mas não foram encontrados artigos que investigassem o conhecimento dos alunos de teologia.

A religiosidade e espiritualidade, consideradas componentes da vida do homem, possuem grande poder de influência tanto nos diferentes contextos da vida como nas interações sociais, culturais e na dimensão psicológica, as quais são demonstradas pelos valores, crenças, comportamentos e emoções.⁴⁷ A religiosidade costuma oferecer diretrizes para o comportamento do homem, motivando ou induzindo-o a tomar decisões e posicionamentos de acordo com suas crenças e valores religiosos, desde as escolhas básicas do dia a dia até as

escolhas mais complexas. Muitos estudos demonstram essa influência, como aqueles que apresentam a religião e espiritualidade motivando pacientes a lutarem contra a dependência de substâncias psicoativas,⁴⁸ contra a ansiedade,⁴⁹ e outros que demonstram a influência da religiosidade sobre a escolha das vestes femininas,⁵⁰ sobre o aborto ou sobre a eutanásia.⁵¹

Os dados encontrados nesta revisão reiteram a influência da religião e espiritualidade na tomada de decisão diante do processo de doação e transplante de órgãos, revelando que a religião influenciou tanto na doação, quanto na não doação de órgãos e quais as crenças que levaram a tal decisão. Evidencia-se a importância de saber quais as crenças que levam a optar pela não doação de órgãos, uma vez que um estudo nacional já demonstrou que a religiosidade corresponde a 19% das causas de recusa familiar à doação de órgãos e tecidos.⁵²

Quanto aos trabalhos que apresentaram a religião/espiritualidade como influência no paciente/cuidador na doença e no transplante, eles evidenciaram a associação entre religião e espiritualidade com qualidade de vida, bem-estar físico e espiritual de pacientes e cuidadores no contexto do transplante de órgãos.

O período prolongado na fila de espera exerce impactos significativos na vida do paciente quanto ao seu bem-estar, probabilidade cura, natureza e extensão das sequelas, bem como na vida dos familiares envolvidos, e também na sociedade. Os pacientes que estão à espera de um transplante enfrentam sentimentos como tristeza pela doença, sofrimento, revolta, sentimentos de fragilidade e ansiedade; sentimentos negativos relacionados às múltiplas mudanças ocorridas na vida, tais como: inutilidade, impotência, desconforto, perda, desilusão, vergonha, insatisfação e labilidade emocional,⁶ sentimentos esses que impactam negativamente na qualidade de vida do paciente.

Estudos nacionais afirmam que a qualidade e vida dos pacientes em hemodiálise apresenta-se baixa nos domínios físico e psicológico,⁵³⁻⁵⁴ mas também revelam que a religiosidade é uma fonte de conforto e esperança para os pacientes com Insuficiência Renal Crônica, promovendo bem-estar geral e que se correlaciona positivamente com uma satisfação com a qualidade de vida.

CONCLUSÃO

A presente revisão possibilitou sintetizar o conhecimento disponível sobre religião e espiritualidade no contexto dos transplantes, resultando em três categorias:

1) vivências e perspectivas espirituais sobre o processo de doação e transplante de órgãos; 2) influência da religião e espiritualidade na tomada de decisão diante do processo de doação e transplante; 3) religião/espiritualidade influenciando o paciente/cuidador na doença e no transplante.

A pesquisa também possibilitou notar que embora a religião e espiritualidade desempenhem papéis muito importantes na vida do paciente no contexto do transplante, o tema ainda é pouco abordado e pouco trabalhado principalmente no âmbito nacional, o que reforça a importância de se produzir mais

pesquisas com esse enfoque, visto que a religião e a espiritualidade têm potencial de influenciar e interferir na qualidade de vida desses pacientes.

Esperamos, portanto, que a partir do levantamento desses conhecimentos já existentes, novos caminhos de pesquisa possam ser traçados, bem como novas recomendações para a prática clínica, posto que a investigação realizada nesta revisão demonstrou a religião e a espiritualidade como fortes fatores que influenciam a vivência, a qualidade de vida e a tomada de decisão de pacientes que estão no processo de doação e transplante de órgãos.

ABSTRACT

Purpose: To investigate scientific production regarding religion and spirituality in the context of solid organ transplantation. **Methods:** Integrative literature review was performed on the MEDLINE, LILACS and PUBMED databases, in the Scielo library and in the Journal of Religion and Health, by primary articles published in Portuguese, English or Spanish. Data were collected by using a file instrument and qualitatively analyzed. **Results:** 12 articles were selected and described in three categories: Experiences and spiritual perspectives on the organ donation and transplantation process; influence of the religion and spirituality in making a decision regarding the donation and transplantation process; religion / spirituality influencing the patient / caregiver in the disease and in the transplant. **Conclusion:** The available literature has indicated that religion and spirituality are factors influencing patients in multiple ways in this context and requiring further investigation.

Keywords: Transplantation; Tissue Donors; Religion, Spirituality.

REFERÊNCIAS

1. Mendes KDS, Roza BA, Barbosa SFF, Schirmer J, Galvão CM. Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. *Texto contexto - enferm.* 2012;21(4):945-53. doi: 10.1590/S0104-07072012000400027.
2. Campos HH. Aumento do número de transplantes e da doação de órgãos e tecidos: processo de construção coletiva [Internet]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2001. [citado em: 2019 out 19]. Disponível em: http://www.abto.org.br/profissionais/ biblioteca/textos_transplante1.htm
3. Lima AAF. Doação de órgãos para transplante: conflitos éticos na percepção do profissional. São Paulo: O Mundo da Saúde [Internet]; 2012 [acesso em: 2019 out 19];36(1):27-33. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/mundo_saude/doacao_organos_transplante_conflitos_eticos.pdf
4. Marinho A. A situação dos transplantes de órgãos no Brasil. Instituto de Pesquisa econômica Aplicada. Brasília; 2009 [acesso em: 2020 jun 22]. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/1564/1/TD_1389.pdf
5. Melo GB, Aguiar AKB, Melo GB, Silva VMS, Albuquerque MCS, Brêda MZ. Os sentimentos das pessoas que aguardam por um órgão ou tecido na fila única de Transplante [Internet]. *J Bras Transpl.* 2012 [acesso em 2019 out 19];15(3):1661-69. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/274509288_Os_sentimentos_das_pessoas_que_aguardam_por_um_organou_tecido_na_fila_unica_de_Transplante
6. Park CL, Masters KS, Salsman JM, Wachholtz A, Clements AD, Salmoirago-Blotcher A, et al. Advancing our understanding of religion and spirituality in the context of behavioral medicine. *J Behav Med* [Internet]. 2017 [cited: 2019 Oct 24];40(1):39-51. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10865-016-9755-5>
7. Richardson P. Spirituality, religion and palliative care. *Ann Palliat Med.* [Internet] 2014 [cited: 2019 Oct 24];3(3):150-9. Available from: <http://apm.amegroups.com/article/view/4175/5049>

8. Balboni TA, Vanderwerker LC, Block SD, Paulk ME, Lathan CS, Pettet JR, et al. Religiousness and spiritual support among advanced cancer patients and associations with end-of-life treatment preferences and quality of life. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):555-60. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9046.
9. Travado L, Grassi L, Gil F, Martins C, Ventura C, Birradas J; Southern European Psycho-Oncology Study Group. Do spirituality and faith make a difference? Report from the Southern European Psycho-Oncology Study Group. *Palliative Supportive Care*. 2010;8(4):405–13. doi: 10.1017/S147895151000026X
10. Silva CF, Borges FR, Avelino CCV, Miarelli AVTC, Vieira GIA, Goyatá SLT. Spirituality and religiosity in patients with systemic arterial hypertension. *Rev Bioét*. 2016;24(2):332-43. doi: 10.1590/1983-80422016242134
11. Nunes MGS, Leal MCC, Marques APO, Mendonça SS. Long-lived elderly: assessment of quality of life in the field of spirituality, religiousness and personal beliefs. *Saúde debate* [Internet]. 2017;41(115):1102-15. doi: 10.1590/0103-1104201711509.
12. Santos NC, Abdala GA. Religiosity and health-related quality of life of elderly in a city in Bahia, Brazil. *Rev bras geriatr gerontol*. 2014;17(4):795-805. doi: 10.1590/1809-9823.2014.13166.
13. Shuford RW. The spiritual journey of an organ transplant patient. *J Pastoral Care Counsel*. 2003;57(2):191–6. doi: https://doi.org/10.1177/154230500305700209
14. Okhli A, Hojjati H, Sadeghloo A, Molaei A, Shahrabady S. The relationship between observing religious beliefs and suffering in hemodialysis patients. *J Relig Health*. 2019. doi: https://doi.org/10.1007/s10943-019-00887-7
15. Soyler P, Ulaş Kadioğlu B. Theology and nursing students' knowledge of organ donation and transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50(10):2961-2965. doi:10.1016/j.transproceed.2018.09.011
16. Tarhan M, Dalar L, Yildirimoglu H, Sayar A, Altin S. The view of religious officials on organ donation and transplantation in the Zeytinburnu District of Istanbul. *J Relig Health*. 2015;54(6):1975-85. doi: 10.1007/s10943-014-9851-1
17. Maghen A, Vargas GB, Connor SE, Nassiri S, Hicks EM, Kwan L, et al. Spirituality and religiosity of non-directed (altruistic) living kidney donors. *J Clin Nurs*. 2018;27(7-8):1662-72. doi:10.1111/jocn.14223
18. Melnikov S, Ashkenazi T, Amara M, Peles Bortz A. Transcendental spirituality and acquaintance with the activities of the domestic national transplant center as factors shaping attitudes toward organ donation. *Prog Transplant*. 2017;27(2):139-45. doi:10.1177/1526924817699967
19. Röcklinsberg H. The complex use of religion in decisions on organ transplantation. *J Relig Health*. 2009;48(1):62-78. doi: 1007/s10943-008-9209-7
20. Alhawari Y, Verhoff MA, Ackermann H, Parzeller M. Religious denomination influencing attitudes towards brain death, organ transplantation and autopsy-a survey among people of different religions. *Int J Legal Med*. 2020;134(3):1203-1212. doi:10.1007/s00414-019-02130-0
21. Paglione HB, Oliveira PC, Mucci S, Roza BA, Schirmer J. Qualidade de vida, religiosidade e sintomas ansiosos e depressivos em candidatos a transplante hepático. *Rev esc enferm USP*. 2019;53:e03459. doi:10.1590/s1980-220x2018010203459.
22. Darvishi A, Otaghi M, Mami S. The Effectiveness of spiritual therapy on spiritual well-being, self-esteem and self-efficacy in patients on hemodialysis. *J Relig Health*. 2020;59(1):277-88. doi:10.1007/s10943-018-00750-1
23. Bravin AM, TretteneAS, Cavalcante RS, Banin VB, Paula NAMR, Saranholi TL, et al. Influência da espiritualidade sobre a função renal em pacientes transplantados renais. *Acta paul enferm*. 2017;30(5):50411. doi: 10.1590/1982-0194201700073.
24. Rafati F, Mashayekhi F, Dastyar N. Caregiver burden and spiritual well-being in caregivers of hemodialysis patients. *J Relig Health*. 2019;10.1007/s10943-019-00939-y. doi:10.1007/s10943-019-00939-y
25. Davison SN, Jhangri GS. Existential and supportive care needs among patients with chronic kidney disease. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(6):838-43. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.03.015
26. Kirby SE, Coleman PG, Daley D. Spirituality and well-being in frail and non frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2004;59(3):P123-9. doi: 10.1093/geronb/59.3.p123
27. Smith TB, McCullough ME, Poll J. Religiousness and depression: evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychol Bull*. 2003;129(4):614-36. doi: 10.1037/0033-2909.129.4.614.
28. Kendler KS, Liu XQ, Gardner CO, McCullough ME, Larson D, Prescott CA. Dimensions of religiosity and their relationship to lifetime psychiatric and substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):496-503. doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.496.
29. Almeida AM, Lotufo Neto F. Religião e comportamento suicida. In: Meleiro AM, Teng CT, Wang YP, organizadores. *Suicídio: estudos fundamentais*. São Paulo: Segmento Farma; 2004;53-60.
30. Floriano PJ, Dalgalarondo P. Saúde mental, qualidade de vida e religião em idosos de um Programa de Saúde da Família. *J Bras Psiquiatr*. 2007 [acesso em: 2020 Jun 22];56(3):62-170. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0047-20852007000300002&script=sci_abstract&tlng=pt
31. Peterman AH, Fitchett G, Brady MJ, Hernandez L, Cella D. Measuring spiritual well-being in people with cancer: the functional assessment of chronic illness therapy-spiritual well-being Scale (FACIT-Sp). *Ann Behav Med*. 2002;24(1):49-58. doi: 10.1207/S15324796ABM2401_06
32. Panzini RG, Rocha NS, Bandeira DR, Fleck MPA. Qualidade de vida e espiritualidade. *Rev Psiq Clín*. 2007;34(Supl1):105-15. doi: 10.1590/S0101-60832007000700014
33. Narayanasamy A. Spiritual coping mechanisms in chronic illness: a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2004;13(1):116-7. doi: 10.1046/j.1365-2702.2003.00834.x
34. Seeman TE, Kaplan GA, Knudsen L, Cohen R, Guralnik J. Social network ties and mortality among the elderly in the Alameda County Study. *Am J Epidemiol*. 1987;126(4):714-23. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114711

35. Oman D, Reed D. Religion and mortality among the community-dwelling elderly. *Am J Public Health*. 1998;88(10):1469-75. doi: 10.2105/ajph.88.10.1469
36. Koenig HG, Larson DB, Hays JC, Mc Cullough ME, George LK, Branch PS et al. Religion and survival of 1,010 male veterans hospitalized with medical illness. *J Relig Health*. 1998 [cited: 2020 Jun 22];37(1):15-29. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1022904915837>
37. Koenig HG, Cohen HJ, George LK, Hays JC, Larson DB, Blazer DG. Attendance at religious services, interleukin-6, and other biological indicators of immune function in older adults. *Int J Psychiatry Med*. 1997;27(3):233-50. doi: 10.2190/40NF-Q9Y2-0GG7-4WH6
38. Mesquita AC, Chaves Érika CL, Avelino CAV, Nogueira DA, Panzini RG, Carvalho EC. A utilização do enfrentamento religioso/espiritual por pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2013;21(2):539-545. doi: 10.1590/S0104-11692013000200010.
39. Matos TDS, Meneguim S, Ferreira MLS, Miot HA. Quality of life and religious-spiritual coping in palliative cancer care patients. *Rev. Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2017;25:e2910. doi: 10.1590/1518-8345.1857.2910.
40. Carvalho CC, Chaves ECL, Iunes DH, Simão TP, Grasselli CSM, Braga CG. Effectiveness of prayer in reducing anxiety in cancer patients. *Rev esc enferm USP* [Internet]. 2014;48(4):684-90. doi: 10.1590/S0080-623420140000400016.
41. Siqueira J, Fernandes NM, Moreira-Almeida A. Association between religiosity and happiness in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):22-8. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2018-0096.
42. Gomes ICC, Manzini CSS, Ottaviani AC, Moraes BIP, Lanzotti RB, Orlandi FS. Attitudes facing pain and the spirituality of chronic renal patients in hemodialysis. *BrJP* [Internet]. 2018;1(4): 320-4. doi: 10.5935/2595-0118.20180061.
43. Galvao FHF, Caires RA, Azevedo-Neto RS, Mory EK, Figueira ERR, Otsuzi TS, et al . Conhecimento e opinião de estudantes de medicina sobre doação e transplante de órgãos. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5): 401-6. doi: 10.1590/S0104-42302007000500015.
44. Reis FP, Gomes BHP, Pimenta LL, Etzel A. Brain death and tissue and organ transplantation: the understanding of medical students. *Rev bras ter intensiva*. 2013;25(4):279-83. doi: 10.5935/0103-507X.20130048.
45. 3046. Freire ILS, Dantas BAS, Gomes ATL, Silva MF, Mendonça AEO, Torres GV. Aspectos éticos e legais da doação de órgãos: visão dos estudantes de enfermagem. *R Enferm Cent O Min*. 2015;5(2):1594-603. doi: 10.19175
47. Henning-Geronasso MC, Moré CLO. The influence of religiousness/spirituality in the psychotherapeutic context. *Psicol cienc prof*. 2015;35(3),711-25. doi: 10.1590/1982-3703000942014.
48. Zerbetto SR, Gonçalves AMS, Santile N, Galera SAF, Acorinte AC, Giovannetti G. Religiosity and spirituality: mechanisms of positive influence on the life and treatment of alcoholics. *Esc Anna Nery*. 2017; 21(1): e20170005. doi: 10.5935/1414-8145.20170005
49. Ribeiro LCJM, Balestra AG, Nicoletti EA, Donadon MF. A espiritualidade na flexibilização de pensamentos e crenças de uma paciente ansiosa. *Rev Bras ter cogn*. 2019;15(2), 126-131. doi: 10.5935/1808-5687.20190018
50. Rigoni ACC, Prodócimo E. Corpo e religião: marcas da educação evangélica no corpo feminino. *Rev Bras Ciênc Esporte*. 2013;35(1):227-43. doi: 10.1590/S0101-32892013000100017.
51. Gomes EC, Menezes RA. Aborto e eutanásia: dilemas contemporâneos sobre os limites da vida. *Physis* [Internet]. 2008;18(1):77-103. doi:10.1590/S0103-73312008000100006.
52. Pessoa JLE, Schirmer J, Roza BA. Evaluation of the causes for family refusal to donate organs and tissue. *Acta paul enferm*. 2013;26(4):323-30. doi: 10.1590/S0103-21002013000400005
53. Takemoto AY, Okubo P, Bedendo J, Carreira L. Avaliação da qualidade de vida em idosos submetidos ao tratamento hemodialítico. *Rev Gaúcha Enferm*. (Online) . 2011;32(2): 256-62. doi: 10.1590/S1983-14472011000200007.
54. Jesus NM, Souza GF, Mendes-Rodrigues C, Almeida NOP, Rodrigues DDM, Cunha CM. Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis. *J Bras Nefrol*. 2019;41(3):364-74. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0152.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, PIBIC/ CNPQ.

ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS NO TRANSPLANTE PEDIÁTRICO DE ÓRGÃOS SÓLIDOS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Educational strategies in pediatric solid organ transplantation: an integrative literature review

Paloma Peroni Contiero¹, Cristina Maria Galvão², Karina Dal Sasso Mendes²

RESUMO

Objetivo: Analisar evidências disponíveis na literatura sobre estratégias utilizadas para o ensino de candidatos e receptores pediátricos de transplante de órgãos sólidos. **Método:** Revisão integrativa da literatura com seleção de artigos nas bases de dados PubMed, EMBASE, CINAHL e LILACS. **Resultado:** Identificou-se o uso de plataformas online e eletrônicas, gadgets que auxiliam na adesão ao tratamento pós-transplante, acampamentos familiares, materiais impressos e vídeos, como as estratégias utilizadas para o ensino no transplante de pacientes pediátricos. **Conclusão:** Há escassez de estudos na literatura nacional e internacional quanto ao ensino de pacientes pediátricos no contexto do transplante, identificando-se a necessidade de novas investigações, tendo em vista a importância do ensino para a continuidade do cuidado e da melhor qualidade de vida do paciente pediátrico.

Descritores: Transplante de Órgãos; Pediatria; Materiais de Ensino; Educação; Revisão

Instituição:

1. Curso de Bacharelado e Licenciatura em Enfermagem da Escola de Enfermagem 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.

Correspondência:

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

Recebido em: 14/01/2021

Aceito em: 27/04/2021

INTRODUÇÃO

Com o sucesso do transplante, novos desafios são enfrentados por crianças e adolescentes receptores de órgãos. O transplante em si é capaz de substituir a doença em fase terminal por um estado de doença crônica manejável e sustentável, podendo gerar profundas consequências clínicas e psicossociais no indivíduo.¹ Assim, lidar com candidatos e receptores de transplante pediátrico e seus familiares configura-se em um desafio para o enfermeiro no transplante.

Segundo dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o número de transplantes pediátricos realizado no Brasil no ano de 2019 foi de 584 crianças, ou seja, 53% dos pacientes pediátricos que estavam

em lista de espera (1.093).² Ao comparar esses dados com anos anteriores, observa-se aumento no número de transplantes pediátricos a cada ano.

Crianças e seus familiares que enfrentam o processo de transplante lidam com múltiplas e únicas demandas. Essas demandas envolvem o nível de desenvolvimento da criança, a dinâmica familiar e o fato de que muitas crianças são muito jovens e têm pouca ou nenhuma participação ou controle sobre seus próprios cuidados. Diferentes problemas de saúde são encontrados, dependendo do tipo de transplante que a criança necessita.³

A falência de órgãos em fase terminal difere de outras doenças da infância com risco de vida, onde o transplante oferece chance de sobrevida e reabilitação em longo prazo. No entanto, crianças com falência de órgãos estão em risco de ter problemas físicos e emocionais semelhantes às crianças com outras doenças crônicas e potencialmente fatais. Antes do transplante, as crianças incorrem em repetidas hospitalizações, que podem envolver separação de membros da família, da escola, dos amigos e do ambiente familiar. Em vez disso, um novo ambiente, o hospital, com número desconcertante de novos profissionais de saúde e a ameaça adicional de procedimentos médicos dolorosos tornam-se necessários. Durante todo o processo de transplante, a criança é influenciada por experiências anteriores com os serviços de saúde. A percepção das experiências das crianças, tanto no pré quanto no pós-transplante poderá ser afetada por seu desenvolvimento cognitivo e etário.³

Segundo a literatura, é possível que crianças receptoras de órgãos possam apresentar distúrbios emocionais, comportamentais e sociais, sendo imaturidade, ansiedade relacionada à perda e separação, inibição, alteração na imagem corporal, retraimento, somatização, regressão, sintomas depressivos, problemas de atenção e de comportamento, baixa autoestima e baixo escore no quociente de inteligência (QI), alguns dos sintomas mais comumente encontrados em crianças transplantadas ou que ainda aguardam na fila de espera.^{4,5} A experiência da doença crônica ocasiona efeitos no desenvolvimento da criança devido ao seu estado físico e emocional afetados.^{4,6}

No transplante infantil é evidente o impacto psicológico não somente na criança, mas também em seus familiares. A condição de saúde do paciente demanda maiores esforços dos demais membros da família ao tentarem ajustar-se ao processo da doença, gerando sentimentos de ansiedade, depressão, culpa e frustração nos pais, enquanto irmãos podem sentir-se excluídos do meio familiar devido à menor atenção recebida para si, demonstrando problemas comportamentais.⁶⁻⁷ Apesar

da possibilidade de efeitos negativos para a família, o manejo e suporte familiar possui grande importância no cuidado da criança/adolescente, assim como em seu prognóstico e enfrentamento do próprio paciente frente à doença.^{4,6-9}

Com os diversos efeitos negativos que podem ser gerados tanto no paciente pediátrico quanto em seus familiares durante o tratamento é primordial a presença de uma equipe de saúde bem preparada para proporcionar apoio às necessidades físicas e emocionais de ambos. Tal apoio envolve cuidados básicos ao paciente, o envolvimento emocional com estabelecimento de vínculo profissional-paciente e ações educativas, capazes de facilitar o processo de transplante.¹⁰⁻¹¹

Dificuldades já encontradas no transplante adulto podem ser exacerbadas na população pediátrica, principalmente no âmbito emocional. A falta de maturidade da criança e do adolescente pode afetar sua compreensão referente ao transplante, dificultar a aceitação do tratamento e impactar na qualidade de vida. O apoio familiar é essencial nesse contexto. A compreensão dos pais sobre o processo de transplante pode se refletir na criança de forma positiva ou negativa, a depender de como a família lida com a situação. Assim, torna-se de suma importância uma equipe de saúde preparada para fornecer informações pertinentes e necessárias tanto à família quanto à criança.

Frente ao exposto, questiona-se como tem sido a abordagem de ensino referente ao transplante para candidatos e receptores de órgãos sólidos pediátricos, como acontece esse ensino, quem fornece esse conhecimento para crianças e como tal ensino pode ajudar na aceitação da criança e da família ao tratamento. Tais indagações motivaram a realização do presente estudo. Portanto, o objetivo deste estudo é analisar as evidências disponíveis na literatura sobre as estratégias utilizadas para o ensino de candidatos e receptores pediátricos de transplante de órgãos sólidos.

MÉTODOS

A revisão integrativa (RI) foi o método adotado para a condução do presente estudo, no qual foram adotados os seguintes passos: elaboração da questão de pesquisa, amostragem ou busca na literatura de estudos primários, extração de dados, avaliação dos estudos incluídos na revisão, análise e síntese dos resultados e apresentação da revisão integrativa.¹²

A questão norteadora para condução da RI foi pautada na estratégia PICO, acrônimo de Paciente ou problema

(candidatos e receptores pediátricos), Intervenção (estratégias de ensino utilizadas), Controle ou comparação (não se aplica neste estudo) e *Outcome* ou Desfecho (processo de transplante de órgãos sólidos), que consistiu em: Quais são as evidências disponíveis na literatura sobre as estratégias utilizadas para o ensino de candidatos e receptores pediátricos submetidos ao transplante de órgãos sólidos?

Para a busca dos estudos primários foi utilizada a internet para acessar as bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine and the National Institutes of Health* (PubMed), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e EMBASE. Para tanto, foram utilizados descritores controlados da *Medical Subject Headings* (MeSH), na *List of Headings* (CINAHL), no Emtree (EMBASE) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), delimitados de acordo com cada base de dados.

Os critérios para inclusão dos estudos selecionados foram: estudos primários que abordavam as estratégias de ensino utilizadas em crianças sobre o processo de transplante; nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos editoriais e cartas respostas.

Para a estratégia de busca nas bases de dados selecionadas foram realizadas combinações entre os descritores, com auxílio dos operadores booleanos (OR e AND) e de acordo com o acrônimo PICO, conforme demonstrado a seguir: ("Waiting Lists" OR "Waiting List" OR "Transplant Recipients" OR "Transplant Recipient" OR "Pediatrics" OR "Child" OR "Children" OR "Child Care" OR "Puericulture" OR "Child Day Care") AND ("Patient Education as Topic" OR "Patient Education" OR "Education of Patients" OR "Teaching" OR "Training Techniques" OR "Training Technique" OR "Training Technics" OR "Training Technic" OR "Pedagogy" OR "Pedagogies" OR "Teaching Methods" OR "Teaching Method" OR "Academic Training" OR "Training Activities" OR "Training Activity" OR "Educational Technics" OR "Educational Technic" OR "Educational Techniques" OR "Educational Technique" OR "Teaching Materials" OR "Teaching Material") AND ("Organ Transplantation" OR "Organ Transplantations" OR "Organ Grafting" OR "Organ Graftings")

Os resultados da combinação entre os descritores nas bases de dados selecionadas foram exportados para o gerenciador de referências bibliográficas EndNote® (versão 2017), no qual foi realizado o gerenciamento das referências para manejo das duplicatas. Após exclusão dos duplicados, os resultados foram exportados para o aplicativo online Rayyan,¹³ utilizado para a seleção de artigos para revisões da literatura, o qual proporciona

seleção semiautomática dos artigos e maior rigor para o método.

Para a primeira seleção dos estudos foi realizada leitura de título e resumo. A seguir, realizou-se a leitura na íntegra dos artigos. Os estudos que responderam à questão norteadora e aos critérios de seleção foram selecionados para compor a amostra da revisão integrativa.

Para extração dos dados foi utilizado roteiro adaptado da literatura¹⁴ e foi construído quadro com a síntese de cada estudo selecionado, contemplando dados de identificação do artigo, instituição sede, tipo de revista, características metodológicas, entre outros.

Para a identificação do delineamento dos estudos primários, foi adotada a nomenclatura utilizada pelos próprios autores das pesquisas. Quando não houve a identificação do tipo de estudo, a análise do delineamento foi fundamentada nos conceitos da literatura especializada.¹⁵

A análise e a síntese dos dados foram realizadas na forma descritiva, possibilitando ao leitor a síntese de cada estudo incluído na revisão integrativa, bem como a identificação de lacunas do conhecimento para o desenvolvimento de futuras investigações nesta temática.

RESULTADOS

O fluxograma PRISMA demonstra o caminho percorrido para a seleção final dos estudos. (Figura 1).

Dos sete artigos selecionados na amostra final, todos foram publicados em inglês, com predominância de autoria de profissionais da Medicina (três), dois estudos de autoria principal de profissionais da Psicologia e apenas um estudo com autoria de profissional da Enfermagem e de Ciências Sociais. Tratando-se do local do estudo, houve predominância de países como Canadá e Estados Unidos da América (EUA), com apenas um estudo sendo realizado na Suíça, o que demonstrou escassez de trabalhos relacionados à temática produzidos no Brasil. A Tabela 1 a seguir, apresenta a caracterização dos estudos incluídos nessa revisão segundo autores, ano, local do estudo, delineamento, autoria e periódico.

Observou-se que a maioria dos estudos incluídos foram realizados em hospitais-escola e publicados em revistas da área médica com enfoque no transplante de órgãos pediátricos. A Tabela 2 apresenta a síntese dos estudos primários segundo objetivo, método, resultados e conclusão.

Figura 1 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos da RI

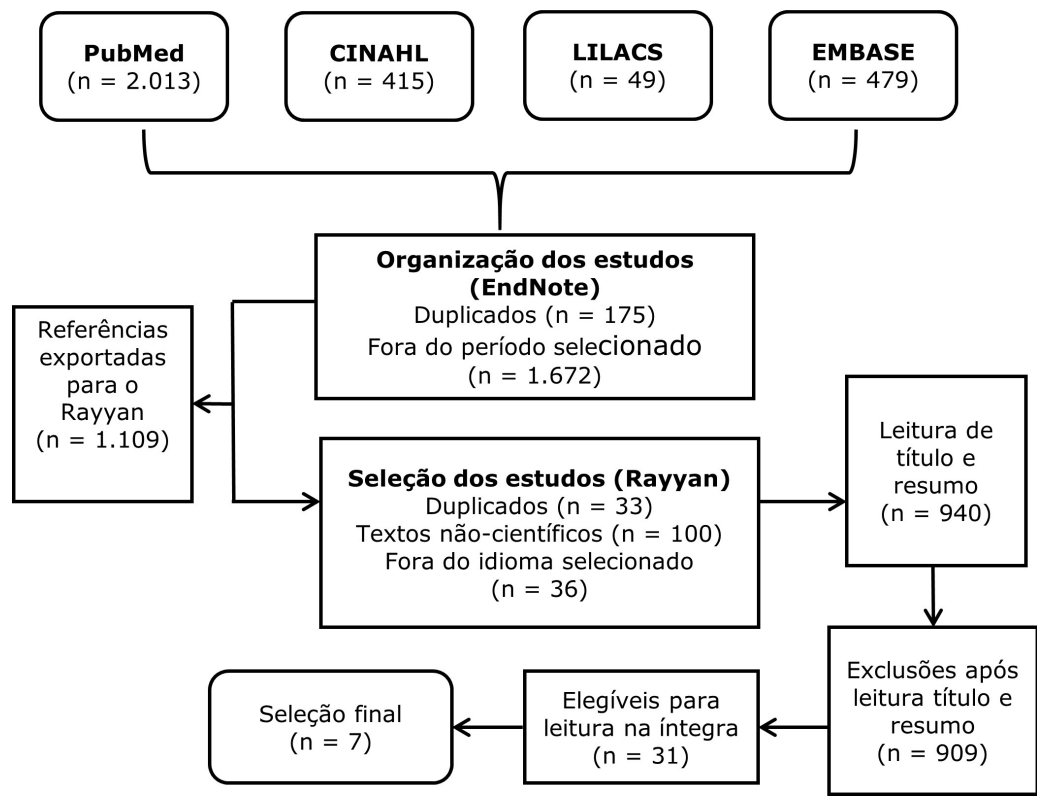


Tabela 1 - Características dos estudos primários segundo autores, ano, local do estudo, delineamento, autoria e periódico.

Autores/Ano	Local do Estudo	Delineamento	Autoria	Área do Periódico
(E1) McLin, V. et al (2013) ²⁴	Genebra, Suíça	Estudo Metodológico	Médica	Tecnologia em Saúde
(E2) Kullgren, KA. et al (2015) ²⁹	St. Louis, EUA	Ensaio Clínico Randomizado	Psicologia	Médico (Transplante de Órgãos Infantil)
(E3) Korus, M. et al (2015) ¹⁸	Toronto, Canadá	Teste de Usabilidade Qualitativa	Enfermagem	Médico (Transplante de Órgãos Infantil)
(E4) Shellmer, DA. et al (2016) ²⁷	Pittsburgh, EUA	Teste de Usabilidade	Psicologia	Médico (Transplante de Órgãos Infantil)
(E5) Nicholas, DB. et al (2016) ³⁰	Edmonton, Canadá	Estudo misto, quase-experimental, pré e pós teste	Serviço Social	Ciências Sociais na Saúde
(E6) Coughlin, CC. et al (2017) ³¹	St. Louis, EUA	Estudo Prospectivo Não-Randomizado	Médica	Médica (Transplante de Órgãos Infantil)
(E7) Foster, BJ. et al (2018) ²⁸	Montreal, Canada	Ensaio Clínico Randomizado	Médica	Multiprofissional (Nefrologia)

Tabela 2 - Síntese dos estudos primários segundo objetivo, método e principais resultados

Estudo	Objetivo	Método	Principais Resultados
E1 ²⁴	Construir plataforma de ensino para o paciente pediátrico e familiares.	A equipe multiprofissional da saúde e da computação foram recrutadas para a construção da plataforma “KidsETransplant”, com informações gerais acerca do transplante de fígado; fórum para discussão entre pacientes e familiares; e aplicativo para acessar o prontuário eletrônico.	A plataforma obteve feedback positivo das crianças. Foram planejadas melhorias com a inclusão de caixas de texto associadas a determinados objetivos na sala virtual das crianças, e a adição de perguntas desafiadoras nos jogos propostos.
E2 ²⁹	Determinar a eficácia do produto comercial “garrafa d’água interativa” na melhora da ingestão de líquidos recomendada no pós-transplante de pacientes pediátricos e avaliar melhora da função renal, comparado ao cuidado padrão.	32 pacientes (7 a 19 anos) foram divididos entre grupos GC* e GI**. O GI recebeu a garrafa d’água interativa e foi instruído quanto ao uso da mesma. Ao receber uma meta diária de ingestão de líquidos, todos os participantes (GI e GC) deveriam manter anotações quanto à quantidade de líquidos ingeridos por dia em um diário.	Quase 90% dos GI atingiu ou excedeu as taxas de ingestão de líquidos diária em comparação a 40% do GC. Os níveis sanguíneos de nitrogênio uréico aumentaram no GC e diminuíram no GI. O nível de sódio diminuiu no GC. Houve aumento nos níveis de creatinina em ambos os grupos. 50% dos participantes se sentiram confortáveis ao usar a garrafa d’água em público e a mesma ajudou na ingestão hídrica.
E3 ¹⁸	Desenvolver, testar e avaliar a usabilidade, eficiência e aceitação dos três primeiros módulos de “Teens Taking Charge: Managing My Transplant Online”, ferramenta online composta por 12 módulos voltada para o ensino sobre o transplante de órgãos sólidos para adolescentes.	Pacientes transplantados entre 12 e 18 anos de idade testaram os módulos “Medicamentos e Vacinas”, “Alimentação após o Transplante” e “A vida após o Transplante de Órgão” do website criado com informações coletadas de estudo qualitativo e revisão da literatura. Após teste, os participantes forneceram sugestões para melhoria no desenvolvimento do website.	A navegação do Website melhorou entre a primeira e a terceira interações. Os erros de navegação diminuíram de 20% para 6% (primeira e segunda interações), e nenhum erro na terceira. O layout foi classificado como intuitivo. As informações foram consideradas de fácil entendimento e relevantes. Os participantes afirmaram que usariam a plataforma, recomendando-a para outros adolescentes transplantados.
E4 ²⁷	Descrever o processo de desenvolvimento e teste do aplicativo “Teen Pocket PATH” (TPP), assim como avaliar a aceitação, usabilidade e satisfação dos participantes, e as características finais do aplicativo.	Sete adolescentes (11 a 18 anos), juntamente com seus cuidadores, testaram o aplicativo TPP. Foram realizadas 3 sessões para coleta de informações quanto ao tratamento medicamentoso, e o desenvolvimento inicial do protótipo. Após o desenvolvimento do aplicativo, foi realizado teste piloto durante 6 semanas.	O aplicativo foi desenvolvido com diversos componentes que ajudaram no cuidado pós-transplante, fornecendo informações de alta hospitalar e promovendo maior suporte para adesão ao tratamento medicamentoso. O aplicativo foi considerado de fácil uso e efetivo ao manter a adesão medicamentosa dos adolescentes.
E5 ³⁰	Explorar o impacto de acampamento familiar como intervenção educativa e de apoio social para receptores de transplante cardíaco pediátricos e seus familiares.	O acampamento foi criado para oferecer apoio e atividades educativas aos pacientes e familiares, por meio de atividades recreativas e educacionais. A avaliação do acampamento foi realizada pela observação, entrevistas, medidas padronizadas antes e após o acampamento e avaliação da satisfação dos participantes.	49 pessoas (incluindo crianças, adolescentes, familiares e profissionais de saúde) realizaram a avaliação. Pacientes alegaram ganho de conhecimento acerca do transplante cardíaco após o acampamento. Familiares aprenderam sobre as experiências do transplante cardíaco pediátrico, riscos do tratamento, diferenças entre as doenças cardíacas e os desafios do enfrentamento a esta nova condição de saúde.
E6 ³¹	Avaliar o conhecimento sobre o câncer de pele, a proteção solar, a autoeficácia e as barreiras quanto à fotoproteção em pacientes pediátricos receptores de órgãos e seus familiares.	Receptores pediátricos (10 a 17 anos) e familiares compuseram GI*. O GC** foi composto por pacientes da clínica de dermatologia, submetidos ao cuidado usual. Realizada avaliação inicial com caracterização, histórico médico e conhecimento sobre o câncer de pele. Realizada intervenção educacional com a utilização de informação oral, vídeos e materiais impressos. O pós-teste sobre o conhecimento foi replicado após 1 semana, 3 e 6 meses.	O conhecimento aumentou significativamente após a intervenção educacional realizada com GI (pacientes e familiares). Os comportamentos relacionados à proteção solar se tornaram mais frequentes após a intervenção. A auto eficácia se mostrou maior no GI do que no GC, porém os familiares não apresentaram diferenças significativas após a intervenção educativa.
E7 ²⁸	Testar a eficácia da intervenção - “TAKE-IT” (Teen Adherence in Kidney transplant, Effectiveness of Intervention Trial) - assim como caracterizar e comparar a adesão ao tratamento medicamentoso entre os grupos (GI e GC).	169 pacientes (11 a 24 anos), divididos entre GC* e GI**, situados em oito centros de transplante renal pediátrico do Canadá e dos EUA participaram da intervenção “TAKE-IT” que possui componentes educacionais, organizacionais e comportamentais para atingir barreiras comuns na adesão ao tratamento medicamentoso. A adesão ao tratamento foi identificada pelo controle da ingestão do medicamento, avaliação do enxerto e eventos adversos.	Observou-se que a adesão medicamentosa do GI melhorou consideravelmente logo após o primeiro período da intervenção e se manteve até o fim. Com relação aos níveis do imunossupressor, não houve diferença entre os grupos, assim como o autorrelato dos participantes. O índice de rejeição foi menor no GI.

*GC = Grupo Controle; **GI = Grupo intervenção

Fonte: Elaborado pelos autores

DISCUSSÃO

A busca na literatura evidenciou que crianças com necessidade de transplante podem apresentar déficit cognitivo durante seu desenvolvimento, por consequência do rápido crescimento neurológico, dos efeitos adversos do tratamento medicamentoso e dos aspectos da própria doença, que diminuem a frequência em atividades escolares. Tais fatores geram dificuldades no desempenho escolar da criança, afetando também a vida social, uma vez que, nessa idade, a ausência na escola e em atividades recreacionais podem acarretar maior risco de isolamento social.^{1,6} Porém, foi demonstrado que, após o transplante, o déficit cognitivo tende a retornar aos níveis mais próximos dos padrões de normalidade esperado para a faixa etária da criança.¹

Muitas crianças que enfrentam o transplante como tratamento apresentam comportamento de baixa tolerância à frustração, teimosia, sentimento de insegurança e desamparo, assim como dificuldade de relacionamento e comportamentos regressivos, ou seja, comportamentos da infância que se perpetuam para a maior idade. Ao atingir a adolescência, manifestam maior necessidade de independência, autonomia, conhecimento e desenvolvimento de atitudes e habilidades que ajudam no auto manejo da doença.⁶⁻⁷ Porém, a relação de dependência entre pais e filhos, em condições de saúde precárias, ocorre em níveis além do esperado e relaciona-se à dependência inerente ao acompanhamento médico e medicamentoso.^{4,6} A literatura apresentou dados que indicam a relação direta entre a forma como a família trata a criança e a doença e a maneira como a criança se desenvolve. Como exemplo, a literatura aponta que crianças que demonstram capacidade de agir de maneira autônoma e independente são frutos de mães que aceitaram a doença e o tratamento de forma natural, não alterando o cuidado da criança devido às suas limitações.⁴

É importante salientar a adolescência como uma das fases de desenvolvimento infantil com maior nível de estresse para o indivíduo em condições saudáveis de vida, assim como, para aqueles que apresentam algum estado de doença crônica ou terminal.¹⁶ Trata-se de fase complicada para pacientes em processo de transplante, já que é esperado do adolescente maior responsabilidade quanto ao seu auto manejo. Além disso, é normal que os pais permitam maior independência aos seus filhos nessa fase da vida. Apesar disso, alguns jovens ainda não possuem maturidade suficiente para praticar o autocuidado adequado no pós-transplante, consequência do possível atraso em seu desenvolvimento durante o processo de doença. Por tais motivos, a adolescência é conhecida por ser a fase de maior vulnerabilidade para

pacientes pediátricos, sendo comum a não adesão ao tratamento medicamentoso, acarretando complicações e risco de perda do enxerto.^{1,17}

Estudo realizado para explorar as necessidades de informação de adolescentes, após transplante renal, evidenciou quatro fatores estressantes apontados pelos jovens durante o processo do transplante: (1) imagem corporal; (2) desejo de ser normal; (3) dor e desconforto e (4) quebra na comunicação entre paciente e equipe de saúde.¹⁶ A forma encontrada pelos adolescentes neste estudo para enfrentar tais barreiras foi obter conhecimento acerca da doença e do tratamento, além de garantir apoio emocional de familiares e amigos. Esses achados corroboram com evidências da literatura, as quais mostraram que compreender melhor a doença e seu tratamento, somado ao suporte de família e amigos, é a maneira que pacientes pediátricos encontram para enfrentar sua situação de saúde, proporcionando maior adesão ao tratamento e melhoria no auto manejo da doença.⁶⁻⁷

A literatura também traz evidências sobre a importância da equipe de saúde dosar a atenção do tratamento entre o paciente pediátrico e seus familiares, não direcionando as informações e perguntas apenas para os cuidadores da criança/adolescente, mas sim para o próprio paciente, focando em suas necessidades de informação de forma individualizada e, também, permitindo que o paciente possa vir a vivenciar maiores oportunidades de aquisição de sua autonomia e independência.⁶⁻⁷

Os dados coletados no estudo qualitativo citado acima foram utilizados para desenvolver o programa online intitulado “*Teens Taking Charge: Managing My Transplant Online*” apresentado como estudo selecionado nesta revisão.¹⁸ Tendo como base as necessidades de informação demonstradas pelos jovens submetidos ao transplante renal,¹⁶ o programa online foi desenvolvido com base em informações referentes ao cuidado após o transplante, necessário para o autocuidado de pacientes pediátricos.¹⁸ Tal programa consistiu em 12 módulos que abordaram assuntos pertinentes ao auto manejo do paciente. Para o estudo em questão, foram desenvolvidos três módulos do programa (“Medicamentos e Vacinas”; “Alimentação após o Transplante”; e “A vida após o Transplante de Órgão”). A partir do teste de usabilidade dos módulos pelos jovens transplantados, entre 12 e 18 anos de idade, foram destacados resultados positivos com informações de forma compreensível, detalhada e com linguagem de fácil acesso através do programa online.

Apesar dessa plataforma ser promissora para o futuro do ensino de candidatos e receptores pediátricos, é interessante ressaltar que, em outro estudo,¹⁶ os

jovens também trouxeram, além da necessidade de uma plataforma online que pudesse fornecer informações fidedignas de maneira rápida, segura e de fácil acesso para pacientes e seus familiares, a importância da educação individualizada junto ao profissional de saúde. A literatura sugere que, para a educação efetiva e benéfica ao paciente pediátrico e seus familiares, é necessário que exista vínculo entre os profissionais, os pacientes e familiares, capaz de permitir a confiança entre todos os envolvidos, facilitando o papel educativo do profissional, contribuindo para o desenvolvimento de habilidades para o auto manejo, para a adesão ao tratamento e melhoria na qualidade de vida.¹¹

Para que a educação individualizada seja realizada de forma efetiva, o profissional deve avaliar o nível cognitivo e de alfabetização da criança, utilizar materiais de apoio, linguagem e postura, de modo a facilitar a compreensão das informações.^{11,19-20} Alfabetização ou literacia em saúde é a habilidade do indivíduo em compreender e aplicar as informações que são fornecidas pelos profissionais de saúde quanto à doença e ao tratamento. Assim, entender que crianças possuem maneira particular de entender o mundo à sua volta, necessitando de estratégias específicas e linguagem adequada para que as informações possam ser apreendidas de maneira significativa é de grande valia. Seus pais, como principais cuidadores, devem compreender as informações recebidas, a fim de propiciar o manejo da doença.²¹

O enfermeiro, como parte integrante da equipe de saúde, está presente em todo o processo do transplante desde a avaliação do potencial receptor até o período de cuidados pós-transplante. Por ser o profissional que possui maior contato com pacientes e familiares, o estabelecimento de vínculo, planejamento de ações e ensino são parte fundamental de sua prática.¹⁰ Esses profissionais são capacitados para a identificação de fatores que podem influenciar no bem-estar de pacientes que se encontram no processo de transplante, oferecendo suporte emocional e informações.²² Estudos enfatizam que a falta de informação pode aumentar sentimentos de ansiedade e medo no paciente pediátrico e seus familiares, sendo importante o planejamento de estratégias de ensino-aprendizagem sobre o procedimento cirúrgico e as repercussões que a criança irá enfrentar, a fim de auxiliar na diminuição de sentimentos negativos que interfiram na recuperação e cuidado pós-operatório.^{19,23}

Nessa direção, estudo trouxe o desenvolvimento da plataforma denominada “*KidsETransplant*”,²⁴ com enfoque dado para crianças receptoras de fígado e seus familiares. Tal plataforma foi desenvolvida pela

necessidade de maximizar as chances de sucesso do transplante pediátrico, permitindo o ensino dos pacientes e seus familiares por meio de website contendo informações gerais sobre doenças do fígado, tratamento, manejo dos cuidados, entre outros tópicos. Além disso, também apresenta fórum interativo para discussão entre pacientes e familiares visando troca de informações e experiências. O aplicativo interativo permite acesso ao prontuário médico do paciente, contendo informações de resultados laboratoriais, tratamento medicamentoso, datas de consultas médicas, entre outros.

Tecnologias como websites, aplicativos móveis e até mesmo o uso de *gadgets* vêm ganhando espaço e auxiliando de maneira positiva em avanços na área da saúde. Uma variedade de jogos educativos (como vídeo games) vem auxiliando na promoção do cuidado, contribuindo para a conquista de determinados objetivos e o desenvolvimento de habilidades específicas para o auto manejo do paciente.²⁵ Plataformas educativas em websites, capazes de fornecer informações ao indivíduo de maneira interativa, e por vezes individualizada, permite o avanço no tratamento, e até mesmo mudanças de comportamento capazes de auxiliar na adesão ao tratamento.²⁶

Corroborando com esses achados, outra pesquisa mostrou as etapas de desenvolvimento do aplicativo móvel chamado “*Teen Pocket PATH*” (TPP),²⁷ criado para auxiliar na melhoria da adesão medicamentosa de adolescentes transplantados. Neste estudo, a equipe de pesquisadores desenvolveu o TPP com base em dados coletados em entrevista com jovens entre 11 e 18 anos de idade e seus principais cuidadores, acerca do manejo medicamentoso e das barreiras encontradas para a manutenção do tratamento. O protótipo do aplicativo foi testado pelos adolescentes e seus cuidadores. A premissa básica do TPP era fornecer informações sobre os medicamentos utilizados pelo adolescente e auxiliar no controle do seu uso, de acordo com a prescrição fornecida pela equipe médica, incluindo informações para os cuidadores requeridos pelo paciente. O TPP permitiu o aumento da independência e autonomia do paciente pediátrico manteve certo nível de supervisão dos cuidadores, de maneira a não interferir no processo de desenvolvimento dos filhos. Os resultados mostraram que o aplicativo era de fácil usabilidade e auxiliou na melhoria da comunicação entre os pacientes e seus familiares, uma vez que houve menor necessidade de perguntar sobre a tomada dos medicamentos.

No cenário tecnológico, os estudos analisados trouxeram a utilização de *gadgets* para auxiliar em aspectos do cuidado pós-transplante no que se refere à adesão medicamentosa²⁸ e à ingestão de líquidos

na recuperação do transplante renal.²⁹ O ensaio clínico randomizado ²⁸ demonstrou, além da utilização da caixa eletrônica de comprimidos para monitoramento do tratamento medicamentoso, o impacto de sessões educativas, organizacionais e comportamentais junto aos jovens participantes do estudo (entre 11 e 24 anos de idade), em intervalos regulares de tempo, visando aumentar a adesão medicamentosa desses adolescentes, por meio da resolução de problemas e planejamento dos hábitos de vida diária.

No ensaio clínico ²⁹ referente ao aumento da ingestão de volumes de líquido para manter a saúde do enxerto após o transplante renal, observou-se que a intervenção com uso da garrafa interativa de água por jovens de sete a 19 anos, foi capaz de monitorar a quantidade de líquido ingerida, visando atingir a meta do volume necessário para manter a saúde do rim, calculada de acordo com as características pessoais do paciente. Junto com o uso da garrafa, o grupo de intervenção manteve registro das quantidades de líquido ingeridas diariamente, enquanto o grupo de controle apenas manteve seus registros de acordo com o cuidado usual. Os resultados identificaram maior percentual de ingestão hídrica nos pacientes do grupo de intervenção, com o alcance das metas de ingestão de líquidos comparada ao grupo de controle. Quanto ao uso do gadget, os participantes informaram facilidade de uso, além de trazer conforto com o uso da garrafa.

Estudos menos arrojados identificados nesta revisão ³⁰⁻³¹ abordaram intervenções que se utilizaram de estratégias igualmente efetivas. Estudo canadense ³⁰ possibilitou que crianças e jovens transplantados de coração, seus familiares e profissionais da saúde participassem de um acampamento familiar com duração de três dias. Nessa intervenção, foram realizadas atividades recreacionais e educativas, que abordaram temas como fisiopatologia do transplante, fatores de risco, cuidados, tratamento imunossupressor, transição para o cuidado adulto, resolução de problemas e manejo do estresse. Os resultados mostraram que o conhecimento dos participantes e familiares, a respeito de múltiplos aspectos de sua condição de saúde e tratamento aumentou consideravelmente. Além disso, os participantes informaram que o acampamento foi ao encontro de suas expectativas, tendo ocasionado mudanças positivas após a intervenção, tais como maiores níveis de liderança, autoestima, confiança no tratamento proposto.

Finalmente, estudo americano que utilizou vídeos, materiais impressos e instrução verbal para a realização de intervenção educativa, avaliação do conhecimento e das barreiras de receptores pediátricos e cuidadores

acerca do uso de proteção solar e estratégias de fotoproteção.³¹ Receptores de órgãos possuem maior risco de desenvolver câncer de pele devido ao uso de imunossupressores, somado à exposição solar sem proteção. Após a realização de estratégias educativas, observou-se melhoria na avaliação do conhecimento de crianças, adolescentes e seus familiares acerca dos fatores de risco para câncer de pele após o transplante. Notou-se ainda, maior frequência no uso do protetor solar, visto que o conhecimento adquirido auxiliou os participantes a entender a importância dos cuidados e dos fatores de risco. Auxiliou também no desenvolvimento de habilidades relacionadas ao autoexame da pele, importante recurso para identificação precoce de alterações que necessitam de avaliação profissional especializada.

Como citado anteriormente, para que o ensino do paciente realizado pelos profissionais de saúde possa demonstrar resultados satisfatórios na recuperação após o transplante, é necessário atentar-se a diversos aspectos que envolvem a forma como as informações são apresentadas ao público alvo e quais estratégias são utilizadas para o ensino das crianças candidatas a e receptoras de órgãos sólidos. Sendo assim, a presente revisão da literatura identificou as seguintes estratégias utilizadas para o ensino no transplante pediátrico: plataformas online e eletrônicas, como Websites e aplicativos móveis; utilização de gadgets que auxiliam na adesão ao tratamento pós-transplante; acampamentos familiares, materiais impressos e vídeo.

O ensino em pediatria é ferramenta eficaz para influenciar a maneira como a doença e seu tratamento são enfrentados, assim, a forma como o ensino é recebido pode gerar diferentes resultados. Para o ensino, podem ser utilizadas variadas técnicas com vistas a mudanças de comportamento, desenvolvimento de habilidades, aconselhamento, fornecimento de informações direcionadas ao paciente, as quais podem ser proporcionadas através de diferentes estratégias. Por meio do ensino, o paciente é capaz de atingir melhorias em sua recuperação, pois a informação contribui sobremaneira para a adesão ao tratamento, melhor estado de saúde e autocuidado.¹¹

CONCLUSÃO

As evidências encontradas nesta revisão identificaram que as estratégias utilizadas para o ensino de candidatos e/ou receptores pediátricos de órgãos sólidos foram exitosas para a melhoria do conhecimento e da qualidade de vida dos pacientes. A maioria dos estudos que compuseram a amostra final tiveram como público alvo

pacientes adolescentes, sendo fundamental a realização de futuras investigações relacionadas às estratégias de ensino eficazes para público abaixo de 12 anos, por se tratar de estágio de desenvolvimento repleto de necessidades de informação e educação em saúde.

Da mesma maneira, destaca-se a importância de identificar estratégias que possam ser utilizadas nas diversas etapas do tratamento do transplante, quer sejam, pré, intra ou pós-transplante, considerando os benefícios que o ensino pode acarretar, como diminuição do estresse, ansiedade e medo frente ao tratamento futuro, auxiliando na recuperação e no restabelecimento da saúde. Por fim, visto que nos dias atuais crianças e adolescentes estão inseridos na era tecnológica, foi possível identificar que as estratégias educacionais mais utilizadas fizeram uso de plataformas online com

uso da internet e de aplicativos móveis, assim como gadgets que facilitaram a adesão ao tratamento.

Este estudo forneceu subsídios sobre a importância do ensino em saúde, bem como identificou a necessidade de novas investigações que abordem estratégias educativas eficazes para o público pediátrico no transplante de órgãos sólidos, visto a ausência de estudos que abordaram essa temática, tanto na literatura brasileira quanto internacional. A produção de novos estudos poderá identificar as estratégias efetivas, contribuindo para a melhoria do bem-estar físico, social e mental do indivíduo e de seus familiares. Os resultados desta revisão integrativa contribuirão para o planejamento de estratégias de ensino-aprendizagem às crianças e adolescentes candidatos e receptores de órgãos.

ABSTRACT

Purpose: To analyze the evidence available in the literature strategies used to teach pediatric candidates and recipients of solid organ transplantation. **Method:** An integrative literature review with a selection of articles on the PubMed, EMBASE, CINAHL, and LILACS databases. **Results:** The use of online and electronic platforms was identified; gadgets to assist in the adherence of the post-transplant treatment; family camps; printed materials and videos as the strategies used in teaching pediatric patient transplantation. **Conclusion:** There is scarcity of studies both in the national and international literature to teach pediatric patients on transplantation, identifying the need for further investigations, given the importance of the teaching to the continuity of care and better quality of life for pediatric patient.

Keywords: Organ Transplantation; Pediatrics; Teaching Materials; Education; Review.

REFERÊNCIAS

1. LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatric transplantation*. 2011;15(2):128-41.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). *Reg Bras Transplantes*. 2019;XXV(4):1-104.
3. Kamran Hejazi Kenari S, Mirzakhani H, Saidi RF. Pediatric transplantation and tolerance: past, present, and future. *Pediatr Transplant*. 2014;18(5):435-45.
4. Anton MC, Piccinini CA. O desenvolvimento emocional em crianças submetidas a transplante hepático. *Estud Psicol*. 2011;16:39-47.
5. Gritti A, Sicca F, Di Sarno AM, Di Cosmo N, Vajro S, Vajro P. Emotional and behavioral problems after pediatric liver transplantation: a quantitative assessment. *Pediatr Transplant*. 2006;10(2):205-9.
6. Yeo M SS. Chronic illness and disability. *BMJ*. 2005;330:721-3.

7. Sawyer SM AR. Self-management in adolescents with chronic illness. What does it mean and how can it be achieved? *Med J Aust.* 2005;183(8):405-9.
8. Shellmer D, Brosig C, Wray J. The start of the transplant journey: referral for pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2014;18(2):125-33.
9. Mendes-Castillo AMC, Bousso RS, Santos MRd, Damião EBC. Estilos de manejo familiar: uma possibilidade de avaliação no transplante hepático pediátrico. *Acta Paul Enferm.* 2012;25:867-72.
10. Penaforte KL, et al. Transplante cardíaco infantil: perspectivas e sentimentos maternos. *Rev Enferm.* 2009;13(4):733-40.
11. Golaghaie F, Bastani F. Cross-cultural adaptation of a patient-based tool for evaluating the implementation of patient education in acute care settings. *Patient Educ Couns.* 2014;96(2):210-5.
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758-64.
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
14. Ursi ES, Gavao CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2006;14(1):124-31.
15. Polit DF, Beck CT. Fundamentos de pesquisa em enfermagem. 7a ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
16. Korus M, Stinson JN, Pool R, Williams A, Kagan S. Exploring the information needs of adolescents and their parents throughout the kidney transplant continuum. *Prog Transplant.* 2011;21(1):53-60.
17. Delucchi A, Gutierrez H, Arrellano P, Slater C, Meneses M, Lopez I. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3241-3.
18. Korus M, Cruchley E, Stinson JN, Gold A, Anthony SJ. Usability testing of the Internet program: "Teens Taking Charge: Managing My Transplant Online". *Pediatr Transplant.* 2015;19(1):107-17.
19. Tornay E. Educational information for patients and caregivers in paediatric kidney transplant. *J Ren Care.* 2007;33(3):115-8.
20. Burton JH, Marshall JM, Munro P, Moule W, Snell GI, Westall GP. Rehabilitation and transition after lung transplantation in children. *Transplant Proc.* 2009;41(1):296-9.
21. Otal D, Wizowski L, Pemberton J, Nagel K, Fitzgerald P, Walton JM. Parent health literacy and satisfaction with plain language education materials in a pediatric surgery outpatient clinic: a pilot study. *J Pediatr Surg.* 2012;47(5):964-9.
22. McPake D, Burnapp L. Caring for patients after kidney transplantation. *Nurs Stand.* 2009;23(19):49-57.
23. Adams HA. A perioperative education program for pediatric patients and their parents. *AORN J.* 2011;93(4):472-81.
24. McLin V, Spahn S, Boggini T, Guardia A, Wildhaber BE, Geissbuhler A. KidsETransplant: a platform for liver-transplanted children. *Stud Health Technol Inform.* 2013;192:1226.
25. Susi T, Johannesson M, Backlund P. Serious Games : An Overview. Skövde: Institutionen för kommunikation och information; 2007 2007. Report No.: (ISSN) Contract No.: HS- IKI -TR-07-001. Available in: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:his:diva-1279>
26. Wantland JD, Portillo JC, Holzemer LW, Slaughter R, McGhee ME. The Effectiveness of Web-Based vs. Non-Web-Based Interventions: A Meta-Analysis of Behavioral Change Outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40.
27. Shellmer DA, Dew MA, Mazariegos G, DeVito Dabbs A. Development and field testing of Teen Pocket PATH((R)), a mobile health application to improve medication adherence in adolescent solid organ recipients. *Pediatr Transplant.* 2016;20(1):130-40.
28. Foster BJ, Pai ALH, Zelikovsky N, Amaral S, Bell L, Dharnidharka VR, et al. A Randomized Trial of a Multicomponent Intervention to Promote Medication Adherence: The Teen Adherence in Kidney Transplant Effectiveness of Intervention Trial (TAKE-IT). *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(1):30-41.
29. Kullgren KA, Scholl P, Kidwell KM, Hmiel SP. Using an interactive water bottle to target fluid adherence in pediatric kidney transplant recipients: a pilot study. *Pediatr Transplant.* 2015;19(1):35-41.
30. Nicholas DB, Dodd B, Urschel S, Young A, West LJ. Evaluation of a family camp intervention for children with a heart transplant and their families. *Soc Work Health Care.* 2016;55(9):752-65.
31. Coughlin CC, Perez M, Kumar MG, Jeffe DB, Bayliss SJ, Sternhell-Blackwell K. Skin cancer risk education in pediatric solid organ transplant patients: an evaluation of knowledge, behavior, and perceptions over time. *Pediatr Transplant.* 2017;21(2).

COVID-19 IN RENAL-TRANSPLANTED RECIPIENTS: A NARRATIVE REVIEW

Covid-19 em pacientes transplantados renais: uma revisão narrativa

Suellen Rodrigues Martins* ^a, Lorraine Vieira Alves* ^a, Marta Lamounier Moura Vargas Corgozinho^a;
Jenner Karlisson Pimenta dos Reis^b, Bruno Eduardo Fernandes Mota^a, Kátia de Paula Farah^c,
Karina Braga Gomes^a, Luci Maria Santana Dusse^a, Patrícia Nessralla Alpoim^a, Ana Paula Lucas Mota^a

ABSTRACT

COVID-19 is an emerging disease mainly associated with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). This disease causes a cytokine storm release in response to viral infection, and can lead to several systemic complications. Acute kidney injury (AKI) is one of these complications and renal replacement therapy may be necessary for the infected patient. In this context, renal-transplanted recipients (RTR) and patients with chronic kidney diseases are in the risk groups for COVID-19 due to their increased inflammatory state and endothelial dysfunction. Furthermore, maintenance immunosuppressive therapy in RTR can also be another complicating factor, since it influences the response from the immune system against pathogens, including SARS-CoV-2. However, it is believed that the worst outcomes of COVID-19 are mainly caused by an exaggerated inflammatory response than to the direct virus action; therefore, in a hyper-inflammatory state, immunosuppression therapy could be beneficial. This narrative review aims to present the main clinical and laboratory findings of 22 studies involving RTR affected by COVID-19. This review can contribute to the management of COVID-19 and its consequences in this risk group.

Keywords: Communicable Disease; Coronavirus Infections; Renal Insufficiency; Kidney Transplantation.

Institution:

¹ Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais (MG), Brazil.

^{1a} Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmacy

^{1b} Department of Preventive Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine

^{1c} Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine

*Authors contributed equally to this work.

Correspondence:

Ana Paula Lucas Mota
analucasmota@gmail.com

Received: 05/10/2020

Accepted: 19/05/2021

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) declared a new pandemic in March 2020, which started on December 12th, 2019, in Wuhan, an important trade center in China.¹ The etiologic agent, isolated from airway epithelial cells of patients with unusual pneumonia was named Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), formerly called HCoV-19, and the disease was designated as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This virus mainly affects the respiratory systems and can be related to fatal pneumonia. It also affects gastrointestinal and central nervous systems. In addition, it can alter liver and kidney function.²⁻⁴

SARS-CoV-2 can be transmitted among humans via airborne route. In the last months, the amount of COVID-19 cases has increased exponentially, and the infection has spread rapidly around the world, appearing to be more contagious, but less fatal than Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV), the coronavirus that caused another pandemic in the past.⁵ Of note, the COVID-19 has been associated with high morbidity in elderly and comorbid individuals. Therefore, preventive measures of social isolation and educative practices have been set up to prevent a collapse of health care centers around the world.⁶

From epidemiological data collected in many countries affected by COVID-19, it has been observed that all ages are susceptible to the COVID-19 infection. Until now, ages of 65 and above (elderly people) is one of the major risk factors. Moreover, other high-risk factors to develop severe illness of COVID-19 include long-term residents of nursing homes; immunocompromised persons; bearers of chronic lung and cardiovascular diseases; severe obesity (body mass index [BMI] >40), diabetes, renal failure or liver disease.⁷

More than 157 million COVID-19 cases have been confirmed worldwide, totaling almost three million deaths. United States of America remains the most affected country, with the highest number of COVID-19 cases and deaths in the world. In Brazil, the first case was diagnosed on February 26th, 2020, also considered the first case in Latin America. Currently, 440 days after the first diagnosis, Brazil is the country with the second-highest number of deaths and the third-highest number of confirmed cases in the world. Moreover, due to the territorial extension and lack of diagnostic tests, underreported cases cannot be ruled out. Suspected cases and deaths of COVID-19 have been reported, but only when associated to respiratory syndromes, such as pneumonia and respiratory failure. Severe cases involving other organs are not included in the general statistics.^{8,9}

According to recent publications, the number of renal-transplanted recipients (RTR) affected by COVID-19 still corresponds to a small portion in the world population. Worldwide data on cases and number of deaths of these patients are not yet available. It is important to note that most viral infections are not self-limiting in immunosuppressed patients as RTR, because the use of immunosuppressive agents can cause dysfunction in the immune surveillance system, and consequently, a higher susceptibility to viral infections, such as Cytomegalovirus, Epstein-Barr

virus and BK polyomavirus.¹⁰ In addition, for being more susceptible to viral infections, these patients also have several comorbidities, such as diabetes mellitus and cardiovascular disease, which are associated with more severe cases of COVID-19. Clinical signs and symptoms, as well as the treatment and prognosis of COVID-19 in this group of patients may differ from the general population, and the alternative treatment methods deserve considerable attention.^{1,4,11,12}

METHODS

The literature review was performed by using the PubMed database. The inclusion criteria were publications that included RTR with COVID-19 published until May 9, 2020. Review articles and articles which did not include renal-transplanted patients were excluded. The search terms were: COVID-19; SARS-COV-2; Renal Transplantation and Kidney Transplantation. Twenty-two studies were included in this analysis,¹³⁻³⁴ which consisted of cases reports (N=12),^{18,19,23-25,27-31,33,34} letters (N=6),^{13-15,20,26,32} retrospective study (N=1),²² rapid communications (N=1)²¹ and special reports (N=2).^{16,17} The studies assessed amounted 167 RTR.

Descriptive literature review

The main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID-19 are presented in Table 1. Among the 167 RTR described, 115 were male, aged from 29 to 77 years old. Most RTR were on triple maintenance immunosuppression that included a calcineurin inhibitor (CNI) (tacrolimus - TAC or cyclosporine - CsA); antimetabolite (mycophenolate mofetil - MMF or mycophenolate sodium - MPS) and corticosteroid (prednisone - PRED), and the majority received the renal graft from deceased donors.

The main initial signals and symptoms were fever;^{14,16-34} respiratory symptoms (e.g. cough;^{14,16-22,24-26,28-34} dyspnea;^{14,15,17-21,24,26,28,32,34} shortness of breath;^{16,17,22,29,30} rhinorrhea^{18,23}); myalgia;^{14,17,20,21,32} gastrointestinal symptoms (e.g. diarrhoea;^{13,14,16,19-22,32} vomiting;^{16,18,19,27,33} nausea;^{18,19,27,34} and loss of appetite^{27,30,34}). Hemoptysis;^{18,21} headache;^{18,34} emesis;²¹ conjunctivitis;³³ dizziness;²⁷ high blood pressure³³ and mild dehydration³³ were reported as uncommon signals and symptoms associated to SARS-CoV-2 infection.

A large-scale laboratory investigation was carried out among the RTR described in the studies. Assessment of inflammatory, renal and hematological biomarkers was most commonly requested. A likely pro-inflammatory profile was observed with high levels of C-reactive protein (CRP);^{14,16-18,21-26,28,30,32-34} interleukin 6 (IL-6);^{20,21,24,26,31,32,34} ferritin;^{15-17,20,21,24} lactic dehydrogenase (LDH);^{14-16,18,20,21,24,31,32} procalcitonin (PCT);^{17,21,24,33} and erythrocyte sedimentation rate (ESR).^{18,21,28,34}

A possible liver injury assessed by transaminases was detected in six studies.^{16,18,22,24,28,30,34}

As in the general population with COVID-19, the presence of lymphopenia was the most common hematological finding^{14,16,18-31,33,34} and the lower CD4+ and CD8+ count^{20,24,29} was associated to severe forms of COVID-19 in RTR. Thrombocytopenia was also considered another common finding in this group.^{20,24,25,27,33} Few studies reported decreased red blood cell count²⁵ and haemoglobin levels.^{25,33} The presence of hypercoagulable status was also reported, assessed by prothrombin time;²⁴ fibrinogen³⁰ and D-dimer levels.^{14-17,20,28,32,33}

Most RTR evolved with decreased renal filtration function, assessed by creatinine plasma levels;^{15-19,22,24,25,27,28,30,32,33} blood urea nitrogen;^{15,30} estimated glomerular filtration rate (eGFR)^{16,24,33} and urinary markers (e.g. oliguria;^{15,27} anuria;^{16,28} proteinuria^{18,24,28,34} and hematuria).²⁷

Different pharmacological therapies were prescribed in the studies: hydroxychloroquine (or chloroquine);^{13,14,17,19-21,24,32,33} antiretrovirals (lopinavir + ritonavir;^{13,14,17,18,27,31-33} oseltamivir;^{16,23-25,28,29} darunavir;^{17,32} umifenovir;^{30,34} ribavirin.³⁰); antibiotic therapy (azithromycin;^{13,14,19-21,33} cephalosporins;^{14,17} ceftaroline;^{24,33} moxifloxacin;^{25,27,29,30,34} ceftriaxone;^{18,19,24,31,33} biapenem;³⁴ meropenem³³); glucocorticoids (prednisone – PRED;^{19,20,24} methylprednisolone (MP);^{14,15,17,22,25,28-30,34} Dexamethasone¹⁷) and Intravenous immunoglobulin (IVIG).^{14,22,25,28,30,34} Two studies reported the use of prophylactic anticoagulation.^{14,30} Blood transfusion was required in patients from two studies.^{16,25}

The immunosuppression protocol for allograft maintenance was modified or discontinued in most cases due to possible pharmacological interactions, and as an alternative to recover the low lymphocyte count. Only eight studies did not change the immunosuppressive protocol.^{16,21-24,27-29,31}

As reported to the general population with COVID-19, pneumonia and acute respiratory distress syndrome

(ARDS) were the main complications among RTR,^{13-18,20-22,24,25,27-30,32-34} followed by acute kidney injury (AKI),^{14-17,19,21,28,32} allograft loss,^{13,22} and allograft rejection.²⁵

Several patients required renal replacement therapy (RRT);^{14-17,20,21} intensive care unit (ICU)^{13,16-18,30,33} and supplemental oxygen.^{13,15-22,24,29,30,32-34} Laboratory data from one RTR showed severe bone marrow suppression²⁵ and two patients developed anaemia.^{25,30} Other three studies reported the occurrence of liver damage among RTR.^{22,27,32} Twenty-nine RTR died (17,4%)^{13,14,16,17,20-22,29,32} due to progressive respiratory failure;^{13,14,17,20-22,32} multiorgan failure²⁹ and probable sepsis.^{16,17}

The descriptive analysis of the clinical course of the patients was possible in 18 articles,^{15,16,18,19,21-34} a total of 52 patients, comprehending the management of mild and severe forms of the disease. A mild course without complications, with discharge or no hospitalization, was observed in nine patients.^{16,21,23,31} Among these, there was no change in the immunosuppressive therapy; in four patients,^{16,21,23,31} the antiproliferative medication (MPA or MMF) was interrupted in three,²¹ all immunosuppression (TAC and MPA) was withdrawn in one²¹ and leflunomide was removed in only one case.²¹ For the nine patients with a mild course of the disease, two patients did not use any anti-COVID-19 therapy [16, 21], hydroxychloroquine + azithromycin were administered in two patients,²¹ only hydroxychloroquine in three,²¹ oseltamivir in one²³ and lopinavir/ritonavir were given to one patient.³¹ Only one patient did not show complications, but he was not discharged. This patient was treated with hydroxychloroquine + azithromycin, and MMF therapy was discontinued.²¹

From the 52 patients, seven did not die but had a severe course of the disease that required intubation. Of these, one had the dose of TAC reduced;¹⁵ one had the dose of everolimus (EVE) reduced at ICU admission that was discontinued late added to the inclusion of CsA;¹⁸ one had a reduction in the PRED and TAC doses²¹ one had MMF discontinued;²¹ two had TAC and MMF discontinued,^{16,21} with maintenance¹⁶ or inclusion²¹ of PRED; and in one patient, TAC and EVE were held, only maintaining PRED.³³

Treatments were very different among severely ill patients. Most received hydroxychloroquine, with one patient receiving only that drug;²¹ two receiving hydroxychloroquine + azithromycin, with the inclusion of tocilizumab²¹ or lopinavir/ritonavir;³³ one received chloroquine + lopinavir/ritonavir;¹⁸ one received MP;¹⁵ and one oseltamivir.¹⁶

Only one of the critically ill patients was not treated with any anti-COVID-19 therapy.²¹ Only one patient with severe disease was discharged. This patient was treated with chloroquine + lopinavir/ritonavir.¹⁸ In addition, only one patient was extubated and his treatment included hydroxychloroquine + azithromycin and tocilizumab.²¹ By the end of the follow-up, none of these patients had died and all but one remained hospitalized.^{15,16,18,21,33}

Only three patients needed to be admitted in the ICU, but they neither were intubated nor died. Of these, MMF was discontinued, and no antiviral therapy was used in 2 patients;¹⁶ and in 1 case, all immunosuppressant was withdrawn and treatment with umifenovir, ribavirin, MP and IVIG was included.³⁰

Of the 52 patients described, only six died.^{16,21,22,29,32} Unfortunately, due to incomplete or grouped data presentation, it was not possible to collect the data from each deceased RTR. Of the six patients who died, five had fever and cough.^{16,21,22,29,32} The lymphopenia^{16,21,22,29} and increased levels of CRP^{16,21,22,32} were found in five patients and high levels of LDH in four.^{16,21,32} These findings were the most common laboratory data in the deceased patients. Immunosuppressive therapy was not withdrawal in only one RTR. Besides, this patient had severe complications such as multiorgan failure (lung, kidney and heart).²⁹ The discontinuation of MMF or MPA occurred in five RTR^{16,21,22,32} and the withdrawal of CNI (TAC) in three.^{16,22,32}

Regarding anti-COVID-19 therapy, hydroxychloroquine was used by half of the RTR who died,^{21,32} combined with azithromycin²¹ or with lopinavir/ritonavir.³² One patient was treated with oseltamivir, lopinavir/ritonavir and MP,²⁹ one was treated with unspecified antiviral therapy²² and one patient did not receive any specific antiviral drugs.¹⁶ The most relevant finding was severe renal impairment in all deceased RTR, such as AKI^{16,21,32} or acute allograft failure.²² Furthermore, five patients had a respiratory impairment, requiring mechanical ventilation.^{16,21,22,29,32}

It is important to highlight that the 52 patients analyzed had a pro-inflammatory profile with increased systemic inflammatory markers. The most common findings were high levels of CRP in 40 patients,^{16,18,21,22-26,28,30,32-34} and high levels of LDH in 18 patients.^{15,16,18,21,24,28,31,32} High levels of IL-6 were also found in 12 patients.^{21,24,26,31,32,34} In addition, increased ferritin levels were detected in 11 patients.^{15,16,21,24}

DISCUSSION

Patients with chronic kidney disease (CKD) and RTR are more susceptible to COVID-19 poor outcomes than other individuals without renal disease. In this review, among the 167 RTR described, 29 died (Table 1) representing 17.4% fatality rate. This rate is much higher than the estimated rate for the general population, which currently ranges between 5% and 6%.^{35,36}

In our review, the descriptive analysis with the presentation of the clinical course was possible in 52 patients.^{15,16,18,19,21-26,28,30-34} Comparative analysis between the six patients who died showed the presence of some common factors, such as the male gender, advanced age, a long post-transplant time, presence of lymphopenia, pro-inflammatory profile, and impairment of renal or respiratory function.^{16,21,22,29,32} These variables have already been described as higher risk factors to develop clinical severity in patients with COVID-19.⁷ It is important to mention that the comparative analysis for all RTR (N = 167) was not possible due to the absence of individual data for the RTR in several studies.

Serious complications of COVID-19 occur due to comorbidities, in particular hypertension and diabetes, and in the RTR because of residual CKD and long-term immunosuppressive treatment. SARS-CoV-2 infection can be more severe in these patients and intensive care hospitalization may be necessary.¹² The case reported by Zhu et al., 2020²² showed the influence of several comorbidities (mainly, hypertensive heart disease and chronic obstructive pulmonary disease) on the clinical evolution of a 59 years-old RTR diagnosed with COVID-19 who died (Table 1). Unfortunately, the comparative assessment of COVID-19 clinical course based on comorbidities was not possible due to very limited and missing data in some included studies.

Signs and symptoms of COVID-19 in RTR were similar compared to the general population with the infection.^{1,7} However, less common symptoms were described in several RTR, such as conjunctivitis, loss of appetite, headache, intermittent abdominal pain, mild dehydration, high blood pressure and dizziness (Table 1) that can lead to late diagnosis with consequently worse outcomes. As expected, pneumonia and ARDS were the most common complications (Table 1).

Recent studies have shown a lower incidence of AKI (3-9%) in patients infected with SARS-CoV-2.³⁷⁻³⁹ Despite the lower rate of renal injury, patients with COVID-19 have shown a high frequency of changes in renal parameters, such as albuminuria, proteinuria, uremia and hematuria, along with a reduction in renal density, suggestive of inflammation. An increase in the creatinine plasma levels can also be found.^{35,40} These laboratory changes were also present in the RTR, especially among those who developed AKI or allograft loss. Unlike findings in the general population with COVID-19, we found AKI and renal graft loss as frequent complications in the studies assessed, mainly among RTR who died.^{16,21,32} Renal impairment observed in SARS-CoV-2 could be explained due to the interaction of SARS-CoV-2 with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in tubular renal cells.¹⁶

Most RTR who died developed dyspnea and gastrointestinal symptoms (main diarrhea) as initial presentation, which could be related to prolonged use of the immunosuppressive therapy (Table 1).

In the present review, the total 52 RTR analyzed showed a pro-inflammatory profile with high levels of CRP, LDH, IL-6 and ferritin.^{15,16,18,21-26,28,30-34}

The presence of lymphopenia, high levels of D-dimer, ferritin and CRP were also common findings among RTR with worse outcomes (Table 1). Banerjee et al. (2020)¹⁶ suggested a possible occurrence of microvascular thrombosis or disseminated intravascular coagulation in the RTR with COVID-19. This fact could intensify the pro-inflammatory state and worsening of the clinical evolution. Thus, the assessment of these laboratory markers could be a promising prognostic tool.

Noteworthy, the immune response against SARS-CoV-2 in RTR is different when compared to patients without pre-existing health conditions, requiring more attention.²² The cell-mediated immune response is crucial to hold the progression of COVID-19 to more severe stages. However, the long-term use of immunosuppressive agents by RTR can affect the T-cell immune response leading to suppression of the immune system.⁴¹ Thus, in individuals with impaired immune responses such as RTR, SARS-CoV-2 is capable of causing massive tissue damage, especially in the kidney, due to the high expression of ACE2 in this organ. Concomitantly, cell death caused by the viral infection leads to innate immune response mediated by macrophages and granulocytes. This process causes even more damage

to the organs, requiring efforts to control the immune response.⁴² In addition to this effect, the release of the cytokines may be present in severe conditions of COVID-19. Thus, pro-inflammatory cytokine blockade, especially IL-6, TNF and IL-1, appears to be beneficial for patients with severe forms of COVID-19.⁴³

It is important to highlight that temporary reduction or discontinuation of immunosuppressive therapy promotes the recovery of the immunity necessary to control the viral infection and minimize the progression of COVID-19. Such practice is already common for other virus infections and at the end of the disease, the immunosuppressive agents are gradually reintroduced.^{22,44,45}

Management of immunosuppressive therapy in RTR is different between studies (Table 1). It is essential to maintain medications that inhibit the process of kidney damage and the inflammatory response linked to the cytokine storm, in order to prevent severe cases of COVID-19. It is already known that immunosuppressive therapy, especially CNI impairs the response of T cells, leading to invasion and uncontrolled spread of the virus. In RTR with COVID-19, CsA could perhaps be chosen instead of TAC, since its chemical derivatives decreased the expression of a human coronavirus protein in vitro.^{46,47} In our review, CsA was included in the immunosuppressive regimen of a patient with severe disease who was discharged.¹⁸

Based on the systemic viral infection, maintenance of CNI and glucocorticoids, as well as the withdrawal of antiproliferative drugs may be recommended for mild cases of RTR with COVID-19, because the last drugs limit the T and B cell proliferation and can suppress the bone marrow, inducing significant leukopenia, the most common finding in patients with COVID-19. On the other hand, in severe cases, the immediate withdrawal of antiproliferative drugs and CNI, and an increase of the glucocorticoid doses may be recommended.^{46,48} In the present review, none of the patients dead or alive with severe illness, including those admitted to the ICU had their dose of PRED increased.^{15,16,18,21,22,29,30,32,33} Only one patient with a severe course of the disease who did not die had PRED added to the immunosuppressive regimen.²¹ In contrast, one patient had a reduced dose of PRED²¹ and one patient had this immunomodulatory agent suspended.³⁰ However, the withdrawal of the CNI and antimetabolite^{16,21,22,30,32} or the suspension/reduction of

one of these agents^{15,16,21} also occurred in patients with severe clinical evolution. These findings were similar to the protocol recommended.^{46,48} However, it remains unclear what is the best option to not impairing the immune response of the host and helping to hold the SARS-CoV-2 with no kidney injury.

Although there is no specific treatment for SARS-CoV-2 in general and no conclusive evidence for the treatment and management of immunosuppressive agents in RTR, we observed some patterns in the studies. Most patients with a mild course of the disease had no change in immunosuppressive therapy^{16,21,23,31} or had their antiproliferative agent discontinued.²¹ A Spanish group of Hospital de la Paz recommended a protocol with no changes in the immunosuppressive therapy for young patients without pulmonary infiltrate. In the case of elderly patients, the group recommended the suspension of the antiproliferative agent and the maintenance of CNI and corticosteroids.⁴⁹ The protocol of the Spanish group was very similar to the protocols analyzed in this review. All patients in the present review with a mild course who did not show changes in immunosuppressive agents were young with no pathological findings on chest X-ray (CXR) and chest computed tomography (CT) scan.^{16,21,23,31} In the Spanish protocol, the authors suggested the discontinuation of antimetabolite and CNI agents (for CNI, only a few days, if there is clinical improvement) for patients with pulmonary infiltrates.⁴⁹ Similarly, patients with a mild course who showed findings of pulmonary involvement had their antimetabolite suspended.²¹

The removal of all immunosuppressant and the maintenance or addition of corticosteroid was the most frequent protocol in severe cases of COVID-19 with no deaths.^{16,21,33} Despite the uncertainties, this protocol is well accepted, since the continuation of a corticosteroid can provide immunological protection of the renal allograft and the maintenance of the homeostasis. The immunosuppressant acts as anti-inflammatory and immunomodulatory agent, controlling the dysregulation of immunological markers in SARS-CoV-2 infection, in addition to maintaining the permeability and integrity of the endothelium.^{50,51}

The scientific community around the world has proposed several empirical treatments for COVID-19. The treatment is normally based on the potential activity of the drug, such as antiviral activity or anti-inflammatory and/or anticoagulant effects. There are hundreds of drugs under investigation. Based on the studies analyzed in this review, the most prescribed medicines

against SARS-CoV-2 were hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir (Table 1). Hydroxychloroquine and chloroquine were, at first, considered potential drugs, especially in severe cases of the disease. However, these drugs could cause cardiovascular risk, especially when combined with the antibiotic azithromycin, which also prolongs the QT interval. In addition to not being safe, these drugs have not been shown to be effective in preventing or treating COVID-19.⁵²

In our study, it was possible to analyze the course of the disease in 52 RTR, in which nine patients with mild clinical course without complications, with discharge or with no hospitalization, seven with severe course of the disease, requiring intubation, and six patients who died. Most mild cases used hydroxychloroquine as a single therapy or combined with azithromycin.²¹ The majority of critically ill patients (without death) also used hydroxychloroquine, either as a single therapy²¹ or in combination with azithromycin + tocilizumab²¹ or lopinavir/ritonavir.³³ The use of hydroxychloroquine was also present in half of the cases in which patients died.^{21,32} These findings showed that the use of hydroxychloroquine was prevalent in renal-transplanted patients included in the present review. However, the FDA has already revoked emergency authorization for the use of hydroxychloroquine and chloroquine in the treatment of certain hospitalized patients with COVID-19, when a clinical trial is not available or patient participation is not feasible. According to the FDA, the basis for such revocation is a series of studies that have demonstrated the ineffectiveness of hydroxychloroquine in killing or inhibiting the virus, as well as in decreasing the likelihood of death or in accelerating recovery in patients infected by SARS-CoV-2.⁵²

Other treatments, such as remdesivir that blockades an important viral enzyme, lopinavir/ritonavir and interferon- β 1a are being tested to inhibit viral activity and control inflammation.⁴⁶ In our review, two patients who died were treated with lopinavir/ritonavir combined with other therapies.^{29,32}

The use of monoclonal antibody, tocilizumab, which competitively inhibits the binding of IL-6 to its receptor, is another supportive treatment when a significant increase in IL-6 levels is detected.⁵³ This increase is associated to the cytokine storm and may be associated to severe forms of COVID-19.⁵⁴ In this review, the use of tocilizumab was described in some studies.^{13,14,17,20,21} Tocilizumab was administered together with hydroxychloroquine and azithromycin in a young RTR with a severe clinical course. The patient remained

hospitalized but was extubated, showing improvement in the clinical outcome.²¹

Other treatments for COVID-19, such as the use of convalescent plasma and immunoglobulins, passive immunotherapies, may be related to the reduction of viremia by mechanisms linked to viral neutralization, antibody-dependent cell cytotoxicity and phagocytosis by immune cells.^{55,56} A recent study used convalescent plasma transfusion as an alternative treatment in critically ill patients. In this study, despite the limited sample size, an improvement in clinical outcome was observed.⁵⁷

In addition to the uncertainties about the best antiviral therapy, as well as the best management of immunosuppressive therapy, it is important to mention that the dynamics of the dialysis centers and the performance of the transplant have also changed. The current pandemic has caused changes and adaptations in the most diverse areas, aiming to reduce the risk of infection and to spread SARS-CoV-2. Clearly, this is the most relevant health problem and perhaps the most significant economic problem suffered by humanity in recent years. This situation has directly affected the dialysis centers, organ uptake and transplantation.⁵⁸

Due to the high incidence of COVID-19 in Brazil, the Brazilian Organ Transplant Association (ABTO) detected a reduction in the transplant surgery in the last quarter. It seems to be more pronounced in the coming months. There was a sharp drop in transplants with a living donor (30%), probably to avoid the risk of acquiring COVID-19 during hospitalization and the surgical procedure.⁵⁸ The ABTO released recommendations to improve donor and recipient management for kidney transplantation surgery, such as COVID-19 laboratory test for asymptomatic patients; disregard transplantation surgery for positive cases; to perform the transplantation in suspected clinical cases based on risk-benefit; to reduce the people flow in the transplant centers, avoiding unnecessary visits and companions.⁵⁹ It is worth highlighting the importance of maintaining transplantation surgeries as much as possible, in order to avoid the accumulation of patients on the waiting list, and exposing the patient to a relevant risk of viral spread in dialysis centers.^{58,60}

Renal disease increases the risk to develop severe COVID-19 infection, and hospitalized kidney transplant recipients infected with SARS-CoV-2 have shown a high mortality rate (20-30%). Randomized controlled trials have been performed to determine which drugs are beneficial in the treatment of COVID-19. However,

none of them included RTR. Thus, the management of the transplanted population continues to be based on the transplant centers experience, as well as on clinical judgment and limited evidence from studies and case reports that included RTR.^{61,62}

No association between vaccines available in the world and transplant rejection has been identified so far. In immunosuppressed patients, a decrease in the immunogenicity of the SARS-CoV-2 vaccine is expected and lower rates of seroconversion have been found in these patients compared to immunocompetent individuals. However, despite the weak antibody response, the immunization of the immunocompromised group, such as RTR, is a strategy to prevent and to reduce the severity of COVID-19 in this population, decreasing its morbidity and mortality. Close surveillance of RTR and other immunosuppressed patients should be performed after vaccination and strategies such as additional booster dose or respiratory mucosal vaccination can be adopted in cases of weak anti-SARS-CoV-2 antibody response. Prevention strategies for COVID-19 are particularly important in this group of patients, since the immunocompromised state can accelerate the SARS-CoV-2 viral evolution and, consequently, cause the formation of new variants, affecting SARS-CoV-2 virulence and transmissibility.⁶²⁻⁶⁶

In summary, renal-transplanted patients are a group highly affected by the pandemic situation. More studies with RTR are needed to understand what is the best clinical management for these patients in order to reduce death and prevent renal allograft loss.

CONCLUSION

The presence of SARS-CoV-2 infection in renal-transplanted patients requires more attention due to atypical presentations and worst outcomes, especially in elderly patients, with a significant reduction of T cells, reflecting the intensity of immunosuppression. The withdrawal of specific immunosuppressive agents could contribute to an increase of the natural immune response against SARS-CoV-2, besides a potential reduction of pharmacological interactions between the therapies. The deaths of RTR can be proportionally significant, especially when compared to the outcome of the general population with COVID-19. It may be necessary to reassess the screening protocols to propose better management for renal-transplanted patients with COVID-19. These issues should be further explored in future research.

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Montagud-Marrahi, E. et al., 2020 [13]	Letter to the Editor	33 RTR; (male =57.6%; mean age = 57.3 years old) post-transplant timemedian = 10.7 (4-14.7 years)	Diarrhoea (-)	-	Pneumonia (73%), renal graft loss (3%). 13 patients (52%) required ICU admission (6% with mechanical ventilation)	(Outpatients =7) Azithromycin (2); Azithromycin+Hydroxy-chloroquine (1) (Inpatients = 26) Lopinavir/Ritonavir+azithromycin and hydroxychloroquine combination, (21); Azithromycin+Hydroxychloroquine (1); Hydroxychloroquin (2); Azithromycin (1); Tocilizumab (13); Interferon Beta (13); Anakinra (3)	In all patients, MMF and mTORi were temporarily withdrawn; and CNI was withdrawn if Lopinavir/Ritonavir was prescribed; PRED as maintenance immuno-suppression	2 patients died; 21 patients were discharged to home and 10 were discharged to the adapted hotel to reduce hospital pressure
Trujillo, H. et al., 2020 [14]	Research Letter	26 RTR (male = 12 (46%); mean age = 61 (±14) years old	Fever (12), non-productive (17) and productive cough (6), dyspnea (15), gastrointestinal symptoms (10), asthenia/myalgia (4)	High levels of CRP, D-dimer and LDH; lymphopenia. Glass opacities, alveolar consolidations and bilateral pulmonary involvement on CXR	ARDS (10), AKI, pneumonia. 9 of RTR required RRT	MP (12); Hydroxychloroquine (22); Cephalosporines (14); Carbapenem (11); Azithromycin (-); Linezolid (-); Lopinavir/ritonavir (7); Tocilizumab (5); IVIG (-); Prophylactic anticoagulation (Heparin) (-)	TAC (-); MMF (-) and mTORi (-) withdrawal	06 patients that developed ARDS died (23%); 7 RTR were discharged from hospital
Billah, M. et al., 2020 [15]	Letter to the Editor	44-year-old male (84 months post-transplantation)	Dyspnea	High levels of BUN, Cr, ferritin, LDH, D-Dimer, phosphorus, and potassium, oliguria, urine output decreased, azotemia Multifocal opacities on CXR	AKI, hyperkalemia. Required RRT (hemodialysis). Intubated for respiratory failure.	MP/ Sodium zirconium cyclosilicate; Loop diuretics	TAC dose reduced	The patient remains ventilator dependent and in dialysis treatment
Banerjee D. et al., 2020 [16]	Special report	48-year-old male (372 months post-transplantation)	Cough, fever and mild shortness of breath	-	No complications (clinically well)	-	Unchanged	Stayed at home (fully recovery)
		67-year-old female (14 months post-transplantation)	Cough, fever and shortness of breath	High levels of CRP, LDH, D-dimer, serum troponin I and Cr, normal total white cell count, and mild lymphopenia. Bilateral patchy consolidation on CXR	AKI; ARDS; severe metabolic acidosis resistant. She required ICU, noninvasive ventilation and subsequent intubation with ventilation. She needed CVVH	No specific antiviral drugs; Broad-spectrum antibiotics	TAC and MMF withdrawal	Dead (possible cause: bowel infarction or sepsis)
		54-year-old female (5 months post-transplantation)	Shortness of breath	High levels of CRP and Cr, anuria. Bilateral Pulmonary infiltrates on CXR	AKI, ARDS, pneumocystis. She needed CPAP therapy. She required posterior intubation with be ventilation. She needed CVVH	Oseltamivir; Broad spectrum antibiotics/ Cotrimoxazole	TAC and MMF withdrawal	Remains inpatient (remained under ventilation)
		65-year-old male (21 months post-transplantation)	Shortness of breath and chest pain	-	He was admitted to ICU, required oxygenation support	-	MMF withdrawal	Remains inpatient (in medical ward with stable kidney function)

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Banerjee D. et al., 2020 [16]	Special report	65-year-old male (21 months post-transplantation)	Shortness of breath and chest pain	-	He was admitted to ICU, required oxygenation support	-	MMF withdrawal	Remains inpatient (in medical ward with stable kidney function)
		69-year-old female (3 months post-transplantation)	Shortness of breath, fever, diarrhoea, and vomiting	Lymphopenia, high levels of NT-proBNP. Shadowing of left base on CXR	AKI. She required ICU, oxygenation via nasal cannula and blood transfusion	Doxycycline; Piperacillin-tazobactam/ Paracetamol; Furosemide	MMF withdrawal	Remains as inpatient (in medical ward)
		54-year-old male (84 months post-transplantation)	Cough and fever	High levels of Cr	AKI	- /Paracetamol	MMF withdrawal	Stayed at home (still has symptoms)
		45-year-old male, 32 months post-transplantation	Fever, flu-like symptoms, cough, and shortness of breath	Lymphopenia, high levels of CRP, ferritin, D-dimer, LDH, ALT and troponin I, low eGFR, normal haemoglobin, normal white cell count. Bilateral infiltrates on CXR	Severe AKI He required supplemental oxygen via nasal cannula and RRT	-	AZA withdrawal; TAC dose reduced; PRED dose increased	Inpatient (in medical ward - he remains hemo-dynamically stable)
Alberici F. et al., 2020 [17]	Special report	20 RTR (16male; median age =59 years old; IQR = 51-64); (median = 156 (IQR = 108-240) months post-transplantation)	Fever (20), cough (10) shortness of breath (1), myalgia (1), gastrointestinal symptoms (3), pharyngitis (2),	High levels of CRP, PCT, ferritin, Cr and D-dimer. Bilateral pulmonary involvement and unilateral changes or no infiltrates on CXR	AKI (-), pneumonia (-), probable sepsis (-). 11 patients required an escalation of the oxygen supplemental therapy (mechanical or non-invasive ventilation). 1 required RRT (hemodialysis) and 4 ICU	Hydroxychloroquine + Lopinavir/ritonavir (15); Darunavir + ritonavir + Hydroxychloroquine; Tocilizumab (6); Dexamethasone (11); ephalsporines (7); Beta-lactams (4); Fluoroquinolones (3); Carbapenems (1); Glycopeptides (1)	Fully withdrawal for all patients: (TAC, MMF; Glucocorticoids and mTOR) and started on methylprednisolone.	5 patients died (4 died from complications of the respiratory failure secondary to SARS-Cov2 infection and 1 died of probable bacterial sepsis). 3 patients were discharged and 12 remain hospitalized complications of the respiratory failure secondary to SARS-Cov2 infection and 1 died of probable bacterial sepsis). 3 patients were discharged and 12 remain hospitalized
		35-year-old male (52 months post-transplantation)	Fever, cough, malaise, muscle pain, headache, dyspnea with tachypnea, productive cough with sputum without hemoptysis, rhinorrhea, nausea, vomiting, loose stools without abdominal pain	Higher levels of CRP, transaminases, LDH, ESR and Cr, proteinuria, lymphopenia. Bilateral pulmonary involvement on CXR	Renal function deteriorated, respiratory insufficiency (acute hypoxemia) and rhabdomyolysis. He required supplemental oxygen via nasal cannula. He needed ICU admission and rapid intubation	Chloroquine + Lopinavir/ritonavir; Ceftriaxone/ Loop diuretics	EVE dose reduced at ICU admission and stopped later; inclusion of CSA	Discharged home (follow-up as outpatient)

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Kates, O. S. et al., 2020 [19]	Case report	54-year-old male (240 months post-transplantation)	Fever, dry cough, chills, malaise, nausea, vomiting, diarrhoea, dyspnea	Lymphopenia, high levels of Cr, normal white blood cell count and differential. Bilateral patchy consolidations on CXR	Acute-on-chronic kidney injury. He required supplemental oxygen via nasal cannula	Hydroxychloroquine; Chloroquine; Azithromycin; Ceftriaxone	MMF withdrawal; TAC dose reduced; inclusion of PRED	Discharged home
Akalin, E. et al., 2020 [20]	Letter to the editor	36 RTR (male= 26; mean age = 60 years old)	Fever (21), cough (19), dyspnea (16), myalgia (13), diarrhoea (8)	Low CD3+, CD4+ and CD8+ count, lymphopenia, thrombocytopenia, high levels of ferritin, LDH, IL-6 and D-Dimer. Radiographic findings consistent with viral pneumonia	27 patients had consistent diagnosis of viral pneumonia, 11 patients were intubated and received mechanical ventilation, 6 received RRT	Hydroxychloroquine (24); Azithromycin; Leronlimab (6); Apixaban (1); High-dose glucocorticoids; tocilizumab (2).	TAC and MMF/MPA withdrawal	10 patients died; 12 remained hospitalized; 4 are still intubated; 10 were discharged from Hosp.
The Columbia University Kidney Transplant Program, 2020 [21]	Rapid communication	70-year-old male (60 months post-transplantation)	Fever, cough, fatigue	Lymphopenia, high levels of CRP, LDH and IL-6. No acute findings on CXR	AKI	Hydroxychloroquine; Azithromycin	MPA withdrawal; postponed Belatacept	Dead
		64-year-old male (232 months post-transplantation)	Fever, cough, fatigue	Bilateral mid and lower lung reticular opacities and hazy bibasilar opacities on CXR	-	Hydroxychloroquine+ Azithromycin	MPA withdrawal	Discharged home
		28-year-old male (42 months post-transplantation)	Fever, cough, myalgia	Lymphopenia, high levels of ferritin, high white blood cell count. Bilateral haziness and patchy opacities (left greater than right) on CXR	AKI	Hydroxychloroquine; Azithromycin	AZA withdrawal	Discharged home
		51-year-old male (118 months post-transplantation)	Fever, cough	Lymphopenia, high levels of ferritin, ESR, CRP and IL-6, low white blood cell count. Bilateral multifocal patchy opacities on CXR	AKI	Hydroxychloroquine; Azithromycin	MPA withdrawal	Discharged home
		32-year-old female (14 months post-transplantation)	Fever, dyspnea, diarrhoea	High levels of LDH and CRP. Right lower lobe hazy opacity on KcXR	-	Hydroxychloroquine	MMF withdrawal	Discharged home

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
The Columbia University Kidney Transplant Program, 2020 [21]	Rapid communication	21-year-old male (46 months post-transplantation)	Fever, fatigue, diarrhoea	-	-	-	Unchanged	Discharged home
		36-year-old male (38 months post-transplantation)	Fever, myalgia	Lymphopenia, high levels of ferritin, ESR and CRP, low white blood cell count. Left lower lobe opacities on CXR	-	Hydroxychloroquine	MMF withdrawal	Discharged home
		72-year-old female (49 months post-transplantation)	Fever, cough, dyspnea	Lymphopenia, high levels of ferritin, LDH, PCT and CRP, low white blood cell count. Diffuse multifocal on CXR	Intubation with mechanical ventilation required	Hydroxychloroquine	MMF withdrawal	Remains intubated (mechanical ventilation)
		51-year-old female (9 months post-transplantation)	Fever, cough	Lymphopenia, high levels of ferritin, LDH, PCT and CRP, low white blood cell count. Diffuse multifocal on CXR	Intubation with mechanical ventilation required	Hydroxychloroquine	MMF withdrawal	Remains intubated (mechanical ventilation)
		76-year-old male (136 months post-transplantation)	Fever, diarrhoea	Lymphopenia, high levels of ESR, CRP and IL-6. No acute findings on CXR	-	Hydroxychloroquine	Leflunomide withdrawal	Discharged home
		61-year-old male (0 months post-transplantation)	Fever, cough	High levels of ferritin, LDH, procalcitonin, ESR, CRP and IL-6, low white blood cell count. No acute findings on CXR	AKI; Intubation with mechanical ventilation and RRT required	-	TAC and MMF withdrawal; inclusion of PRED	Remains intubated (mechanical ventilation)
		22-year-old male (34 months post-transplantation)	Fever, exertional dyspnea	Lymphopenia, high levels of ferritin, procalcitonin, ESR, CRP and IL-6, low white blood cell count. No acute findings on CXR	Intubation with mechanical ventilation and RRT required	Hydroxychloroquine; Azithromycin; Tocilizumab	TAC and PRED doserduced	Extubated
		78-year-old male (117 months post-transplantation)	Exertional dyspnea, malaise	Lymphopenia, high levels of ferritin, LDH, ESR, CRP. Bilateral patchy opacities on CXR	AKI; Intubation with mechanical ventilation required	Hydroxychloroquine; Azithromycin	MMF withdrawal	Dead

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
The Columbia University Kidney Transplant Program, 2020 [21]	Rapid communication	72-year-old female (120 months post-transplantation)	Fever, cough, hemoptysis	High levels of ferritin, LDH, ESR, CRP and IL-6. Diffuse interstitial airspace opacities with upper lobe predominance on CXR	-	Hydroxychloroquine; Azithromycin	MMF withdrawal	Remains hospitalized
		25-year-old female (80 months post-transplantation)	Cough, diarrhoea, emesis	Lymphopenia, high levels of ferritin, ESR and CRP, high white blood cell count. Bilateral hazy opacities on CXR	AKI	Hydroxychloroquine; Azithromycin	MMF withdrawal	Remains hospitalized
		24-year-old male	Fever	High levels of CRP and Cr. Multiple bilateral subpleural patchy consolidation, prominent on the right on Chest CT Scan	Renal damage and significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula	Unspecified antiviral therapy	Unchanged	Discharged home
Zhu et al., 2020 [22]	Retrospective study	55-year-old male	Cough, short of breath, fatigue	High levels of CRP and Cr, lymphopenia. Multiple bilateral reticular patterns, prominent on the right on Chest CT Scan	Renal damage and significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula and noninvasive ventilation	IVIg; Unspecified antiviral therapy	MMF/Mi withdrawal; CNI dose reduced	Discharged home
		29-year-old male	Fever, cough, short of breath, fatigue, and diarrhoea	High levels of CRP and Cr, lymphopenia. Multiple patchy ground-glass opacities bilaterally on Chest CT Scan	Renal damage and significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula	MP iv; Unspecified antiviral therapy	MMF/Mi withdrawal	Discharged home
		30-year-old male	Fever, cough, short of breath, and fatigue	High levels of CRP and Cr, lymphopenia. Multiple bilateral consolidation and ground-glass opacities in the right on Chest CT Scan	Renal damage and significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula	MP iv; IVIG; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Discharged home
		50-year-old male	Fever, cough, short of breath, and fatigue	High levels of CRP and ALT, lymphopenia. Multiple bilateral patchy consolidation on Chest CT Scan	He had significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula	MP iv; IVIG; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Discharged home

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Zhu et al., 2020 [22]	Retrospective study	65-year-old female	Fever, cough, short of breath, fatigue, and diarrhoea	High levels of CRP, lymphopenia. Multiple subpleural patchy ground-glass opacities bilaterally on Chest CT Scan	She had significant progressive pneumonia. She required supplemental oxygen via nasal cannula and noninvasive ventilation	MP iv; IVIG; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Remains hospitalized
		52-year-old male	Fever, cough, short of breath, and fatigue	High levels of CRP and ALT, lymphopenia. Bilateral patchy ground-glass opacities on Chest CT Scan	He had significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula	MP iv; IVIG; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Discharged home
		49-year-old male	Fever, cough, short of breath, fatigue, and diarrhoea	High levels of CRP and ALT. Bilateral consolidation and patchy ground-glass opacity in the right side on Chest CT Scan	He had significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula	MP iv; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Discharged home
		59-year-old male	Fever, cough, short of breath, and fatigue	High levels of CRP, ALT and Cr, lymphopenia, decrease in urine volume. Multiple bilateral ground-glass opacities on Chest CT Scan	Renal damage (acute renal allograft failure) and significant progressive pneumonia. He required supplemental oxygen via nasal cannula and noninvasive ventilation	MP iv; IVIG; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Dead
		37-year-old female	Fever, cough, short of breath, and fatigue	High levels of CRP, ALT and Cr, lymphopenia. Multiple bilateral patchy consolidation and ground-glass opacities on Chest CT Scan	Renal damage and significant progressive pneumonia. She required supplemental oxygen via nasal cannula	MP iv; IVIG; Unspecified antiviral therapy	CNI and MMF/Mi withdrawal	Discharged home
Arpali et al., 2020 [23]	Case Report and Review of the Literature	28-year-old female (6 months post-transplantation)	Fever, malaise, sore throat and rhinorrhea	Normal markers of renal function and platelets accounts, lymphopenia, elevated CRP, high NLR. Mild hyperemia of the tonsils, pharyngeal mucosa. No pathological findings on CXR and on CT scan of her chest	No complications	Osetamivir; Amoxicillin	Unchanged	Discharged home

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Bussalino et al., 2020 [24]	Case Report	32-year-old male (30 months post-transplantation)	Fever, dyspnea, nonproductive-cough	Lymphopenia; Low CD4+, CD8+, CD3+ count; monocytosis, thrombocytopenia, reduction of PT. CRP elevation, slightly lymphopenia; Low CD4+, CD8+, CD3+ count; monocytosis, thrombocytopenia, reduction of PT. CRP elevation, slightly elevated levels of PCT. High levels of Cr and decreased levels of eGFR and proteinuria; Increased levels of ferritin, transaminases, IL-6 and LDH. Diffuse septal thickening in the absence of areas of consolidation on CXR	Pneumonia, renal function impairment, probable respiratory alkalosis. Oxygen-administration via nasal cannula.	Hydroxy-chloroquine; Oseltamivir; Ceftriaxone; PRED (increased dose)	Unchanged	Discharged home
Zhong Z et al., 2020 [25]	Case Report	48-year-old male (204 months post-transplantation)	Persistent fever, cough, sputum, muscle aches; fatigue, chest tightness	Low red blood cell account, low level of haemoglobin, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, high levels of Cr and CRP. Bilateral scattered flocculent fuzzy lesions on pulmonary CT	Pneumonia, severe bone marrow suppression, anaemia Acute allograft-rejection	Oseltamivir; Abidol; Moxifloxacin; Recombinant human interferon alpha; MP; IVIG; Blood transfusion	TAC dose reduced and MMF withdrawal	Discharged home
Marx et al., 2020 [26]	Letter to the Editor	58-year-old male (38 months post-transplantation)	Fever, mild dyspnea, cough	Lymphopenia, Slight increase in IL-6 levels and CRP, Limited peripheral pulmonary ground-glass opacities on chest CT	Mild clinical course of pneumonia	-	Belatacept and MMF withdrawal; CsA initiated; PRED unchanged	Discharged home
Ning L. et al., 2020 [27]	Case Report	29-year-old male (15 months post-transplantation)	Fever, persistent fatigue and chills, mild chest tightness, nasal stuffiness, loss of appetite, nausea, vomiting, dizziness	Leukocytosis, mild thrombocytopenia, hematuria, hyponatremia, hypoalbuminemia, elevated Cr level, oliguria. Bilateral diffuse ground-glass opacity on chest CT	Atypical pneumonia, no serious hepatic and renal dysfunction	Lopinavir/ritonavir; Gamma-globulin; Probiotics; Trimethoprim + sulfamethoxazole; Moxifloxacin; Fluid administration based on urine volume	Unchanged	Discharged home

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of KTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Zhang, H. et al., 2020 [28]	Case Report	38-year-old male (04 months post-transplantation)	Fever, cough	Lymphopenia, reduced of haemoglobin levels, proteinuria, increased levels of CRP, CR, transaminases, LDH. Chest CT showed deterioration	pneumonia	Oseltamivir, MP;	TAC and MMF withdrawal	Discharged home
		38-year-old male (04 months post-transplantation)	Fever, cough	Lymphopenia, reduced of haemoglobin levels, proteinuria, increased levels of CRP, CR, transaminases, LDH. Chest CT showed deterioration	pneumonia	Oseltamivir, MP;	TAC and MMF withdrawal	Discharged home
		64-year-old male (50 months post-transplantation)	Fever, cough, dyspnea, sputum, chest tightness	Leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, proteinuria, anuria. Increased levels of ESR, D-Dimer, CRP, CR, LDH; hyponatremia, Chest CT showed deterioration	Pneumonia, with ventilatory therapy and AKI	Oseltamivir, MP; IVIG,	TAC and MMF withdrawal	Remained-hospitalized
		37-year-old female (08 months post-transplantation)	Fever, cough	Lymphopenia, decreased levels of haemoglobin, increased levels of ESR, D-Dimer, CRP, CR, LDH, transaminases, hyponatremia, proteinuria. Chest CT showed-deterioration	Pneumonia	Oseltamivir, MP; cefixime, IVIG,	TAC reduced and MMF withdrawal	Remained-hospitalized
		47-year-old male (13 months post-transplantation)	Fever, cough, sputum, chest tightness	Lymphopenia, decreased levels of haemoglobin, increased levels of ESR, CR, LDH, hyponatremia, proteinuria. Chest CT showed-deterioration	Pneumonia	Oseltamivir, MP	TAC and MMF withdrawal	Remained-hospitalized
		38-year-old male (33 months post-transplantation)	Fever, cough, sputum, chest tightness	Lymphopenia, increased levels of ESR, CRP, hyponatremia. Chest CT showed-deterioration	Pneumonia	Oseltamivir, MP;	Unchanged	Discharged home

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID-19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Huang J. et al., 2020 [29]	Case Report	58-year-old male (145 months post-transplantation)	Fever, dry cough, shortness of breath	Lymphopenia, low CD4+ and CD8+ count. CT scan revealed typical signs of COVID-19 pneumonia.	Pneumonia. He needed mechanical ventilation and developed multiorgan failure (lung, kidney and heart)	Oseltamivir; Moxifloxacin; MP; High flow humidification oxygen inhalation therapy	Unchanged	Dead
Chen S. et al., 2020 [30]	Case Report	50-year-old male (48 months post-transplantation)	Fever, cough	Lymphopenia, leukopenia, high levels of IL-6 and LDH. Minimal interstitial lesions on CXR	Mild clinical course	Lopinavir/ritonavir, Ceftriaxone	Unchanged	Discharged home
Gandolfini et al. 2020 [32]	Letter to the editor	75-year-old male (120 months post-transplantation)	Fever, cough, myalgia, dyspnea	High levels of IL-6, CRP Cr, LDH and Typical radiological findings of COVID-19 pneumonia with extensive bilateral ground-glass opacities on lung CT scan	Pneumonia, transient liver failure. non-invasive ventilation	Hydroxychloroquine Lopinavir/ritonavir	TAC and MMF withdrawal PRED unchanged	Dead
		52-year-old female (08 months post-transplantation)	Fever, cough, myalgia, dyspnea, diarrhoea.	High levels of IL-6, CRP Cr, LDH and D-dimer. Typical radiological findings of COVID-19 pneumonia with extensive bilateral ground-glass opacities on lung CT scan	Pneumonia. AKI, transient liver failure. non-invasive ventilation	Hydroxychloroquine, Darunavir / cobicistat	TAC and MMF withdrawal, PRED unchanged	Discharged home
		50-year-old male (48 months post-transplantation)	Fever, malaise, vomiting, mild dehydration, productive cough, conjunctivitis and high blood pressure	Lymphopenia, leukocytosis, thrombocytopenia, low levels of haemoglobin. High levels of D-Dimer, PCT and CRP, slight elevation of Cr levels and reduction of eGFR, hyponatremia. Medium lobe consolidation on the posteroanterior chest that progressed to diffuse bilateral infiltrates on CXR	Mild kidney function impairment, pneumonia. He was intubated with ventilatory supportive care	Acetaminophen; Ceftriaxone; Azithromycin; Lopinavir + Ritonavir; Interferon Beta Hydroxychloroquine; Ceftriaxone; Meropenem	TAC and EVE withdrawal	Patient remained hemodynamically stable on respiratory supportive therapy in the ICU

Table 1 – Main clinical and laboratory findings of RTR diagnosed with COVID- 19 (cont.)

Article	Type of publication	Patients	Main symptoms	Main laboratory and imaging results	Complications	Anti-COVID-19 Therapy/ Other treatments	Management of immunosuppressive therapy	Outcomes
Zhu L et al. 2020 [34]	Case Report	52-year-old male (144 months post-transplantation)	Fever, fatigue, dyspnea, tightness and pain in the chest, nausea, loss of appetite, intermittent abdominal pain, occasional dry coughs, headache	Lymphopenia, neutrophilia, monocytosis, increased of ESR, CRP, ALT, IL-2 r receptor, IL-6 and TNF levels, proteinuria. Multiple patchy ground-glass density shadows in the upper lobe of both lungs and the lower lobe of the left lung and a small patchy ground-glass density shadow in the middle lobe of the right lung on CT scan	Pneumonia. He needed oxygen via nasal catheter and lost 10 kg of body weight (poor eating)	Umifenovir; Moxifloxacin; MP; IVIG; Biapenem; Interferon α; Glycyrrhizic Acid Diamine	Fully withdrawal;TAC; MMF and PRED	Discharged home

Table 1 - Legend

AKI: acute kidney injury, ALT: alanine aminotransferase, ARDS: acute respiratory distress syndrome, AST: aspartate aminotransferase, AZA: azathioprine, BUN: blood urea nitrogen, CNI: calcineurin, CPAP: continuous positive airway pressure therapy, Cr: creatinine, CRP: C-reactive protein, CsA: Cyclosporine, CT: computed tomography, CVVH: continuous venovenous hemodiafiltration, CXR: chest X-ray, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESR: erythrocyte sedimentation rate, EVE: everolimus, ICU: intensive care unit, IL-6: interleukin 6, IL-2: interleukin 2, IQR: interquartile range, IV: intravenous, IVIG: Intravenous immunoglobulin, LDH: lactic dehydrogenase (LDH), Mi: mizoribine, MMF: Mycophenolate mofetil, MP: methylprednisolone, MPA: mycophenolate acid, mTORi: mammalian target of rapamycin inhibitors, NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, NT-proBNP; N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, PCT: procalcitonin, PRED: prednisone, PT: prothrombin Time, RRT: renal replacement therapy, RTR: renal transplant recipients, SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, TAC: tacrolimus, TNF: tumor necrosis factor, (-): data not available.

RESUMO

COVID-19 é uma doença emergente associada principalmente à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Essa doença causa a liberação de uma tempestade de citocinas em resposta à infecção viral e pode levar a várias complicações sistêmicas. A lesão renal aguda (LRA) é uma dessas complicações e a terapia renal substitutiva pode ser necessária para o paciente infectado. Nesse contexto, receptores de transplante renal (RTR) e pacientes com doença renal crônica são grupos de risco para COVID-19, devido ao aumento do estado inflamatório e da disfunção endotelial. Além disso, a terapia imunossupressora de manutenção em RTR também pode ser outro fator complicador, uma vez que influencia a resposta do sistema imunológico contra patógenos, incluindo SARS-CoV-2. Porém, acredita-se que os piores desfechos da COVID-19 se devam mais a uma resposta inflamatória exagerada do que à ação direta do vírus. Portanto, em um estado hiper inflamatório, a terapia de imunossupressão poderia ser benéfica. Esta revisão narrativa tem como objetivo apresentar os principais achados clínicos e laboratoriais de 22 estudos envolvendo RTR afetados pela COVID-19, podendo contribuir para o gerenciamento da COVID-19 e suas consequências nesse grupo de risco.

Descritores: Doenças Transmissíveis; Infecções por Coronavírus; Insuficiência renal; Transplante renal.

REFERENCES

1. World Health Organization – WHO [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. March 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Xu D, Zhang H, Gong H-V, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020;1-3.
3. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* 2020;12:244.
4. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant* 2020;00:1-5.
5. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X:30171-3.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
7. CDC – Centers for disease control and prevention classified, March 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/people-at-higher-risk.html>.
8. Brazil, Ministry of health [Internet]. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV), March 2020. Available from: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/05/Protocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>.
9. WHO DASHBOARD - WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. June 2020. Available from: <https://covid19.who.int>.
10. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37:323-37.
11. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transplantation* 2020;0:1-3.
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
13. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa J, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single-centre cohort of kidney recipients. *American Journal of Transplantation* 2020;00:1-2.
14. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Sevillano Á, et al. SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients with Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2020;10.

15. Billah M, Santeusano A, Delaney V, Cravedi P, Farouk SS. A Catabolic State in a Kidney Transplant Recipient with COVID-19. *Transplant International* 2020.
16. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney International* 2020;97:1076–82.
17. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single-centre observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int* 2020; S0085-2538:30365-3.
18. Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: A focus on pharmacokinetics. *American Journal of Transplantation* 2020;00:1–6.
19. Kates OS, Fisher CE, Stankiewicz K, Karita HC, et al. Earliest cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) identified in solid organ transplant recipients in the United States. *American Journal of Transplantation* 2020;00:1–6.
20. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020.
21. The Columbia University Kidney Transplant Program. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *J Am Soc Nephrol* 2020;3:1150–1156.
22. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol* 2020;S0302-2838:30214-1.
23. Arpali E, Akyollu B, Yelken B, et al. Case Report: A Kidney Transplant Patient with Mild COVID-19. *Transpl Infect Dis* 2020;00:e13296.
24. Bussalino E, De Maria A, Russo R, Paoletti E. Immunosuppressive therapy maintenance in a kidney transplant recipient SARS-CoV-2 pneumonia: a case report. *Am J Transplant* 2020;00:1–3.
25. Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2020;00:1–6.
26. Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant* 2020;00:1–3.
27. Ning L, Liu L, Li W, et al. Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection in A Renal Transplant Recipient: Case Report. *Am J Transplant* 2020;00:1–5.
28. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *European Urology* 2020.
29. Huang J, Lin H, Wu Y, et al. COVID-19 in posttransplant patients-report of 2 cases. *Am J Transplant* 2020;10.
30. Chen S, Yin Q, Shi H, et al. A familial cluster, including a kidney transplant recipient, of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Am J Transplant* 2020;00:1–6.
31. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, et al. SARS Cov2 infection in a renal transplanted patients. A case report. *Am J Transplant* 2020;00:1–3.
32. Gandolfini I, Delsante M, Enrico Fiaccadori E, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2020;00:1–3.
33. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* 2020;00:1-4.
34. Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020;00:1-5.
35. Li Z, Wu M, Yao J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *MedRxiv* 2020;1-25.
36. Johns Hopkins University & Medicine [Internet] – Coronavirus Resource Center. June 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
38. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020;395:497-506.
39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
40. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int* 2020;97:829-38.
41. Sakaguchi S, Wing K, Yamaguchi T. Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg. *Eur J Immunol* 2009;39:2331-6.
42. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine* 2020;8:420-2.
43. Shi Y, Wang Y, Shao C. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;27:1451-1454.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1-155.
45. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:521-6.

46. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2020.
47. Ma-Lauer Y, Zheng Y, Malešević M, von Brunn B, Fischer G, von Brunn A. Influences of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivatives on cellular cyclophilins and viral nucleocapsid protein during human coronavirus 229E replication. *Antiviral Res* 2020;173:104620.
48. Orlando G, Lerut J, Soker S, Stratta RJ. Regenerative Medicine Applications in Organ Transplantation. Thomas SS, Mehra MR. In: *Current Status of Heart Transplantation*. 1st ed. Academic Press 2014:403-425.
49. López-Oliva MO, González E, Miranda RJ, Jiménez C. Management of kidney transplant immunosuppression in positive coronavirus infection requiring hospital admission. Parma, Italy, European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, 2020. Available from: https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/Management_of_kidney_transplant_immunosuppression_LaPaz.pdf.
50. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med* 2019.
51. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. *Nefrología*. 2020.
52. FDA – U.S. Food & Drug Administration [Internet] – FDA Drug Safety Communication. April 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
53. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol* 2020;127:104380.
54. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020;1-3.
55. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:398-400.
56. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545-1548.
57. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582–1589.
58. ABTO - Registro Brasileiro de Transplante [internet] - RBT. July 2020. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-leitura.pdf>
59. ABTO - Novo Coronavírus – SARS-COV-2 Recomendações no Cenário de Transplantes de Órgãos Sólidos [internet]. July 2020. Available from: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Recomendacoes%20SARS-Cov-2%20TOS_COINT%20032020%20v_pdf-3.pdf
60. ABTO - ABTO recomendam antero transplantes ativos o quanto for possível [internet]. July 2020. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Circular%20Cononavi%CC%81rus%20-%20Diretoria%20e%20Conselho%20ABTO.pdf>
61. Khairallah P, Aggarwal N, Awan AA, et al. The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient - One year into the pandemic. *Transpl Int*. 2021;34:612-621.
62. Windpessl M, Bruchfeld A, Anders HJ, et al. COVID-19 vaccines and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:291-293.
63. American Society of Transplantation: Covid-19 FAQ fact sheet, 2021. Available at: <https://www.myast.org/covid-19-vaccine-faq-sheet>. Accessed May 9, 2021.
64. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021; S0085-2538(21)00348-3.
65. Castells MC, Phillips EJ: Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med*. 2021; 384: 643–649.
66. Heldman MR, Limaye AP. SARS-CoV-2 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: Will They Be Safe and Effective and How Will We Know? *JASN* 2021; 32:1021-1024.

Acknowledgements

The authors thank FAPEMIG, CAPES and CNPq/Brazil.

KBG is grateful to CNPq Research Fellowship (PQ).

Role of authors

SRM and LVA contributed to the review of all articles,
writing of the manuscript and interpretation of the results.

APLM was involved in the planning and supervision of the work.

JKPR, BEFM, KPF, KBG, and LMSD made substantial contributions and critical reviews.

PNA and MLMVC contributed to the design of the research.

All authors discussed the results and commented on the manuscript.

RESOLUÇÃO DE DISFUNÇÃO PRECOCE GRAVE DE ENXERTO HEPÁTICO EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM USO DE N-ACETILCISTEÍNA: RELATO DE CASO

N-acetyl cysteine use in a Pediatric Patient with Severe Early Allograft Dysfunction: Case Report

Helry Luiz Lopes Cândido¹, Gabriel Guerra Cordeiro², Pedro Lukas do Rêgo Aquino³,
Guilherme Lopes Cândido Honório³, Lígia Patrícia de Carvalho Éboli¹, Paulo Sérgio Vieira de Melo¹,
Olival Cirilo da Fonseca Neto¹, Anderson André Pantoja Dias¹, Américo Gusmão Amorim¹,
Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo¹, Norma Thomé Jucá¹, Lara Neves Souza¹, Cláudio Moura Lacerda¹

RESUMO

A disfunção precoce de enxerto hepático consiste em uma síndrome multifatorial caracterizada por alterações clínicas e laboratoriais associadas à alta morbidade nos primeiros dias pós-transplante. Relacionada à lesão de isquemia e reperfusão do fígado, pode levar em sua forma mais grave a alterações sistêmicas abruptas. Apesar de ser um quadro grave, as alterações podem ser transitórias, possibilitando recuperação do enxerto hepático. Sua ocorrência em população pediátrica é rara. A N-acetilcisteína, comumente utilizada no tratamento de hepatotoxicidade secundária à overdose por paracetamol, tem surgido como alternativa eficaz na melhora clínica de pacientes transplantados com má função de enxerto. Relatamos um caso de paciente do sexo masculino, dois anos, submetido a transplante de fígado por atresia de vias biliares, sem intercorrências intraoperatórias. Evoluiu com quadro de disfunção precoce grave de enxerto no segundo dia pós-operatório, sem boa resposta às medidas de suporte, cogitando-se indicação de retransplante. Foi iniciada administração de n-acetilcisteína, dosagem de 100mg três vezes ao dia, progredindo com melhora clínica significativa, sobretudo da função hepática. O acompanhamento de dados clínicos e laboratoriais de pacientes no período pós-transplante é fundamental, tendo em vista riscos e graves repercussões da disfunção precoce do enxerto hepático. A N-acetilcisteína é uma droga que tem sido relatada atuando no aumento da oferta de oxigênio tecidual e na remodelação dos hepatócitos, a partir da recuperação dos níveis de glutatona. Os efeitos em pacientes com disfunções hepáticas pós-transplante têm sido promissores nos poucos relatos científicos de seu uso, como o caso em questão.

Descritores: Acetilcisteína, Disfunção Primária do Enxerto, Sobrevida de Enxerto, Transplante Hepático, Pediatria.

Instituição:

¹ Unidade de Transplante de Fígado, Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Universidade de Pernambuco - Pernambuco/PE

² Centro de Ciências Médicas, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco - Pernambuco/PE

³ Curso de Medicina, Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Universidade de Pernambuco - Pernambuco/PE

Correspondência:

Gabriel Guerra Cordeiro
Email: gguerra.2607@gmail.com

Recebido em 11/12/2020

Aceito em: 25/02/2021

INTRODUÇÃO

A atresia de vias biliares (AVB) é uma colangiopatia neonatal idiopática caracterizada por obstrução inflamatória progressiva dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos.¹ Fatores relacionados à evolução da doença podem justificar a maior frequência de hipoplasia de veia porta (VP) em portadores de AVB, tais como: esclerose e fibrose rapidamente progressivas, colangite de repetição e a hipertensão portal.^{1,2} A cirurgia de Kasai descrita em 1959, comporta-se como uma ponte para o transplante hepático, que é o tratamento definitivo.

A técnica de Kasai consiste em uma portoenterostomia hepática, criando uma derivação biliodigestiva entre o porta hepatis e uma alça jejunal em Y-de-Roux. Entretanto, apenas 20 a 30% das crianças operadas pela técnica de Kasai tornam-se anictéricas após essa cirurgia e cerca de 90% das crianças ainda necessitarão de transplante de fígado.¹⁻³

O transplante hepático deve ser indicado para casos selecionados, visto que, por mais que tenham havido avanços na técnica cirúrgica e inovações nas drogas imunossupressoras, muitas complicações graves ainda acontecem. Uma dessas complicações é a disfunção primária de enxerto (DPE), caracterizada por má função do enxerto hepático pós-transplante, sendo associada à alta mortalidade. Quanto mais jovem o receptor, mais rara é a ocorrência de DPE.^{3,4} A disfunção precoce do enxerto (EAD - early allograft dysfunction) e o não funcionamento primário (PNF - primary nonfunction) são divisões da DPE.^{2,3} A DPE ocorre de 5 a 36% dos transplantes hepáticos³ e sua evolução para PNF pode atingir até 8% dos casos.³⁻⁵

A N-acetilcisteína (NAC) é uma droga cujos mecanismos reais de atuação não são totalmente elucidados na área científica, mas seus efeitos nos pacientes com problemas hepáticos graves têm sido promissores em seus poucos relatos científicos de uso, como o caso em questão.⁶

O presente artigo objetiva descrever um caso de PNF em paciente pediátrico com melhora substancial através da administração de NAC, demonstrando a importância, pouco relatada na literatura, da aplicação desse medicamento como alternativa terapêutica para o referido quadro.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, dois anos de idade, nascido de parto natural a termo, sem intercorrências, apresentando intensa icterícia neonatal no primeiro dia de vida, associada à colúria e acolia fecal. Não houve remissão do quadro mesmo após fototerapia. Foi realizada USG de abdômen, constatando-se hepatomegalia com textura heterogênea, ausência de dilatações biliares intra-hepáticas, espessamento ecogênico em região periportal e achados compatíveis com quadro de atresia de vias biliares. Com o diagnóstico, foi realizada portoenterostomia de Kasai no segundo mês de vida, porém, sem melhora do quadro colestatístico. Paciente foi alocado à lista de transplante hepático (TH) com escore PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) 39. Exames laboratoriais no pré-operatório

evidenciaram: índice internacional normalizado (INR) - 1,18; aspartato aminotransferase (AST) - 223,57 U/L; alanina aminotransferase (ALT) - 203 U/L; bilirrubinas total e direta (BT e BD), respectivamente - 17,46 e 16,19 mg/dl; desidrogenase láctica (DHL) - 284,6 U/L. Foi submetido a TH com um ano e 10 meses de vida, doador falecido, técnica cirúrgica convencional sem bypass e anastomose bílio-digestiva. Não houve síndrome pós-reperfusão do enxerto, com produção de bile no intraoperatório. Tempo de isquemia total do enxerto foi próximo de nove horas, sendo a isquemia fria de oito horas e dez minutos e a isquemia quente de 45 minutos.

Paciente evoluiu com disfunção precoce grave do enxerto, evidenciado no segundo dia pós-operatório (DPO), com exames registrando: INR - 8,15; AST - 7338 U/L; ALT - 2799 U/L; BD - 9,38 mg/dl; BT - 10,6 mg/dl; DHL - 4102 U/L. Houve piora do quadro, sendo cogitada indicação de retransplante. Realizou-se biópsia do enxerto, evidenciando hepatopatia inflamatória subaguda, com alterações regenerativas e áreas de necrose (Figuras 1A e 1B). Diante do quadro, foi iniciada administração de N-acetilcisteína (100mg), com dose inicial intravenosa e manutenção oral (8/8h), no segundo DPO. O paciente progrediu com melhora significativa do quadro sobretudo na função hepática, evidenciado no sétimo dia pós-operatório: INR - 3,22; ALT - 296,4U/L; AST: 72U/L. (Tabela 1). No seguimento de um ano pós-transplante, o paciente apresentou boa evolução, permanecendo sem queixas ou sinais de disfunção hepática.

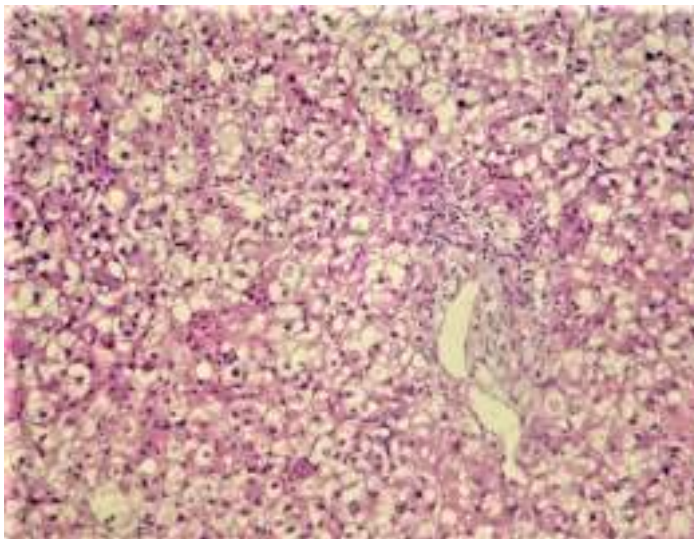
DISCUSSÃO

As complicações do transplante hepático podem ser desde vasculares até disfunção primária do enxerto implantado, a qual pode se manifestar através da EAD ou da PNF. Desse modo, os esforços para o diagnóstico precoce dessa disfunção são extremamente necessários.^{7,8} Os estudos utilizam-se de diferentes parâmetros e pontos de corte para o diagnóstico de EAD. As alterações laboratoriais relacionadas com o metabolismo e a função hepática nos primeiros dias após o transplante são a base da suspeita diagnóstica. Desse modo, elevação sérica das enzimas transaminases, quadro de coagulopatia e redução da produção biliar são os principais indícios da EAD. Um dos critérios mais utilizados é o de Ploeg et al,⁷ com mensuração do nível de transaminases e do tempo de protrombina, respectivamente. Neste estudo, a EAD é caracterizada por AST >2.000UI/L, TP acima de 16 segundos e nível de amônia maior que 50µmol/L entre o segundo e sétimo dia de pós-operatório.⁷

Helry Luiz Lopes Cândido, Gabriel Guerra Cordeiro, Pedro Lukas do Rêgo Aquino, Guilherme Lopes Cândido Honório, Lígia Patrícia de Carvalho Éboli, Paulo Sérgio Vieira de Melo, Olival Cirilo da Fonseca Neto, Anderson André Pantoja Dias, Américo Gusmão Amorim, Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo, Norma Thomé Jucá, Lara Neves Souza, Cláudio Moura Lacerda

Figura 1 - Cortes histológicos do enxerto hepático no 4º dia pós-operatório, evidenciando difusa esteatose predominantemente microvesicular do parênquima, alterações regenerativas e pequenas áreas de necrose compatíveis com lesão de preservação grau 3.

1 A



1 B

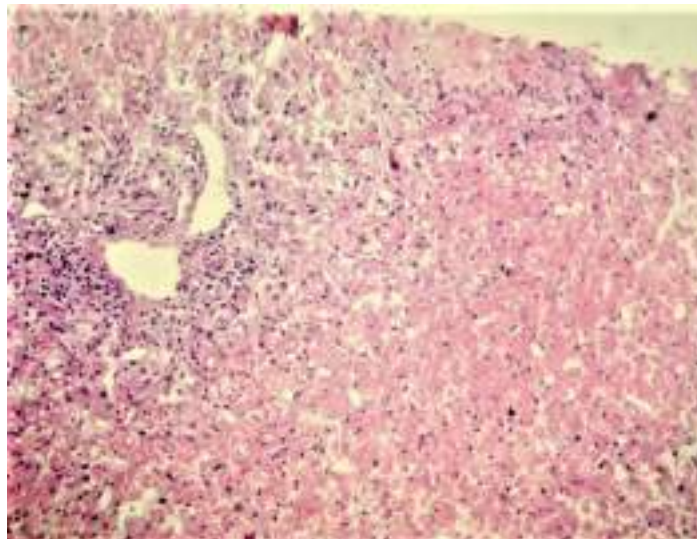


Tabela 1 - Evolução laboratorial pré e pós-transplante do paciente, indicando melhora importante do quadro com início da administração de N-acetilcisteína, sobretudo na função hepática

	BT	BD	INR	AST	ALT	DHL	LAC	PQT
Pré-operatório	17,4	16,2	1,18	223,5	203	284	1,4	121
POI	10	9,4	2,1	1944	777	2740	1,9	108
1º DPO	10,6	9,6	6,39	5688	2388	4102	2,1	78
2º DPO	11,1	9,4	8,15	7388	2799	3079	3,8	72
3º DPO	12,5	10,1	8,42	7787	2435	881	4,7	97
4º DPO	11,2	9,0	8,84	2110	931	514	5,5	105
5º DPO	9,67	7,96	3,5	361	566	320	3,4	98
7º DPO	7,93	6,85	3,22	72	296	283	1,7	118
10º DPO	5,36	4,44	1,39	33,1	59,3	185	0,9	153
6 meses PO	0,55	0,27	1,15	44	54	251	-	148
1 ano PO	0,66	0,32	1,06	35,8	40,6	246	-	162

Legenda: POI: Pós-operatório Imediato; DPO: Dia Pós-operatório; PO: Pós-operatório; BT: Bilirrubina Total; BD: Bilirrubina Direta; INR: Índice Internacional Normalizado; AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; DHL: Desidrogenase Láctica; UR: Ureia; CRT: Creatinina; FBN: Fibrinogênio; PQT: Contagem de Plaquetas (10^3).

O PNF é uma condição evoluída e mais grave da EAD que resulta em retransplante precoce ou óbito. Algumas manifestações clínicas dessa fase mais avançada são: encefalopatia hepática, hipercalemia, acidose metabólica e insuficiência renal oligúrica.⁸ Um dos critérios de diagnóstico da PNF difundido é o da United Network for Organ Sharing (UNOS) sendo eles AST ≥ 3.000 , associado a pelo menos um dos seguintes: INR ≥ 2.5 ; acidose, caracterizada por pH arterial $\leq 7,30$ ou pH venoso $\leq 7,25$ e/ou lactato $\geq 4\text{mMol/L}$. Assim, no caso descrito, o paciente estava fazendo um quadro compatível com PNF por apresentar valor de AST de 7338 u/l e INR de 8,15, segundo os critérios da UNOS.

A fisiopatologia da EAD encontra-se centrada, principalmente, na isquemia sofrida pelo enxerto na cirurgia de captação do órgão, após clamp da artéria aorta. Após esse período, surge o período de isquemia fria, na qual o enxerto será conservado sobre temperaturas baixas, entretanto, haverá falta de nutrição celular.^{9,10} Apesar da falta de nutrição celular, o órgão exposto à isquemia fria mantém inalterado seu aspecto macroscópico. Na fase de reperfusão hepática na cirurgia do receptor pode ocorrer síndrome de reperfusão, caracterizada por alterações bioquímicas, resultantes da hipóxia persistente das células endoteliais. Isso causa formação de radicais livres que danificam as células do endotélio hepático e ativam as células de Kupffer, resultando em alterações nos níveis de proteínas associadas a eventos inflamatórios e imunológicos.⁹ Os achados do exame histopatológico incluem infiltrado inflamatório agudo, dano hepatocelular, como necrose coagulativa e grandes infiltrados de neutrófilos, que caracterizam a disfunção do enxerto.¹¹ No caso relatado, o histopatológico evidenciou hepatopatia inflamatória subaguda, reforçando-se a síndrome de disfunção primária do enxerto.

Algumas drogas parecem ajudar na recuperação da DPE e foram usadas em estudos, como por exemplo a prostaglandina E1 (PGE1), prostaglandina ¹² e óxido nítrico (NO).¹²⁻¹⁴ PGE1 promete evitar insuficiência hepática fulminante, revertendo insuficiência hepática aguda em recém-transplantados.¹² Foley et al ¹⁵ administraram PGE1 (0,2-0,8 mg / kg por hora), em associação com outros fármacos para os receptores durante transplante de fígado e descobriram que essas drogas impediam a evolução para PNF e melhoraram os resultados clínicos. Outros autores também mostraram benefícios em seu estudo com o uso dessa droga.¹² Entretanto, uma meta-análise não produziu evidência de que a administração de pacientes com PGE1 na DPE reduz o risco de morte ou necessidade de re-transplante

de fígado.¹⁶ Desse modo, o efeito de PGE1 no PNF merece maior investigação. Acredita-se que o PGI2 desempenhe um papel superior ao PGE1, com respeito à inibição da agregação plaquetária, e esse ácido graxo também inibe a produção de citocinas.¹³

O uso da N-acetilcisteína (NAC) endovenosa é padrão para tratamento da insuficiência hepática aguda associada à intoxicação pelo acetaminofeno.¹⁷ Entretanto, as outras causas de insuficiência hepática aguda, como na disfunção precoce grave de enxerto no pós-operatório de transplantes hepáticos, o uso da NAC ainda não é difundido. Alguns estudos sugerem que a N-acetilcisteína também possa beneficiar pacientes com outras formas de insuficiência hepática aguda, através do aumento do fluxo sanguíneo ao fígado, bem como aumento da oferta de oxigênio ao órgão.¹⁷⁻¹⁹ Foley et al mostraram benefícios com o uso da droga em associação com outros fármacos, na dosagem de 6g em receptores de transplante hepático.¹⁵ Porém, ainda não há ensaios clínicos que comprovem a melhora do prognóstico nesses casos. No caso descrito, a NAS mostrou-se efetiva, segura e sem notórios efeitos adversos, ressaltando sua importância como alternativa terapêutica.

A NAC é um precursor acetilado do aminoácido L- $\square$ cisteína, tendo sido relatada atuando no aumento da oferta de oxigênio tecidual e na remodelação dos hepatócitos, a partir da recuperação dos níveis de glutatona depletados na fase de isquemia fria. Essa redução dos estoques de glutatona dificulta a capacidade hepática de superar o estresse oxidativo da reperfusão.¹⁸ A capacidade da NAC agir de forma análoga à glutatona, reagindo com os radicais livres através dos grupos sulfidríla ou como substrato para a sua síntese tem originado diversos estudos que buscam elucidar a sua eficácia na prevenção e tratamento das lesões associadas à formação de radicais livres em vários órgãos, especialmente nos fenômenos envolvendo isquemia e reperfusão. Tais fenômenos encontram-se presentes na maioria dos procedimentos cirúrgicos de grande porte que envolvem, sobretudo, a isquemia celular, tais como manobra de Pringle: oclusão temporária do hilo hepático para controle de hemorragia no trauma de fígado, de forma total ou parcial nas ressecções hepáticas e nos casos de transplante de fígado.¹⁸ Modarresi et al apresentou em seu estudo benefícios da administração precoce da NAC na lesão renal tubular aguda pós-transplante de rim, através da medição de um marcador de lesão renal aguda precoce, lipocalina urinária associada a gelatinase e neutrófilos (u-NGAL), tendo obtido melhora da função do enxerto.¹⁹

Em uma revisão integrativa da literatura, Salviano et al, em 2019, mostraram que a NAC é uma droga segura e sem efeitos adversos significativos nos receptores de transplante renal, entretanto não conseguiram demonstrar sua eficácia sobre os biomarcadores urinários.²⁰

Com base nas evidências consolidadas da NAC para uso na insuficiência hepática aguda por intoxicação pelo acetaminofeno, bem como seu metabolismo antioxidante descrito na literatura,¹⁸ foi usada no tratamento da disfunção precoce grave de enxerto hepático do caso descrito. A dose usada foi de 100mg/kg, via oral, com manutenção de 8/8h, a mesma preconizada nos casos de insuficiência hepática aguda por acetaminofeno.^{6,17} A droga é feita mais comumente por via intravenosa, entretanto Woodhead et al, em 2018, também demonstraram efetividade da droga por via oral no tratamento de overdose por acetaminofeno e, assim, optou-se pela via oral no caso relatado.¹⁴

CONCLUSÃO

A identificação precoce e o acompanhamento adequado dos dados clínicos e laboratoriais em quadros de DPE grave são determinantes para um bom prognóstico dos pacientes. A NAC, fármaco amplamente utilizado no tratamento de overdose por acetaminofeno, também tem se mostrado eficaz no tratamento da DPE grave. Esse medicamento permite a remodelação e proteção dos hepatócitos, a partir da recuperação dos níveis de glutathione no fígado, tornando o enxerto menos susceptível ao estresse oxidativo pós-reperusão.

Tal droga contribuiu para a resolução do caso descrito, tendo se apresentado segura, satisfatória e sem desencadear notórios efeitos adversos. À vista disso, a administração da NAC surge como alternativa terapêutica, que parece ser promissora em casos de má função do fígado nos primeiros dias pós-transplante.

ABSTRACT

Early allograft dysfunction consists of a multifactorial syndrome characterized by clinical and laboratory abnormalities associated to high morbidity in the early postoperative period. As to liver ischemia and reperfusion injury, in its most severe form it can lead to sudden systemic changes. Despite being a serious condition, it may be transient, allowing recovery of the liver graft. Its occurrence in pediatric population is rare. N-acetylcysteine, commonly used to treat hepatotoxicity secondary to paracetamol overdose, has emerged as an effective alternative in the clinical improvement of transplant results in patients with poor graft function. Patient was two-year-old male, who underwent liver transplantation due to biliary atresia with no intraoperative complications. The patient evolved with severe early graft dysfunction on the second postoperative day, with no good response to supportive procedures, and indication for retransplantation has been considered. Administration of n-acetylcysteine started with a 100mg dosage three times a day, progressing with significant clinical improvement, especially in the liver function of the patient. Clinical and laboratory monitoring in the post-transplant period is essential, due to the risks and serious repercussions of early liver graft dysfunction. N-acetylcysteine is a drug reported to act increasing the supply of tissue oxygen and in remodeling hepatocytes from the recovery of the glutathione levels. Effects in patients with post-transplant liver dysfunction have been promising in few scientific reports as to its use, as the case in question.

Keywords: Acetylcysteine, Primary Graft Dysfunction, Graft Survival, Liver Transplant, Pediatrics.

REFERÊNCIAS

1. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology*. 1999;212:249-56.
2. Silveira TR. Icterícia colestática neonatal. In: Miura E, Procianoy RS, editores. *Neonatologia: princípios e prática*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1977.p.196-212.
3. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl*. 2007;13(2):227-33.
4. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(2):125-37. Review.
5. Lee WM et al Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2009;137:856–64.
6. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991;324:1852–7.
7. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-13.
8. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(2):125-37. Review
9. Cortes M, Pareja E, García-Cañaveras JC, Donato MT, Montero S, Mir J, et al. Metabolomics discloses donor liver biomarkers associated with early allograft dysfunction. *J Hepatol*. 2014;61(3):564-74.
10. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1713-24.
11. Ricca L, Lemoine A, Cauchy F, Hamelin J, Sebah M, Esposti DD, et al. Ischemic postconditioning of the liver graft in adult liver transplantation. *Transplantation*. 2015;99(8):1633-43.
12. Takaya S, Doyle H, Todo S, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:1862-7.
13. Bärthel E, Rauchfuss F, Hoyer H, Habrecht O, Jandt K, Götz M, et al. Impact of stable PGI2 analog iloprost on early graft viability after liver transplantation: a pilot study. *Clin Transplant* 2012;26:E38-47
14. Woodhead, K., & Foex, B. A. (2018). BET 1: In paracetamol overdose, is oral N-acetylcysteine as effective as intravenous N-acetylcysteine? *Emergency Medicine Journal*, 35(10), 643.2–645. doi:10.1136/emered-2018-208093.2 .
15. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg*. 2005;242:724-31.
16. Cavalcanti AB, De Vasconcelos CP, Perroni de Oliveira M, Rother ET, Ferraz L Jr. Prostaglandins for adult liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9: CD006006
17. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991;324:1852–7.
18. Walsh TS, Hopton P, Philips BJ, et al. The effect of N-acetylcysteine n oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1998;27:1332–40.
19. Modarresi, A., Nafar, M., Sahraei, Z., Salamzadeh, J., Chaibakhsh, S., Ziaie, S., ... Einollahi, B. (2018). N-acetylcysteine decreases urinary level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in deceased-donor renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Biomarkers*, 23(6), 589–596. doi:10.1080/1354750x.2018.1468823
20. Salviano, M. E. M., Lima, A. S., Tonelli, I. S., Correa, H. P., & Chianca, T. C. M. (2019). Disfunção e não função primária do enxerto hepático: revisão integrativa. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, 46(1). doi:10.1590/0100-6991e-20192039

Helry Luiz Lopes Cândido, Gabriel Guerra Cordeiro, Pedro Lukas do Rêgo Aquino, Guilherme Lopes Cândido Honório, Lígia Patrícia de Carvalho Éboli, Paulo Sérgio Vieira de Melo, Olival Cirilo da Fonseca Neto, Anderson André Pantoja Dias, Américo Gusmão Amorim, Priscylla Jennie Monteiro Rabêlo, Norma Thomé Jucá, Lara Neves Souza, Cláudio Moura Lacerda

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe multidisciplinar da Unidade de Transplante de Fígado de Pernambuco, que se dedica continuamente e de maneira inspiradora ao cuidado dos pacientes, incluindo o do caso apresentado.

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 sequência: 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.113-20.

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

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

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

TESES

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

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

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

HOMEPAGE

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

PARTE DE UMA HOMEPAGE

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

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

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

Tabelas

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

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