

## ARTIGOS ORIGINAIS

- Relação entre a força da musculatura respiratória e capacidade vital na mortalidade em lista de espera e no pós-operatório do transplante de fígado.
- Infecção urinária pós-transplante renal e uso de cateter ureteral duplo j.
- Adolescência, transplante hepático e adesão à medicação.

## ARTIGOS DE REVISÃO

- Imunossupressão no transplante de intestino e multivisceral – Revisão de literatura.
- Monitorização imunológica no transplante renal.

Apoio:



# JBT – Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO  
Avenida Paulista, 2001 – 17º andar – cj. 1704/1707 – CEP 01311-300 – São Paulo – SP – Brasil  
Fone/Fax: (11) 3283-1753 / 3262-3353 / 3289-3169 – E-mail: abto@abto.org.br – www.abto.org.br

Periodicidade: trimestral

JBT – J Bras Transpl, São Paulo. V.14, n.4, p.1589-1620, out/dez 2011

## Editor Chefe

Mário Abbud Filho – SP

## Editores Assistentes

Ilka Boim – SP

Nicolas Panajatopoulos – SP

## Editores Adjuntos

Ben-Hur Ferraz Neto

Henry de Holanda Campos

José Osmar Medina Pestana

Maria Cristina Ribeiro de Castro

Valter Duro Garcia

Walter Antonio Pereira

## Conselho Editorial Nacional

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

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

## Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)

*Presidente*

B. D. Kahan (Houston-USA)  
F. Delmonico (Boston-USA)  
G. Opelz (Heidelberg – Alemanha)  
H. Kreis (Paris-França)  
J. M. 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 Societè  
Francophone de Transplantation*  
D. Glotz (Paris-França)  
Y. Lebranchu (Tours-França)

*Representantes da Organizaçión  
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

1995/1995 – Presidente – Elias David-Neto

1996/1997 – Presidente – Valter Duro Garcia

1998/1999 – Presidente – Henry de Holanda Campos

2000/2001 – Presidente – José Osmar Medina Pestana

2002/2003 – Presidente – Walter Antonio Pereira

2004/2005 – Presidente – Maria Cristina Ribeiro de Castro

2006/2007 – Presidente – Valter Duro Garcia

# JBT – Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT – J Bras Transpl, São Paulo. V.14, n.4, p.1589-1620, out/dez 2011

## Diretoria (Biênio 2010 - 2011)

<b>Presidente</b>	Ben-Hur Ferraz Neto
<b>Vice-Presidente</b>	Henry de Holanda Campos
<b>Secretário</b>	Lucio Pacheco Moreira
<b>2º Secretário</b>	Marida Mazzali
<b>Tesoureiro</b>	Joel de Andrade
<b>2º Tesoureiro</b>	Alfredo Inácio Fiorelli

<b>Conselho Consultivo:</b>	Maria Cristina Ribeiro de Castro
	Walter Antonio Pereira
	Valter Duro Garcia
	Jorge Milton Neumann
	José Osmar Medina Pestana
	Mário Abbud Filho

### Redação e Administração

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

### Secretária

Sueli Benko

### Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Fone/Fax: (11) 3283-1753 / 3262-3353 / 3289-3169 – E-mail: [abto@abto.org.br](mailto:abto@abto.org.br) – [www.abto.org.br](http://www.abto.org.br)

### Produção • Diagramação • Acabamento

Sueli Benko

**Publicação Eletrônica constante do site oficial da ABTO - [www.abto.org.br](http://www.abto.org.br)**

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**

<b>EDITORIAL .....</b>	<b>1593</b>
------------------------	-------------

**ARTIGOS ORIGINAIS**

<b>Relação entre a força da musculatura respiratória e capacidade vital na mortalidade em lista de espera e no pós-operatório do transplante de fígado .....</b>	<b>1594</b>
--	-------------

*Vivian Limongi, Evelise Juliane Cestaro, Cristina Aparecida Veloso-Guedes, Stela Talazzo Rosalen, Áurea Maria Oliveira da Silva, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin.*

<b>Infecção urinária pós-transplante renal e uso de cateter ureteral duplo j .....</b>	<b>1598</b>
--	-------------

*Cláudia Maria Costa de Oliveira, João Batista Gadelha Cerqueira, Daniela Costa de Oliveira Santos, Márcia Uchoa Mota, Silvana Albuquerque Andrade, Evelyne Santana Girão, Leyla Castelo Branco Marques, Wilson Mendes Barroso, Ailson Gurgel Fernandes, Paula Castelo Branco Camurça Fernandes, João Evangelista Júnior.*

<b>Adolescência, transplante hepático e adesão à medicação .....</b>	<b>1603</b>
--	-------------

*Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez, Maria de Fátima Joaquim Minetto, Mônica Beatriz Parolin, Júlio Cezar Uilli Coelho, Mariane Bagatin Bermudez, Adriane Celli.*

**ARTIGOS DE REVISÃO**

<b>Imunossupressão no transplante de intestino e multivisceral – Revisão de literatura .....</b>	<b>1610</b>
--	-------------

*Alisson Paulino Trevizol, Pedro Takata, Rafael Pécora, André Ibrahim David*

<b>Monitorização imunológica no transplante renal .....</b>	<b>1614</b>
---	-------------

*Erika Lamkowski Naka, Niels Olsen Saraiva Camara*

## EDITORIAL

Neste número estão publicados artigos originais e de revisão que trazem atualização na área dos transplantes. Dentre os artigos originais, Limongi e cols avaliaram a força da musculatura respiratória e da capacidade vital de pacientes em lista de espera após transplante de fígado, mostrando correlação inversa com a mortalidade - quanto menor os níveis desses parâmetros respiratórios, maior a mortalidade dos pacientes. Entretanto, a etiologia alcoólica, presença de ascite e dispneia não tiveram relação com a taxa de mortalidade, tornando-se importante a avaliação do paciente como um todo.

No artigo que avalia a ocorrência de infecção urinária pós-transplante renal, Oliveira e cols mostraram associação positiva entre essa afecção e o uso do cateter ureteral duplo J, sem impacto na ocorrência de fístula urinária.

No estudo da adesão ao tratamento medicamentoso após o transplante de fígado em adolescentes, Bermudez e cols observaram que o perfil psicológico do paciente, assim como dos seus familiares, interfere na adesão ao tratamento imunossupressor e consequentemente na rejeição aguda.

A imunossupressão acompanha o transplante de órgãos e tecidos, viabilizando a sua realização como abordagem terapêutica para várias doenças, às vezes como única opção. Neste número são apresentadas duas revisões sobre o tema. No artigo sobre a imunossupressão no transplante de intestino e multivisceral, Trevisol e cols apresentaram a comparação entre três esquemas diferentes, todos envolvendo o Tacrolimus. O uso desse agente imunossupressor tornou viável a realização do

transplante de intestino, assim como o multivisceral, tendo em vista sua elevada potência em inibir a resposta imunológica. Destaca-se ainda a importância da terapia de indução, permitindo a redução dos níveis de Tacrolimus, o que acarreta queda da ocorrência de complicações devido ao seu uso, como a doença linfoproliferativa. Entretanto, as complicações infecciosas mantiveram-se importantes, sendo as responsáveis principais pelo óbito. Dentre os três protocolos avaliados, mostrou-se mais adequado o que proporcionou redução da taxa de rejeição celular aguda associada à maior sobrevida.

No artigo sobre monitorização imunológica no transplante renal, Naka e cols relataram que as melhorias na avaliação imunológica pré-transplante e a disponibilidade de novas medicações imunossupressoras aumentaram a gama de opções para o tratamento após o transplante, sendo esses fatores responsáveis pelo grande sucesso dos programas de Transplante Renal em curto prazo, tornando possível o transplante entre indivíduos não aparentados, com uma incidência de rejeição aguda satisfatória. A reatividade imunológica contra o enxerto, presente em diferentes graus durante todo o período após o transplante, permanece pouco acessível pelos exames de rotina disponíveis. Os métodos diagnósticos atuais não são capazes de identificar as diferentes variações dessa reatividade, que é bastante heterogênea, compreendendo um amplo espectro que varia de rejeição a tolerância. Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de ensaios clínicos voltados para a monitorização imunológica após o transplante renal, os quais possibilitariam o diagnóstico precoce de eventos deletérios ao enxerto, além de melhor individualização da terapia imunossupressora.

**EDNA FRASSON DE SOUZA MONTERO**

Editora Convidada

# RELAÇÃO ENTRE A FORÇA DA MUSCULATURA RESPIRATÓRIA E CAPACIDADE VITAL NA MORTALIDADE EM LISTA DE ESPERA E NO PÓS-OPERATÓRIO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

*Relationship between respiratory muscle strength and vital capacity in mortality on waiting list and the postoperative liver transplantation*

Vivian Limongi, Evelise Juliane Cestaro, Cristina Aparecida Veloso-Guedes, Stela Talazzo Rosalen, Áurea Maria Oliveira da Silva, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin.

## RESUMO

**Introdução:** O transplante de fígado é o único tratamento efetivo para as doenças hepáticas crônicas terminais. O número de pacientes em lista de espera tem aumentado e eles se tornam severamente comprometidos enquanto aguardam um fígado para transplante. **Objetivo:** Analisar a relação entre a força dos músculos respiratórios e capacidade vital (CV) com a mortalidade em lista de espera e no pós-operatório de transplante de fígado. **Métodos:** Estudo retrospectivo e transversal, realizado entre janeiro/2008 e novembro/2011. O estudo foi dividido em duas fases, sendo a primeira de avaliação da força da musculatura e CV e a segunda, levantamento de prontuários para análise da evolução. Participaram do estudo 111 pacientes distribuídos em quatro grupos, sendo 35 transplantados que compuseram: grupo IA: 29 pacientes que não faleceram e grupo IB: seis pacientes que faleceram e 76 pacientes que permaneceram em lista de espera divididos em grupo IIA: 54 não faleceram e IIB: 22 faleceram. **Resultados:** A força da musculatura inspiratória e expiratória estava em média em torno de 30% a 40% abaixo dos valores preditos em todos os grupos, porém a CV apresentou valores próximos da normalidade. A análise comparativa entre os grupos IAxIB, IIAxIIB mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa quando usados os valores absolutos de força inspiratória, expiratória e CV, porém houve diferença em ambas análises para a CV corrigida em percentual do predito. **Conclusão:** A força muscular respiratória é reduzida em candidatos em lista de espera e nos submetidos ao transplante. Pequenas alterações nos valores da CV estiveram relacionadas à mortalidade, tanto em lista como no pós-operatório de transplante de fígado.

**Descritores:** Transplante Hepático; Músculos Respiratórios; Cirrose Hepática; Fatores de Risco; Período Pré-Operatório.

---

### Instituição:

Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil

### Correspondência:

Vivian Limongi  
Rua Dr Mário Tavares, 632 – CEP 13390-000 - Rio das Pedras - SP  
Tel.: (19) 3493-3027  
E-mail: vivian\_limongi@hotmail.com

Recebido em: 15/12/2011

Aceito em: 06/01/2012

## INTRODUÇÃO

Desde o início da década de 80, o transplante tem se tornado o único tratamento para as doenças crônicas do fígado.<sup>1</sup> Houve aumento da demanda, embora o número de enxertos disponíveis não tenha aumentando proporcionalmente,<sup>2</sup> elevando a mortalidade em lista de espera.

Além disso, os candidatos tendem a evoluir com perda de força da musculatura esquelética devido às complicações associadas à doença hepática avançada.<sup>3</sup>

O objetivo do estudo foi analisar a relação entre a força dos músculos respiratórios e CV com a mortalidade em lista e no pós-operatório de transplante de fígado.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo e transversal, realizado no Ambulatório da Unidade de Transplante Hepático do Gastrocentro e no Serviço de Arquivo Médico (SAM) do Hospital de Clínicas (HC) – Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Foram incluídos pacientes com cirrose hepática de qualquer etiologia; de ambos os gêneros, sem restrição de idade; com ou sem o diagnóstico de doenças cardiopulmonares e com qualquer grau de comprometimento da função hepática classificada pelo MELD. Foram excluídos os pacientes que não compreendiam o comando verbal; que não conseguiram realizar as medidas e com diagnóstico de insuficiência hepática aguda grave.

Na primeira fase do estudo, 130 pacientes que estavam alocados em lista de espera e realizavam consultas periódicas no Ambulatório da Unidade de Transplante Hepático do HC-Gastrocentro/Unicamp foram abordados pelo pesquisador responsável e convidados a participar do estudo. Respeitando-se o próprio agendamento local, os pacientes que aceitaram participar responderam presencialmente a um questionário para identificação, idade, gênero, diagnóstico da doença hepática, complicações associadas, antecedentes clínicos e hábitos.

Foram mensuradas a pressão inspiratória máxima (PIMAX) e a pressão expiratória máxima (PEMAX) com um manovacuômetro digital, modelo MVD 300 (Globalmed, Porto Alegre, Brasil). Para a medida da PIMAX foi solicitada uma expiração máxima, até o volume residual (VR), e, em seguida, um esforço inspiratório máximo. As manobras foram repetidas de três a cinco vezes, tendo sido anotado o maior valor.

Para a medida da PEMAX foi solicitado um esforço inspiratório máximo até alcançar o nível da capacidade pulmonar total (CPT). Os valores de PIMAX e PEMAX preditos foram corrigidos segundo as equações de regressão propostas por Neder et al.<sup>4</sup>

Para avaliação da CV foi utilizado um ventilômetro digital Ventronic II (DHD Healthcare, Wampsville - NY, USA). Foi solicitada uma inspiração máxima e uma expiração máxima até atingir o VR. A manobra foi realizada três vezes e o maior valor foi considerado a CV. Os valores de referência foram calculados segundo as equações propostas por Pereira et al.<sup>5</sup>

Na segunda fase, dos 130 pacientes foram estudados 111, tendo sido excluídos 19 aleatoriamente, por impossibilidade técnica do estudo. Dos 111 pacientes, 35 foram transplantados (grupo I), subdivididos em grupo IA (sobreviventes) e IB (falecidos). Os 76 restantes permaneceram em lista de espera (grupo II), subdivididos em grupo IIA (sobreviventes) e IIB (falecidos).

No SAM, foram coletados os dados dos prontuários dos 35 pacientes no período de abril a novembro de 2011. As variáveis coletadas foram: antecedentes clínicos, complicações prévias ao transplante, diagnóstico, tempo em lista de espera, último valor de MELD antes do transplante e óbito no pós-operatório.

Quanto aos que permaneceram em lista, foi coletada no mesmo serviço a taxa de óbito, e utilizados os dados coletados na primeira fase.

Para análise estatística, foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 13.0 para Windows. Foi encontrada distribuição normal das variáveis (teste Kolmogorov-Smirnov). Para amostras relacionadas, foi aplicado o teste t-pareado e teste t para amostras não relacionadas. Para medir o grau de associação entre duas variáveis quantitativas com distribuição normal dos dados, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Foi adotado um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Participaram 111 pacientes, distribuídos em quatro grupos, sendo 35 que foram transplantados divididos em GRUPO IA: 29 pacientes que não faleceram; GRUPO IB: seis que faleceram e 76 pacientes que permaneceram em lista de espera, divididos em GRUPO IIA: 54 pacientes que não faleceram e IIB: 22 que faleceram. O GRUPO IA foi composto por 23 homens (79,3%) e seis mulheres (20,7%), com idade de  $49,1 \pm 8,82$  anos. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi  $27,15 \pm 3,44$  kg/m<sup>2</sup>. Já o GRUPO IB foi composto por 83,3% de pacientes do sexo masculino e 16,7% feminino. A idade foi  $49,33 \pm 15,37$ . O IMC foi  $26,61 \pm 3,34$  kg/m<sup>2</sup>. Os diagnósticos mais encontrados para os grupos IA e IB foram álcool (13,8%; 33,3%), hepatite por vírus C (41,4%; 16,7%) e hepatite por vírus C e álcool (20,7%; 16,7%).

Os pacientes com diagnóstico por álcool que não foram a óbito representaram 11,42%; já os que evoluíram para óbito, 5,71%. Não houve correlação significativa entre o diagnóstico por álcool e mortalidade.

As complicações associadas à doença hepática mais presentes nos grupos IA e IB foram: ascite (48,3%; 83,3%), encefalopatia hepática (44,8%; 66,7%) e hemorragia digestiva ou varizes esofágicas (69%; 66,7%). Os pacientes que foram para transplante, não tinham ascite e não evoluíram para óbito representaram 40%, os que tinham ascite e não evoluíram para óbito, 42,85%; apenas dois pacientes (5,71%) não tinham ascite e foram para óbito. Os que apresentaram ascite e óbito representaram 11,42%. Não houve correlação significativa entre ascite e mortalidade.

Outras condições clínicas presentes foram prevalentes no grupo IA (hipertensão sistêmica 24,1%; diabetes 17,2%). Quanto aos hábitos, o etilismo destacou-se em ambos os grupos (48,3%; 66,7%). A dispnéia esteve presente em 41,4% dos pacientes do grupo IA e 33,3% do grupo IB. Os pacientes que não tinham dispnéia e não evoluíram para óbito representaram 48,57%; os que apresentaram dispnéia e não morreram 34,28%, os que não tinham dispnéia e morreram, 11,42%. Os que apresentaram dispnéia e foram a óbito, 5,71%. Não houve correlação significativa entre dispnéia e mortalidade.

O GRUPO IIA foi composto por 41 homens (75,9%) e 13 mulheres (24,1%), com idade de  $48,94 \pm 10,67$  anos. O IMC foi  $27,59 \pm 5,05$  kg/m<sup>2</sup>. Já o GRUPO IIB foi composto por 77,3% pacientes do sexo masculino e 22,7% feminino. A idade foi  $49,5 \pm 11,65$ . O IMC foi  $28,02 \pm 4,97$  kg/m<sup>2</sup>. Os diagnósticos mais encontrados nos grupos IIA e IIB foram álcool (24,1%; 36,36%), hepatite por vírus C (20,4%; 18,2%) e hepatite por vírus C e álcool (22,2%; 27,3%).

Os pacientes com diagnóstico por álcool e que não evoluíram para óbito representaram 17,1%; já os que morreram, 9,21%. Não houve correlação significativa dos pacientes que permaneceram em lista com diagnóstico por álcool e que evoluíram para óbito.

As complicações associadas à doença hepática mais presentes nos grupos IIA e IIB foram ascite (64,8%; 72,2%), encefalopatia hepática (33,3%; 59,1%) e hemorragia digestiva ou varizes esofágicas (79,6%; 86,4%). Os pacientes em lista que não apresentaram ascite e não evoluíram para óbito representaram 25%, os que tinham ascite e não morreram, 46,05%, os que não tinham ascite e foram a óbito, 7,89%, já os que tinham ascite e morreram, 21,05%. Não houve correlação significativa dos pacientes que estavam na lista de espera com ascite e evoluíram para óbito.

Outras condições clínicas presentes foram hipertensão sistêmica (25,9%; 27,3%) e diabetes (18,5%; 27,3%). Quanto aos hábitos, o etilismo destacou-se em ambos os grupos (59,3%; 68,2%). A dispnéia esteve presente em 48,1% dos pacientes do grupo IIA e em 54,5% do grupo IIB. Os pacientes em lista que não tinham dispnéia e não morreram foi de 36,84%, os que tinham dispnéia e

não morreram, 34,21%, os que não tinham dispneia e foram à óbito, 13,15% e os que tinham dispneia e morreram, 15,78%. Não houve correlação significativa entre dispneia e mortalidade no grupo II.

Comparados os grupos (IA x IB) e (IIA x IIB), houve diferença significativa quando analisados os valores mensurados da CV corrigidos pelos valores preditos (percentual do predito segundo a idade, gênero, peso e altura). Porém, para as demais variáveis não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1** - Comparação da força dos músculos respiratórios, MELD e tempo de lista entre os grupos IA e IB

Variável	IA (N=29) Média (DP)	IB (N=6) Média (DP)	p-valor
CV mensurada (L)	4,32 (0,9)	4,23 (0,58)	0,198
Percentual CV predita (%)	103,15 (14,67)	99,09 (7,47)	0,028
PI <sub>MAX</sub> mensurada (cmH20)	74,31 (25,45)	65,50 (22,57)	0,635
Percentual PI <sub>MAX</sub> predita (%)	67,79 (22,52)	59,78 (20,58)	0,630
PE <sub>MAX</sub> mensurada (cmH20)	74,79 (23,35)	58,17 (23,25)	0,931
Percentual PE <sub>MAX</sub> predita (%)	63,38 (19,33)	48,63 (16,68)	0,749
MELD	17,90 (4,52)	15,50 (3,56)	0,638
Tempo Lista	629,30 (561)	574 (462,6)	0,255

CV = Capacidade Vital; PIMAX = pressão inspiratória máxima; PEMAX = pressão expiratória máxima  
Estatística descritiva (média e DP) e teste t (comparação IA x IB)

**Tabela 2** - Comparação da força dos músculos respiratórios, MELD e tempo de lista entre os grupos IIA e IIB

Variável	IIA (N=54) Média (DP)	IIB (N22) Média (DP)	p-valor
CV mensurada (L)	4,06 (0,94)	3,77 (0,89)	0,626
Percentual CV predita (%)	97,70 (12,98)	91,64 (19,06)	0,016
PI <sub>MAX</sub> mensurada (L)	81,03 (31,56)	77,95 (27,27)	0,924
Percentual PI <sub>MAX</sub> predita (%)	75,04 (28,03)	72,29 (24,33)	0,869
PE <sub>MAX</sub> mensurada (L)	82,11 (29,99)	75,04 (23,5)	0,168
Percentual PE <sub>MAX</sub> predita (%)	70,57 (22,02)	65,13 (18,36)	0,296
MELD	15,55 (3,31)	16,86 (3,68)	0,899

CV = Capacidade Vital; PIMAX = pressão inspiratória máxima; PEMAX = pressão expiratória máxima  
Estatística descritiva (média e DP) e teste t (comparação IIA x IIB)

## DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, com idade acima de 40 anos, com IMC revelando sobrepeso e diagnóstico de hepatite por vírus C e álcool. Esses achados estão de acordo com estudos nacionais<sup>6,7</sup> e internacionais.<sup>4,5,8,9</sup>

Grande parte dos pacientes (46,84%) apresentava dispneia, o que pode ser explicado pela ascite, observada em 63,06% dos casos, o que determina uma alteração restritiva e interfere nas trocas gasosas.<sup>10</sup>

Segundo alguns autores que estudam as alterações respiratórias em doenças neuromusculares, apenas quando há reduções na força, maiores que 50% do previsto, é que a diminuição na CV será observada.<sup>11,12</sup>

Acredita-se que essa explicação justifique o fato de não terem sido encontradas alterações significantes na CV, pois os candidatos apresentaram uma perda de força inspiratória e expiratória na faixa de 30% a 40%. Contudo, os pacientes que morreram após o transplante e em lista, apresentaram uma redução da CV em relação ao predito. Esse é um achado que deve ser destacado, pois os trabalhos revisados<sup>7,13</sup> relataram valores médios normais na espirometria. No estudo, também não foram encontradas alterações importantes nos volumes pulmonares, mas houve maior número de pacientes que morreram após apresentar alguma alteração. Veloso-Guedes et al. demonstraram que os candidatos com maior risco de morte tinham uma CV menor.<sup>3</sup>

Apesar de não ter sido encontrada diferença significativa na comparação da PIMAX e PEMAX entre os grupos que morreram e os que sobreviveram, foi possível observar que nos que morreram, tanto os valores mensurados como o percentual do predito, foram inferiores aos que sobreviveram.

Oliveira da Silva et al. verificaram diminuição da PIMAX e PEMAX no grupo de hepatopatas comparado ao de saudáveis.<sup>14</sup> Barcelos et al. encontraram valores de PIMAX significativamente maiores no pós-operatório de transplante quando comparados com os do pré.<sup>7</sup>

Carvalho et al. concluíram que a PIMAX foi menor nos indivíduos que morreram em lista,<sup>6</sup> enquanto Englesbe et al. afirmaram que a sarcopenia correlaciona-se com a mortalidade nos transplantados.<sup>15</sup> No recente estudo de Montano-Loza et al. a sarcopenia associou-se com a mortalidade nos pacientes cirróticos.<sup>16</sup>

Não foi encontrada correlação do diagnóstico por álcool, ascite e dispneia com mortalidade, tanto nos pacientes que foram para transplante como nos que permaneceram em lista. Isso significa que apenas uma variável não foi determinante para o prognóstico do paciente, sendo necessário avaliá-lo como um todo.

Foi possível notar a escassez de trabalhos sobre o desempenho dos músculos respiratórios e CV. Sugerem-se estudos longitudinais com amostras expandidas e que desenhem o perfil dos candidatos a transplante, bem como as alterações nos volumes e capacidades pulmonares, para dar subsídios a programas de reabilitação no pré e pós-operatório.

## CONCLUSÃO

A força muscular respiratória é reduzida em candidatos em lista e nos submetidos ao transplante.

Pequenas alterações nos valores da CV estiveram relacionadas à mortalidade, tanto em lista como no pós-operatório de transplante de fígado.



## ABSTRACT

**Introduction:** Liver transplantation is the only effective treatment for chronic liver terminal diseases. The number of patients on the waiting list has increased, and they became severely ill in this waiting period for the new liver. **Purpose:** To analyze the relationship between respiratory muscle strength and vital capacity (VC) with mortality on the waiting list and in the postoperative period of liver transplantation. **Methods:** A cross-sectional and retrospective study, performed between January/2008 and November/2011. The study was divided into two phases, the first assessment of muscle strength and VC and the second collection of records for analysis of trends. The study included 111 patients divided into four groups, 35 transplant patients formed group IA: 29 patients who survived and group IB: 6 patients died and 76 patients who remained on the waiting list divided into group IIA: 54 did not die and IIB: 22 died. **Results:** The strength of the inspiratory and expiratory muscles were on average around 30% to 40% below predicted values in all groups, but the CV values were close to normal. The comparative analysis between the groups IAxIB, IIAxIIB showed no statistically significant difference when using the absolute values of inspiratory, expiratory and CV, but there was difference in both analyzes for the corrected CV as a percentage of predicted. **Conclusion:** The respiratory muscle strength is reduced in patients on waiting list and undergoing transplantation. Small changes in the values of CV were related mortality in both list as postoperative liver transplantation.

**Keywords:** Liver Transplantation; Respiratory Muscles; Liver Cirrhosis; Risk Factors; Preoperative Period.

## REFERÊNCIAS:

1. Abbasoglu O. Liver Transplantation: Yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol.* 2008;14(20):3117-22.
2. Juan FS, Cortes M. Mortality on the Waiting List for Liver Transplantation: Management and Prioritization Criteria. *Transplant Proc.* 2011; 43: 687-9.
3. Veloso-Guedes AC. Avaliação do desempenho dos músculos respiratórios, da capacidade funcional, da fadiga e da qualidade de vida em candidatos à transplante de fígado. [Tese em Fisiopatologia Cirúrgica]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2011.
4. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):703-17.
5. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol* 1992;18(1):10-22.
6. Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12(3):235-40.
7. Barcelos S, Dias AS, Forgiarini Jr. LA, Monteiro MB. Transplante hepático: repercussões na capacidade pulmonar, condição funcional e qualidade de vida. *Arq Gastroenterol.* 2008;45 (3):186-91
8. Pieber K, Crevenna R, Nuhr MJ, Quittan M, Peck-Radosavljevic M, Fialka-Moser V, et al. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med* 2006;38(5):322-8.
9. American Thoracic Society (ATS). ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
10. Krowka MJ. Pulmonary manifestation of liver disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey C. Schiff's diseases of the liver. 8ª Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999;p.489-502.
11. Braun NMT, Arora MS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983;38(8):616-23.
12. Paschoal IA, Villalba WO, Pereira MC. Insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol* 2007;33(1):81-92.
13. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation.* 2008; 86(8):1077-83.
14. Oliveira da Silva AM, Maturi S, Boin IF. Comparison of surface electromyography in respiratory muscles of healthy and liver disease patients: preliminary studies. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1325-6.
15. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010 Aug;211(2):271-8.
16. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Sarcopenia Is Associated with Mortality in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Epub 2011 Sep 3.

# INFECÇÃO URINÁRIA PÓS-TRANSPLANTE RENAL E USO DE CATETER URETERAL DUPLO J

## *Urinary tract infection in kidney transplantation and its association with the use of ureteral stents*

Cláudia Maria Costa de Oliveira, João Batista Gadelha Cerqueira, Daniela Costa de Oliveira Santos, Márcia Uchoa Mota, Silvana Albuquerque Andrade, Evelyne Santana Girão, Leyla Castelo Branco Marques, Wilson Mendes Barroso, Ailson Gurgel Fernandes, Paula Castelo Branco Camurça Fernandes, João Evangelista Júnior

### RESUMO

**Introdução:** O uso de cateter ureteral duplo J na cirurgia de transplante renal tem sido associado à redução nas complicações urológicas, mas seu impacto na frequência de infecção do trato urinário (ITU) é variável. **Objetivos:** Determinar a frequência de ITU pós-transplante renal dos patógenos envolvidos, da utilização de cateter ureteral duplo J na população em estudo, bem como avaliar o impacto da utilização de cateter duplo J na frequência de ITU em receptores de Transplante renal. **Métodos:** Foram incluídos no presente estudo de coorte retrospectivo todos os receptores submetidos a transplante renal no Hospital Universitário Walter Cantídeo no período entre janeiro de 1998 a agosto de 2004, com pelo menos três meses de seguimento pós-transplante. A coleta dos dados foi realizada através de revisão dos prontuários e fichas de acompanhamento ambulatorial desde o transplante até o período final do seguimento. Foi avaliada a frequência de ITU, o tempo pós-transplante do diagnóstico da ITU, os principais patógenos envolvidos, a terapia utilizada para a ITU, a frequência do uso de cateter ureteral duplo J e da ocorrência da complicação de fistula urinária na população em estudo. **Resultados:** A frequência de ITU na população em estudo foi de 47%. Os principais patógenos identificados foram *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Um cateter ureteral duplo J foi utilizado em 69% dos pacientes, com permanência média de 20 dias. O uso de cateter ureteral duplo J na cirurgia do transplante não teve impacto na frequência de fistula urinária, mas esteve associado a uma chance 2,98 vezes maior de desenvolvimento de ITU, quando comparado ao grupo que não utilizou duplo J. **Conclusões:** A incidência de ITU na população em estudo foi de 47%. Um cateter ureteral duplo J foi utilizado em 69% dos pacientes e não apresentou impacto na frequência de fistula urinária, mas esteve associado a uma chance 2,98 vezes maior de desenvolver ITU.

**Descritores:** Infecções Urinárias, Transplante de Rim, Infecções Relacionadas a Cateter

### INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é a infecção bacteriana mais comum em transplante (Tx) renal, com incidência variável entre 6-86% dos receptores (também descrita como 35-69%) e contribui com 40 a 50% de todas as complicações infecciosas nesse grupo de pacientes.<sup>1-5</sup> A incidência variável pode ser atribuída a diferenças na definição de ITU, método de coleta da urina e uso ou não de profilaxia antibiótica no pós-operatório.<sup>6</sup>

A ITU é mais comum no pós-operatório precoce (três a seis meses pós-Tx) e tem um efeito direto na morbimortalidade do receptor. As complicações mais comuns relacionadas à ITU pós-Tx renal são: septicemia, ocorrendo em 40 a 60% dos transplantados; reinfecção, que geralmente ocorre por um patógeno diferente daquele da infecção precedente; rejeição crônica, cujo risco aumenta após três anos de transplante e infecção por citomegalovírus, que é muito frequente após episódio de ITU febril.<sup>7-9</sup>

As manifestações clínicas mais comuns apresentadas por pacientes transplantados renais com ITU são bacteriúria, piúria, cistite aguda, pielonefrite e septicemia.<sup>10</sup>

---

#### Instituição:

Transplante Renal do Hospital Universitário Walter Cantídeo - Universidade Federal do Ceará (UFC) - Fortaleza/CE, Brasil.

#### Correspondência:

Claudia Maria Costa de Oliveira  
Nefrologia, Universidade Federal do Ceará - Brasil  
Rua Professor Jacinto Botelho, 500 / 500 - CEP 60.810-050 - Fortaleza/CE  
Tel.: (85) 3241-2036 Fax: (85) 3366-8611  
E-mail: claudiadrl@gmail.com

Recebido em: 06/12/2011

Aceito em: 15/01/2012

O risco de ITU em pacientes transplantados é determinado principalmente por dois fatores: a intensidade da exposição a patógenos, que difere na comunidade e no hospital, e a natureza da terapia imunossupressora, essa última definida por dose e duração da imunossupressão.<sup>11</sup> Outros fatores relatados na literatura que podem estar associados a maior risco de desenvolvimento de ITU pós-Tx renal são: idade avançada, sexo feminino,<sup>12</sup> receptor de doador falecido,<sup>13</sup> raça negra, duração da cateterização vesical,<sup>14</sup> anormalidades funcionais ou neurogênicas, bacteriúria pré-transplante, doença renal crônica primária com obstrução, pielonefrite crônica, doença renal policística, história de diabetes e episódio de rejeição aguda nos primeiros seis meses.<sup>1,15</sup>

O uso de cateter ureteral duplo J na cirurgia do transplante renal tem sido associado à redução das complicações urológicas, mas o seu impacto na frequência de ITU é variável.<sup>16</sup>

Foram objetivos do presente estudo, determinar a frequência de ITU pós-Tx renal, dos patógenos envolvidos, da utilização de cateter ureteral duplo J na população em estudo, bem como avaliar o impacto da utilização de cateter duplo J na frequência de ITU em receptores de Tx renal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo de coorte retrospectivo todos os receptores submetidos a transplante renal no Hospital Universitário Walter Cantídeo - HUWC, no período entre janeiro de 1998 e agosto de 2004, com pelo menos três meses de seguimento pós-transplante.

A coleta dos dados foi realizada através de revisão dos prontuários e fichas de acompanhamento ambulatorial desde o Tx até o período final do seguimento.

Infecção do trato urinário foi definida como episódios com urinocultura (UC) positiva, ainda que assintomáticos e episódios com sumário de urina infecciosa, associados à febre e/ou disúria, em que não tenha sido possível efetuar coleta de UC antes da antibioticoterapia.

Foi avaliada a frequência de ITU, o tempo pós-transplante do diagnóstico da ITU, os principais patógenos envolvidos, a terapia utilizada para a ITU, a frequência do uso de cateter ureteral duplo J e da ocorrência da complicação de fistula urinária na população em estudo.

O projeto foi submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética do HUWC e foram respeitados todos os princípios éticos que regem a lei 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - CSN/ Ministério da Saúde - MS, que regulamenta a pesquisa em seres humanos.

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. As variáveis com distribuição normal foram comparadas pelo teste t de Student e naquelas com distribuição não normal, foi utilizado o teste Mann-Whitney.

O teste do qui-quadrado foi utilizado para testar a diferença entre as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais nos grupos com e sem ITU. Um valor de p inferior a 5% foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS 14.0.

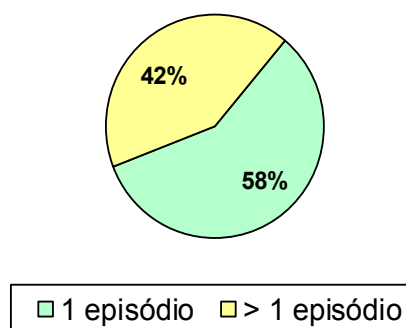
## RESULTADOS

Foram realizados 210 transplantes renais no período em estudo, sendo 134 (63,8%) com doador falecido e 76 (36,2%) com doador vivo. A idade média dos receptores foi de 36,9 anos (variando de 12-65 anos), sendo 122 pacientes (58%) do sexo masculino. Durante o período de seguimento, foram diagnosticados 99 pacientes (47%)

com pelo menos um episódio de ITU pós-Tx renal. O critério utilizado para o diagnóstico de ITU foi a urinocultura, em 93,3% dos casos. Entre os pacientes com ITU, 58% apresentaram apenas um episódio de ITU e 42% apresentaram mais de um episódio de ITU (Figura 1) O tempo médio de aquisição do primeiro episódio de ITU foi de 17 dias (variando de dois a 199 dias), e para os episódios ocorridos nos primeiros 30 dias pós-TX renal, o tempo médio de ocorrência da ITU foi de nove dias. Não houve diferença na frequência de ITU de acordo com o sexo (masculino: 48,3% e feminino: 45,4%; p = 0,17) e o tipo de doador (vivo: 40,7% e falecido: 50,7%; p = 0,16).

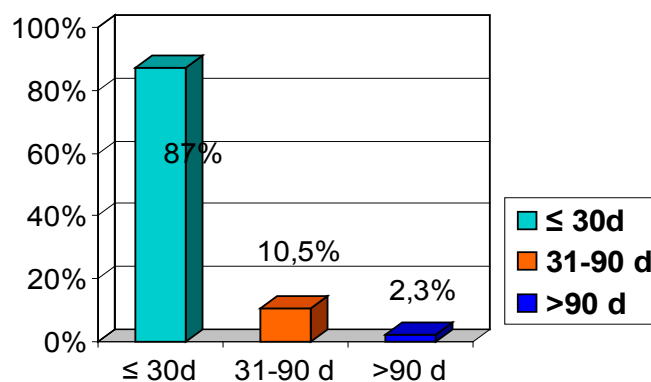
O tempo para o diagnóstico do primeiro episódio de ITU pós-Tx renal foi inferior a 30 dias em 87% dos casos, entre 30-90 dias em 10,5% e após 90 dias em 2,3% dos pacientes (Figura 2).

**Figura 1.** Número de episódios de infecção urinária no período em estudo. HUWC- Fortaleza/CE



O tempo para o diagnóstico do primeiro episódio de ITU pós-Tx renal foi inferior a 30 dias em 87% dos casos, entre 30-90 dias em 10,5% e após 90 dias em 2,3% dos pacientes (Figura 2).

**Figura 2.** Tempo pós-transplante renal do diagnóstico do primeiro episódio de infecção do trato urinário na população em estudo. HUWC, Fortaleza-CE



Na Tabela 1, estão apresentados os principais patógenos isolados nas urinoculturas realizadas, sendo a *Klebsiella pneumoniae* a bactéria mais prevalente.

Foram ainda isolados em menor percentual de casos, os seguintes

agentes etiológicos: *Candida* sp, *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *S. aureus*, *S. viridans*.

Os episódios de ITU foram tratados com os seguintes antibióticos: imipenem em 39% dos casos, quinolonas em 27%, cefalosporinas de 3ª geração em 23,5%, seguidos por cefepime em 3 %, cefoxitina em 2,4% e vancomicina em 2,4%.

O cateter ureteral duplo J foi colocado no momento do transplante em 145 pacientes (69% dos casos) e o tempo médio de permanência do cateter duplo J foi de 20,7 dias (variando de 3-90 dias).

**Tabela 1.** Frequência dos patógenos isolados nas urinoculturas realizadas na população em estudo. HUWC, Fortaleza-CE.

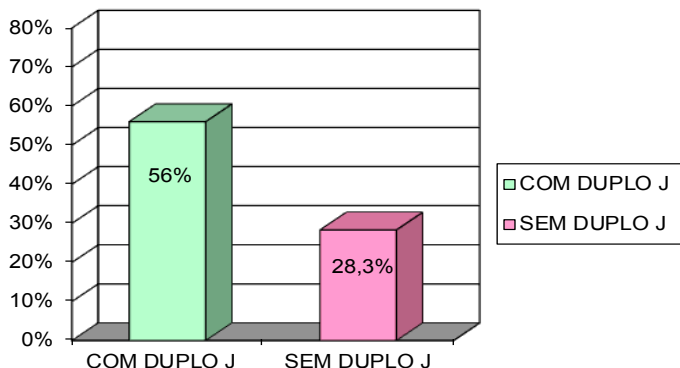
Patógeno	Percentual
<i>K. pneumoniae</i>	49,1%
<i>E. coli</i>	22,3%
<i>P. aeruginosa</i>	10,8%
<i>Enterobacter cloacae</i>	6,5%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,8%
Outros	8,5%

Os receptores que receberam um enxerto de doador falecido apresentaram uma chance 2,45 vezes maior de usar cateter duplo J, quando comparados aos receptores de doador vivo (OR = 2,45 [1,28-4,68] 95% IC;  $p = 0,005$ ) e os pacientes do sexo masculino tiveram uma chance 0,45 vezes menor de usar duplo J, quando comparados aos do sexo feminino (OR = 0,45 [0,23-0,89] 95% IC;  $p = 0,01$ ).

Infecção urinária pós-transplante renal foi diagnosticada em 56% dos pacientes com duplo J e 28,3% dos pacientes que não fizeram uso de duplo J, representando uma chance 2,98 vezes maior de ITU com o uso do cateter ureteral duplo J (OR = 2,98 [1,52-5,86] 95% IC ;  $p < 0,005$ ) (Figura 3).

A frequência de fístula urinária no grupo que usou cateter duplo J foi de 5,5%, e de 0 % no grupo que não utilizou duplo J ( $p = NS$ ).

**Figura 3.** Frequência de infecção do trato urinário pós-transplante segundo o uso ou não de cateter ureteral duplo J na população em estudo. HUWC, Fortaleza-CE.



## DISCUSSÃO

A prevalência de ITU pós-Tx renal no presente estudo foi de 47%. Na literatura, a prevalência de ITU pós-Tx renal varia de 35 a 80%, caindo progressivamente durante os primeiros anos após o transplante, variando de 35% no primeiro ano, até praticamente desaparecer após cinco anos.<sup>17,18</sup>

Segundo Ferreira e Heilberg, as infecções do trato urinário ocorrem, na maioria das vezes, nos três primeiros meses após o Tx renal,<sup>18</sup> tendo sido o mesmo observado no presente estudo, onde 97,5% dos episódios foram diagnosticados nos três primeiros meses pós-Tx renal. O tempo médio de aquisição da ITU pós-Tx renal tem sido descrito entre quatro a sete dias<sup>19</sup> e o risco maior está relacionado à imunossupressão, vulnerabilidade do enxerto após manipulação cirúrgica, cateter vesical, entre outros. O tempo de internamento tem sido descrito como de 27 dias para pacientes sem ITU e 36 dias para aqueles com ITU pós-Tx.<sup>20</sup> No presente estudo, o tempo de aquisição do primeiro episódio de ITU foi de 17 dias e o tempo de internamento foi de 31,8 ± 21,2 dias para os pacientes com ITU e 24,4 ± 21,3 dias para os que não evoluíram com ITU. Os mesmos autores relataram uma maior frequência de ITU pós-Tx renal em mulheres do que em homens, mas no presente estudo não houve diferença na frequência de ITU segundo o gênero.

Diferentemente do que relata a literatura,<sup>12,13,20</sup> os autores não encontraram uma maior prevalência de ITU no sexo feminino (masculino: 48,3% e feminino: 45,4%;  $p = 0,17$ ) ou em receptor de doador falecido (vivo: 40,7% e falecido: 50,7%;  $p = 0,16$ ). É provável que a utilização de órgãos de doadores vivos esteja associada a menor prevalência de ITU devido ao menor tempo de isquemia fria, menor grau de injúria isquemia-reperfusão e menor taxa de função retardada do enxerto.<sup>21</sup>

Na literatura, há um amplo espectro de patógenos causando ITU pós-Tx renal, e as bactérias que causam ITU em imunossuprimidos são semelhantes àquelas que causam ITU em não imunossuprimidos. Na população em geral, *E. coli* é responsável por 80% dos episódios de ITU.<sup>22</sup> No Tx renal, *E. coli* tem sido identificada em 29-60% dos casos.<sup>23,24</sup> Vários autores ainda descrevem a *E. coli* como o principal patógeno das ITUs pós-Tx renal.<sup>25-27</sup>

*Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae* têm sido identificados em até 30% das urinoculturas e cocos gram positivos em 20% das culturas [10]. Chuang et al., estudando 213 episódios de ITU em 500 receptores, ao longo de 42 meses pós-Tx, encontraram como principais patógenos nas urinoculturas: *E. coli* (29%), *Enterococcus* (24%), *Staphylococcus* (12%) e *Klebsiella* (10%) [13]. Por outro lado, em estudo da Turquia, *E. coli* foi isolada em 61,3% dos episódios de ITU pós-Tx.<sup>28</sup>

No presente estudo, detectamos maior prevalência de ITU por *K. pneumoniae* (49,1%), seguido por *E. coli* (22,3%) e *P. aeruginosa* (10,8%).

A cateterização ureteral com duplo J no transplante renal tem como objetivo diminuir ou eliminar a ocorrência de complicações urológicas.<sup>16,29</sup> O cateter duplo J constitui-se um corpo estranho, que pode predispor a ocorrência de infecções e impactar negativamente a função do enxerto a longo.<sup>30</sup> O presente estudo mostrou maior incidência de infecção urinária em pacientes submetidos à colocação de duplo J (56% x 23,8%) e não houve relação entre complicação urológica com a presença ou não do cateter.

Na literatura, os resultados são conflitantes. Em meta-análise realizada, Mangus et al. mostraram que a utilização do cateter duplo J poderia diminuir a taxa de complicações urológicas de 33% para 6%.<sup>31</sup> Estudos retrospectivos apontam diminuição das complicações urológicas,<sup>32</sup> enquanto os ensaios prospectivos randomizados produzem resultados controversos.<sup>33</sup> Benoit et al.

compararam prospectivamente a frequência de complicações urológicas (fístulas, obstruções e ITU) em 194 receptores de Tx renal (97 com cateter ureteral duplo J e 97 sem duplo J).<sup>34</sup> No grupo com duplo J, um paciente apresentou fístula urinária e 35 evoluíram com ITU. No grupo sem cateter duplo J, seis pacientes complicaram com fístula urinária, quatro com obstrução urinária e 32 com ITU. A sobrevida dos pacientes e enxertos e a função renal, após um ano de Tx, foi semelhante nos dois grupos e os autores concluíram que a inserção do cateter duplo J diminuiu a taxa de fístula e obstrução urinária em Tx renal.

A presença de um número maior de pacientes com fístula urinária e cateter duplo J no presente estudo é explicada pela inclusão de pacientes que apresentaram complicações urológicas no pós-transplante e foram tratados com a colocação de cateter duplo J. Apesar da controvérsia, todos os estudos apontam que, tão ou mais importante que a colocação do duplo J, a diminuição das complicações urológicas pode ser conseguida com a preservação da vascularização ureteral, técnica de implante extravesical e diminuição da dose de esteróides nos esquemas imunossupressores.<sup>31,33</sup> Dois trabalhos da literatura apontam taxas de infecção urinária com a presença do duplo J semelhantes ao observado neste trabalho. Tavakoli et al. reportaram taxas de infecção em torno de 33%<sup>16</sup> e Ranganathan et al. de 71%.<sup>30</sup>

No presente trabalho, não foi estudada a relação entre o tempo de permanência do cateter e a incidência de infecção urinária, embora o tempo médio de permanência do duplo J tenha sido de 20 dias. Em estudo realizado por Coskun et al.,<sup>35</sup> o tempo crítico para o processo de cicatrização das anastomoses urológicas situa-se aproximadamente em 14 dias.<sup>35</sup> O autor avaliou os pacientes que retiraram o duplo J em um tempo inferior a 14 dias contra aqueles que foram submetidos à retirada do cateter em tempo superior a 20

dias. A retirada do cateter em um tempo inferior a 14 dias fez com que a taxa de infecção urinária diminuísse de 35% para 2%.<sup>35</sup> O tempo médio de permanência do duplo J nos pacientes do presente estudo, 20 dias, pode explicar a taxa de infecção urinária aqui relatada.

Glazier et al. demonstraram que o uso de cateter ureteral duplo J é seguro, mas associado a uma taxa de ITU de 22,6%.<sup>36</sup> Para reduzir as taxas de ITU, eles recomendam a remoção do cateter ureteral com 14 dias e mais cedo, se possível, principalmente em diabéticos que receberam um enxerto de doador falecido.

Alguns centros de transplante podem ter uma prevalência relativamente alta de complicações urológicas e nesses casos os receptores podem ter benefícios com o uso de stent ureteral duplo J através de uma redução significativa na taxa de fístula urinária ou obstrução ureteral.<sup>16,37</sup> Contudo, uma elevação significativa na taxa de ITU pode ser observada quando esses stents permanecem por mais de 30 dias pós-Tx, sendo sugerido que eles sejam removidos antes de quatro semanas.

## CONCLUSÃO

A frequência de ITU na população em estudo foi de 47%. Os principais patógenos identificados foram *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Um cateter ureteral duplo J foi utilizado em 69% dos pacientes, com permanência média de 20 dias. O uso de cateter ureteral duplo J na cirurgia do Tx não teve impacto na frequência de fístula urinária, mas esteve associado a uma chance 2,98 vezes maior de desenvolvimento de ITU, quando comparado ao grupo que não utilizou duplo J.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of double-J ureteral stent in renal transplantation has been associated to the reduction in the urologic complications, but its impact on the frequency of UTI is variable. **Purpose:** This study was designed to determine the frequency of UTI after renal Tx, the pathogen involved, frequency of use of double-J ureteral stent in the studied population and to assess the impact of the use of double-J stent on the frequency of UTI in kidney transplanted recipients. **Methods:** We included in this retrospective cohort study all kidney transplant performed at Walter Cantídeo University Hospital between January 1998 and August 2004 with at least 3 months of post-transplant follow-up. Data collection was performed by reviewing medical records and ambulatory charts from the transplant up to the end of follow-up period. We assessed the frequency of UTI, the post-transplant time of UTI diagnosis, the main pathogens involved, used therapy, frequency of use of double-J urethral stent and occurrence of urinary fistulae in the studied population. **Results:** The frequency of UTI was 47%. The main pathogens identified were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. A double-J ureteral stent was used in 69% of patients with average stay of 20 days. The use of double-J ureteral stent in the Tx surgery had no impact on the frequency of urinary fistula, but it was associated to a 2,98 times higher chance to develop UTI compared to the group which did not use double J. **Conclusions:** The UTI incidence in the studied population was 47%. A double-J ureteral stent was used in 69% of patients with no impact on the frequency of urinary fistula, but was associated to a 2,98 times higher chance to develop UTI.

**Keywords:** Urinary Tract Infection; Kidney Transplantation; Catheter-Related Infections

---

**REFERÊNCIAS:**

1. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Effects of urinary tract infection on outcomes after renal transplantation in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):100-6.
2. Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(Suppl 2):58-65.
3. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993;44(1):221-36.
4. Karakayali H, Emiroglu R, Arslan G et al. Major infectious complications after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1816-7.
5. Giral M, Pascuariello G, Karam G et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* 2002;61(5):1880-6.
6. Schmaldienst S, Horl WH. Bacterial Infections after renal transplantation. *Contrib Nephrol.* 1998;124:18-33.
7. Muller V, Becker G, Delfs M et al. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urology* 1998;159(6):1826-29.
8. Abbott KC, Oliver JD 3rd, Hypolite I et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. *Am J Nephrol.* 2001;21(2):120-7.
9. Audard V, Amor M, Desvaux D et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation.* 2005;80(8):1228-30.
10. Schmaldienst S, Dittrich E, Horl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002;12(2):125-30.
11. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *New Engl J Med.* 1998;338(24):1741-51.
12. Pelle G, Vimont S, Levy PP et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant.* 2007;7(4):899-907.
13. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant.* 2005;19(2):230-5.
14. Hoy WE, Kissel SM, Freeman RB, Sterling WA Jr. Altered patterns of posttransplant urinary tract infections associated with perioperative antibiotics and curtailed catheterization. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(4):212-16.
15. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(4):267-72.
16. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC et al. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: Results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2007;177(6):2260-4.
17. Sqalli TH, Laboudi A, Arrayhani M et al. Urinary tract infections in renal allograft recipients from living related donors. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008;19(4):551-3.
18. Ferreira AC, Heilberg IP. Infecção do trato urinário no pós-transplante em crianças. *J Bras Nefrol.* 2001;23(1):18-24.
19. Midtvedt K, Hartmann A, Midtvedt T, Brekke IB. Routine perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1637-41.
20. Kentouni-Noly JC, Cloix P, Martin X et al. Analysis of nosocomial infections in renal transplant and pancreas transplant recipients. *Transplant Proc.* 1994;26:284.
21. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401-9.
22. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227-41.
23. Prát V, Horcicková M, Matoušovic K et al. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Infection* 1985;13(5):207-10.
24. Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant.* 1998;12(1):19-23.
25. Rice JC, Safdar N and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary Tract Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):S267-S272.
26. Alexopoulos E, Memmos D, Sakellariou G et al. Urinary tract infections after renal transplantation. *Drugs Exp Clin Res.* 1985;11(2):101-5.
27. Memikoglu KO, Keven K, Sengul S et al. Urinary tract infections following renal transplantation: A single center experience. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3131-4.
28. Senger SS, Arslan H, Azap OK et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(4):1016-7.
29. Georgiev P, Boni, C, Dahm F et al. Routine stenting reduces urological complications as compared with stent "on demand" in adult kidney transplantation. *Urology* 2007;70(5):893-7.
30. Ranganathan M, Akbar M, Ilham MA et al. Infective complications associated with ureteral stents in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(1):162-4.
31. Mangus RS, Haag BW. Stented versus non stented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004;4 (11):1889-96.
32. Moray G, Yagmurdur MC, Sevmis S. et al. Effect of routine insertion of a double j stent after living related renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1052-3.
33. Dominguez J, Clase CM, Mahalati K et al. Is routine ureteric stenting needed in kidney transplantation? A randomized trial. *Transplantation* 2000;70(4):597-601.
34. Benoit, G. Blanchet P, Eschwege P et al. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J Urol.* 1996;156(3):881-4.
35. Coskun AK, Harlak A, Ozer T et al. Is removal of the stent at the end of two weeks helpful to reduce infectious or urological complications after renal transplantation? *Transplant Proc.* 2011;43(3):813-5.
36. Glazier DB, Jacobs MG, Lyman NW et al. Urinary tract infection associated with ureteral stents in renal transplantation. *Can J Urol.* 1998;5(1):462-6.
37. Pleass HC, Clark KR, Rigg KM al. Urologic complications after renal transplantation: a prospective randomized trial comparing different techniques of ureteric anastomosis and the use of prophylactic ureteric stents. *Transplant Proc.* 1995;27(1):1091-2.

# ADOLESCÊNCIA, TRANSPLANTE HEPÁTICO E ADESÃO À MEDICAÇÃO

## *Adolescence, liver transplantation and medication adherence*

Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez<sup>1</sup>, Maria de Fátima Joaquim Minetto<sup>2</sup>, Mônica Beatriz Parolin<sup>3</sup>, Júlio Cezar Uilli Coelho<sup>4</sup>, Mariane Bagatin Bermudez<sup>5</sup>, Adriane Celli<sup>6</sup>

### RESUMO

As transformações biopsicossociais da adolescência colocam os adolescentes transplantados de fígado em maior risco de não aderência ao tratamento e piora da evolução, quando comparados a outros grupos etários. **Objetivo:** Verificar a influência de fatores psicológicos do paciente e sua família na aderência ao imunossupressor após o transplante hepático. **Métodos:** Sete instrumentos psicológicos foram aplicados a 30 pacientes transplantados hepáticos adolescentes e adultos jovens (12 a 30 anos): escala de autoestima, escala de resiliência, escala de qualidade da interação familiar, escala de satisfação com a vida, escala de orientação de vida, escala de autoeficácia percebida, escala de exigência e responsividade e escala de qualidade de interação familiar. **Resultados:** Na avaliação por regressão logística multivariada, as variáveis orientação de vida e resiliência foram as principais características que interferiram na rejeição clínica ( $p = 0,03$ ). As variáveis do pai que atuam na boa aderência ( $p = 0,03$ ) foram: comunicação negativa, responsividade, clima conjugal positivo, punição física e comunicação positiva, enquanto que envolvimento, sentimento dos filhos e comunicação positiva aumentaram a rejeição clínica ( $p < 0,01$ ). Para a mãe, responsividade, comunicação positiva e punição física *tended to adhesion* ( $p=0,06$ ), enquanto que a punição física e a comunicação negativa aumentaram a possibilidade de rejeição clínica ( $p = 0,02$ ). **Conclusões:** O perfil psicológico do paciente e da família interfere na adesão ao tratamento imunossupressor e na rejeição pós-transplante hepático e poderia ser utilizado para triagem de pacientes com risco de má aderência ao tratamento imunossupressor e consequente rejeição ao enxerto.

**Descritores:** Adolescência; Transplante de Fígado; Adesão à Medicação; Adaptação Psicológica Relações Familiares; Rejeição de Enxerto.

### Instituições:

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

<sup>2</sup> Departamento de Educação, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR

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

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

<sup>5</sup> Acadêmica de Medicina da Universidade da Região de Joinville – Univille, Joinville, SC

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

### Correspondência:

Beatriz Elizabeth Bagatin Veleda Bermudez

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

Fone: (41) 3224-6476

E-mail: beatriz\_bvb@hotmail.com

Recebido em: 13/12/2011

Aceito em: 19/01/2012

### INTRODUÇÃO

O transplante hepático é o tratamento de eleição nas doenças avançadas do fígado, alcançando índices de sobrevida em um ano de 83 a 91% e, em cinco anos, de 82 a 84%, dependendo da idade do receptor.<sup>1</sup> Entre os desafios dos centros de transplante hepático estão o manejo e a melhora na transferência dos adolescentes aos serviços dos adultos.<sup>2</sup>

A adolescência é uma etapa crucial e bem definida do processo de crescimento e desenvolvimento, cuja marca registrada é a transformação ligada aos aspectos físicos e psíquicos do ser humano, com intenso desenvolvimento cerebral até a terceira década de vida.<sup>3-5</sup> Esse período é extremamente relevante para a construção do sujeito individual e social, devendo, porém, ser considerados a vulnerabilidade e o risco do uso indevido de drogas, doenças sexualmente transmissíveis, AIDS e gravidez não planejada, além de apresentar pico de incidência para doença mental.

Paralelamente às modificações corporais, como crescimento físico, eclosão hormonal, maturação sexual (puberdade), evoluem as modificações psicossociais,<sup>6</sup> no que convencionaram chamar de síndrome da adolescência normal, que são: busca da identidade, tendência grupal, desenvolvimento do pensamento abstrato, vivência temporal singular, variações do humor, evolução da sexualidade, separação progressiva dos pais, crises religiosas, atitude social reivindicatória e manifestações contraditórias de conduta.



A necessidade de manter um compromisso com um acompanhamento médico contínuo é um fator adicional para o estresse próprio dessa fase da vida.<sup>7</sup>

Adolescentes receptores de transplante de órgão sólido, com idade entre 18 e 24 anos, apresentam o dobro da taxa de mortalidade em relação àqueles entre 12 e 17 anos e quatro vezes maior do que os de 10 a 14 anos.<sup>8</sup> O uso de drogas também aumenta e a taxa de suicídio é três vezes maior que a de adolescentes entre 12 e 17 anos<sup>5</sup> e mais de um terço dos adolescentes não aderem ao tratamento.<sup>8</sup> A tendência normal ao questionamento e desafio à autoridade podem predispor esses pacientes a aceitar com desdém as orientações médicas e o tratamento.<sup>8</sup>

Embora em alguns trabalhos, adolescentes com doenças crônicas pareçam apresentar maior risco,<sup>9</sup> um estudo com 116 pacientes com idade 21+/-4 anos observou que o comportamento de risco não apresentou diferença em relação a seus pares normais referente ao uso de tabaco (11%) e maconha (11%), mas encontrou taxas significativamente menores nesses pacientes quanto ao uso de álcool (43% nunca usaram e 50% bebem eventualmente em ocasiões especiais).<sup>10</sup>

## PACIENTES E MÉTODOS

O estudo contou com 30 pacientes transplantados de fígado que, no momento do estudo, estavam com idade entre 12 e 30 anos. O transplante ocorreu na infância em sete pacientes, na adolescência inicial em nove pacientes, na adolescência média em oito pacientes e, na adolescência final, em seis pacientes. O imunossupressor mais usado foi o tacrolimus. Quanto ao tempo decorrido do transplante: nove pacientes tinham até cinco anos, nove tinham entre cinco e dez anos e doze pacientes estavam transplantados há mais de dez anos. O seguimento foi no ambulatório de transplante hepático pediátrico e até mesmo adulto, devido ao hospital limitar a idade da pediatria em 14 anos, diferente da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil, que estipula o atendimento pediátrico até 19 anos, 11 meses e 29 dias. Apesar disso, muitos pacientes permaneciam no ambulatório pediátrico além dos 14 anos, por solicitação própria ou dos pais, por não se apresentarem clínica e/ou laboratorialmente estáveis, ou mesmo pela equipe não perceber maturidade para transição ao ambulatório dos adultos. O limite de idade foi 30 anos.

A doença que motivou o transplante foi a hepatite autoimune, em nove pacientes; colangite esclerosante, em cinco; cirrose criptogênica, em cinco; deficiência de alfa-1-antitripsina, em quatro; hepatite B em dois; hepatite fulminante em dois; doença de Wilson, em um e, em outro, doença de Alagille.

Os pacientes e responsáveis foram convidados a participar da pesquisa e aqueles que concordaram e tinham boa escolaridade (oito anos ou mais de educação formal) leram e responderam os questionários, enquanto alguns com baixa escolaridade (menos de oito anos de educação formal) necessitaram de ajuda, como a leitura das questões.

Foram utilizados sete instrumentos para avaliação do perfil psicológico de 30 pacientes adolescentes e adultos jovens (12-30 anos): escala de satisfação com a vida,<sup>11</sup> teste de orientação da vida (que avalia o otimismo do paciente em relação a eventos futuros),<sup>12</sup> escala de resiliência,<sup>13,14</sup> escala de autoestima,<sup>15,16</sup> escala de autoeficácia geral percebida (que avalia autoconfiança, adaptação e enfrentamento),<sup>17</sup> escala de exigência e responsividade (avaliaram o quanto o paciente percebia seus pais quanto às normas, supervisão e afeto)<sup>18,19</sup> e escala de qualidade na interação familiar – EQIF.<sup>20,21</sup> Essa última continha 40 questões divididas em nove dimensões. Seis delas abordavam os aspectos “positivos”: envolvimento, regras e monitoria, modelo moral, clima conjugal positivo, comunicação positiva dos filhos e sentimentos do filho. As outras três referiam-

se aos aspectos “negativos”: clima conjugal negativo, comunicação negativa dos pais e punição física.<sup>20,21</sup>

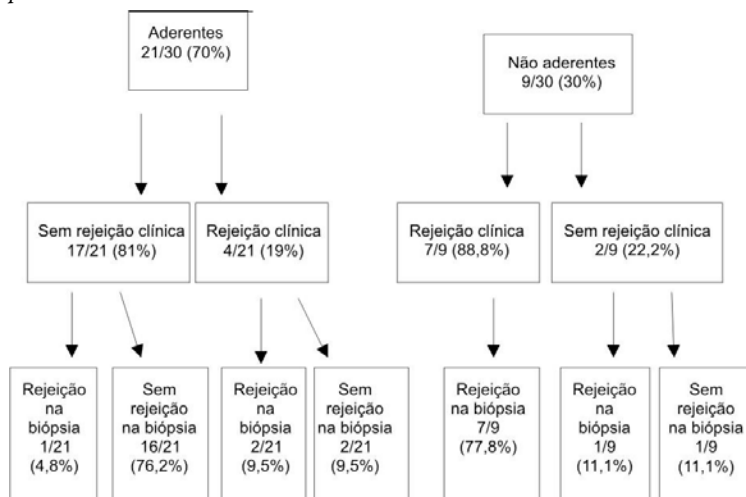
Os dados foram analisados pelo programa Statistical Program for Social Sciences 13 (SPSS 13) e programa *Statistica*.

## RESULTADOS

A figura 1 mostra a evolução dos 30 pacientes. A aderência ao tratamento imunossupressor foi de 70%. O medicamento imunossupressor mais usado pelo grupo foi o tacrolimus em todos os pacientes, exceto um, que foi retransplantado após um ano, devido à rejeição, e usa sirolimus.

Uma paciente com 23 anos desenvolveu hepatite aguda fulminante após seis anos de transplante de medula óssea, devido à leucemia refratária, com boa evolução.

**Figura 1** - Aderência, rejeição clínica e rejeição na biópsia dos 30 pacientes da amostra



Com relação à análise isolada das variáveis do perfil psicológico dos pacientes, não houve diferença significativa quanto à satisfação com a vida, orientação de vida, resiliência, autoestima e autoeficácia no teste de Mann-Whitney, com a presença ou ausência de aderência, rejeição clínica (exames laboratoriais mostrando disfunção hepática) ou rejeição à biópsia, como se pode observar nas tabelas 1, 2 e 3. Na análise das variáveis da família, a punição física praticada pela mãe aumentou a rejeição clínica ( $p=0,03$ ). Os pacientes analisados tiveram ao menos uma repetição de rejeição clínica anotada no prontuário do serviço de transplante hepático, quando foi adaptada a dose do imunossupressor, consultas com intervalos mais próximos com checagem de novos exames, avaliação de situações clínicas prejudicando absorção e meia vida da imunossupressão e programação da biópsia hepática.

Na regressão logística multivariada, orientação e resiliência foram as principais variáveis que interferiram na rejeição clínica ( $p=0,03$ ) e foi observada uma correlação positiva da aderência ( $p=0,03$ ) com as variáveis do pai de comunicação positiva ( $OR=0,5[0,2-0,9]$ ) e negativa ( $OR=0,5[0,3-0,9]$ ), responsividade ( $OR=1,4[0,9-2,0]$ ) e clima positivo ( $OR=0,4 [0,2-0,9]$ ) e com as variáveis da mãe ( $p=0,06$ ) de exigência ( $OR=1,5 [0,9-2,4]$ ), punição física ( $OR=1,7 [0,5-1,2]$ ) e comunicação positiva ( $OR=1,2 [0,9-1,4]$ ), mostradas na figura 2. As variáveis da mãe ( $p=0,02$ ), que aumentaram a rejeição clínica, foram: punição física ( $OR=1,5 [0,9 a 2,3]$ ) e comunicação negativa ( $OR=1,3 [0,9 a 1,7]$ ); e as variáveis do pai ( $p<0,01$ ) foram: envolvimento ( $OR=1,6 [0,3-0,8]$ ), sentimento dos filhos ( $OR=1,6 [1,0-2,5]$ ) e comunicação positiva ( $OR=2,7 [1,2- 5,8]$ ), mostradas na figura 3.



**Tabela 1** - Comparação dos escores das características do perfil psicológico dos pacientes entre os grupos com e sem rejeição clínica

Aderência	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	U	P
<b>Satisfação com a Vida</b>						
SIM	26,1	17	31	5,4	84	0,65
NÃO	26,5	14	35	5,1		
<b>Orientação da Vida</b>						
SIM	18	9	24	4,5	67	0,22
NÃO	16	12	21	3,0		
<b>Resiliência</b>						
SIM	138	110	175	16,5	91,5	0,89
NÃO	139	128	157	9,8		
<b>Autoestima</b>						
SIM	35,8	29	43	5,0	71	0,30
NÃO	38,6	29	43	5,0		
<b>Autoeficácia</b>						
SIM	33,0	23	40	4,5	93,5	0,96
NÃO	32,3	18	40	6,8		

NOTA: Teste de Mann-Whitney

**Tabela 2** - Comparação dos escores das características do perfil psicológico dos pacientes entre os grupos aderentes e não aderentes

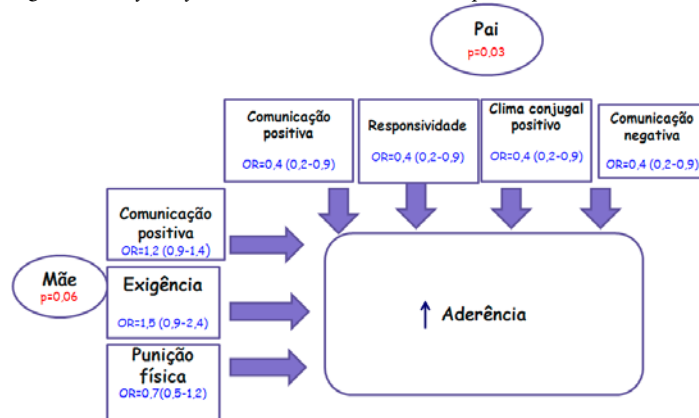
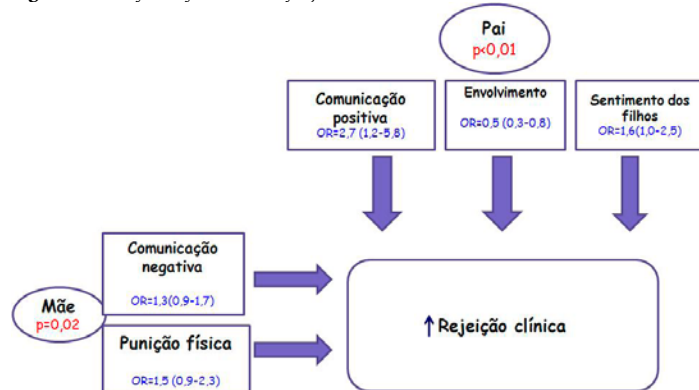
Aderência	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	U	P
<b>Satisfação com a Vida</b>						
SIM	25,8	14	32	4,8	85	0,42
NÃO	26,9	17	35	5,8		
<b>Orientação da Vida</b>						
SIM	18,2	9	24	4,8	70,5	0,14
NÃO	15,9	12	21	2,5		
<b>Resiliência</b>						
SIM	134,8	110	156	13,3	68	0,12
NÃO	145	128	175	15,2		
<b>Autoestima</b>						
SIM	37,8	29	50	6,8	102	0,93
NÃO	37,6	30	47	5,6		
<b>Autoeficácia</b>						
SIM	33,1	28	40	3,6	93,5	0,64
NÃO	32,4	18	40	7,3		

NOTA: Teste de Mann-Whitney

**Tabela 3** - Comparação dos escores das características do perfil psicológico entre os grupos com e sem rejeição na biópsia

Aderência	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão	U	P
<b>Satisfação com a Vida</b>						
SIM	26,2	14	35	5,3	104	0,88
NÃO	26,2	17	31	5,0		
<b>Orientação da Vida</b>						
SIM	17,4	9	24	4,8	106,5	0,95
NÃO	17,3	12	23	3,3		
<b>Resiliência</b>						
SIM	136,6	110	175	16,8	84	0,32
NÃO	141,5	128	157	10,7		
<b>Autoestima</b>						
SIM	37,7	29	50	7,1	106	0,95
NÃO	37,9	30	45	5,2		
<b>Autoeficácia</b>						
SIM	33,5	28	40	3,8	108	1,00
NÃO	31,9	18	40	6,7		

NOTA: Teste de Mann-Whitney

**Figura 2** - Perfil da família e aderência ao imunossupressor**Figura 3** - Perfil da família e rejeição clínica

## DISCUSSÃO

A aderência mostrou-se alta (70%) na amostra de adolescentes e jovens transplantados de 12 a 30 anos, pois, considerando a faixa etária, a não aderência é maior na adolescência (38 a 64%), menor nas crianças (17%) e intermediária nos adultos (15 a 25%), podendo variar de 7 a 70%.<sup>7,22,23</sup>

Os fatores de risco para não adesão ao tratamento citados pela Organização Mundial de Saúde são numerosos, envolvendo também fatores socioeconômicos, fatores relacionados ao paciente, à doença, ao serviço de saúde e ao tratamento; a não aderência é um processo dinâmico. O paciente pode estar aderente à medicação imunossupressora em um momento e não aderente em outro, pois não existe um método que meça continuamente o nível das drogas imunossupressoras.<sup>23</sup>

A comunicação médico-paciente na adolescência é uma estratégia imprescindível no tratamento de doenças crônicas com necessidade de bom vínculo entre a mãe e o filho enfermo e do paciente ser elevado à posição de comunicante precocemente para melhorar seu desenvolvimento psicológico e adesão, concluindo que a qualidade da comunicação determina a qualidade da adesão.<sup>24</sup>

Somente a punição física praticada pela mãe sobressaiu-se na análise isolada das variáveis, enquanto as demais necessitaram ser associadas por regressão logística.

Orientação de vida e resiliência interferiram na rejeição clínica. Uma orientação de vida otimista está relacionada com boa saúde física e mental, enquanto uma orientação pessimista relaciona-se com depressão, ansiedade e prática de comportamentos de risco.<sup>25</sup>

Não foram encontradas pesquisas publicadas sobre essas variáveis do perfil psicológico e a evolução no transplante hepático, porém um estudo sobre o otimismo (que pode ser avaliado pelo teste de orientação da vida), em 5634 adolescentes da população em geral, evidenciou que essa qualidade protege contra depressão, uso pesado de drogas e do comportamento antissocial, sugerindo incluir o otimismo nas intervenções na adolescência.<sup>26</sup>

Em relação à autoestima de 55 pacientes transplantados de fígado de 5 a 18 anos, quando comparados a 391 crianças e adolescentes da população em geral, seus escores físicos foram menores, porém a autoestima e a saúde mental demonstraram-se semelhantes nos dois grupos. Já os pais desses receptores de fígado apresentaram níveis mais altos de estresse e de descontinuidade de suas atividades do que os pais da população em geral.<sup>27</sup>

Não existem estratégias bem estabelecidas para boa adesão ao tratamento clínico e cuidados de saúde em doença crônica, pois, mesmo a não intervenção foi identificada como sendo bem estabelecida, porém estratégias que promovam organização ajudam a aderência na asma, estratégias comportamentais ajudam na evolução da artrite reumatoide juvenil e aprender a lidar com a medicação e alterações da glicemia auxiliam no diabetes mellitus tipo 1.<sup>28</sup>

O desenvolvimento da autonomia é semelhante nos adolescentes saudáveis e com diabetes mellitus tipo 1 e a divisão de responsabilidade com os pais, com supervisão adequada, melhora a saúde mental dos filhos; autocuidado, assim como o envolvimento dos pais no manejo da doença, está associado com melhor controle metabólico, porém há comprometimento do controle do diabetes quando os adolescentes resistem a esses esforços dos pais, surgindo conflitos familiares.<sup>29</sup>

Os pais devem continuar a monitorar seus adolescentes e estabelecer regras para eles na adolescência, mesmo que a crença dos filhos de obedecê-los diminua no transcorrer dessa fase.<sup>30</sup>

Há uma conexão entre o estado de saúde física e mental observada em 24 pacientes com 18 e 22 anos transplantados de órgão sólido

na infância: o poder preditivo de autoestima para explicar o afeto positivo (60% da variância total) e o estado de saúde física, autoconceito e tempo na lista de espera explicaram o afeto negativo (71% da variância).<sup>31</sup>

Dois fenômenos foram observados na entrevista com oito famílias com filhos submetidos a transplante hepático: a vida controlada pelo transplante (que representa a vulnerabilidade ao vivenciar incertezas e medo constante pela doença da criança) e a luta para resgatar a autonomia e enfrentar o estresse e sofrimento.<sup>32</sup>

A punição física e a comunicação negativa praticada pela mãe aumentam a rejeição clínica, apesar de mães de crianças com doenças crônicas usarem um número menor de práticas coercitivas, como punição física e privação/castigo quando comparadas com mães de filhos saudáveis.<sup>33</sup>

Mães usuárias de um serviço público de saúde usam como práticas educativas as estratégias indutivas, de distração, de evitação de conflitos e as de força coercitiva, motivadas por influências familiares, as experiências com o primeiro filho e a busca da melhor maneira de agir.<sup>34</sup> A naturalização do uso de práticas de força coercitiva evidencia a ocorrência de violência física e psicológica contra a criança no contexto familiar, justificadas pelas mães como a necessidade de educar, porém com sentimento de culpa e mal-estar por terem batido nos filhos.<sup>34</sup> As práticas que caracterizam a violência psicológica não foram admitidas como prejudiciais, o que demonstra a necessidade de maior divulgação de conhecimento científico e criação de espaços de discussão e reflexão sobre práticas educativas familiares nas comunidades, escolas, creches, unidades de saúde, hospitais, entre outros.<sup>34</sup>

O uso da punição física está associado a pontos negativos na interação pais-filhos e com colegas, propiciando comportamentos agressivos, baixo autoconceito e baixa autoestima, que está associada a problemas sociais contemporâneos, como abuso de drogas, gravidez precoce, fracasso escolar e delinquência.<sup>35</sup>

Há significativa melhora da evolução quando se associa ao tratamento medicamentoso e psicológico do filho um treinamento de habilidades parentais por técnicas comportamentais para disciplina, melhorando o apego e envolvimento para o desenvolvimento social e emocional em um estudo com 155 mães de crianças com déficit de atenção e hiperatividade.<sup>36</sup>

Envolvimento, sentimento dos filhos e comunicação positiva dos pais aumentam a rejeição clínica. É que os pacientes percebem que o pai é amoroso (sentimento dos filhos), participa da sua vida, dá-lhes apoio, é sensível às suas reações, está presente no seu dia a dia, demonstra seu amor pelo carinho físico e verbalização positiva, como elogios (envolvimento), e se dispõe para diálogo e autonomia do filho (comunicação positiva). Porém, esses pais percebem o transplante como cura total e não conseguem perceber a importância da imunossupressão para manutenção dessa cura. Então, quando o filho não quer tomar a medicação nos horários estipulados diariamente, o pai assume uma atitude apoiadora negligente, o que propicia consequente rejeição clínica.

Nas consultas ambulatoriais é comum o relato das mães e mesmo dos pacientes, sobre a pouca participação do pai em ajudar a seguir o tratamento medicamentoso, fazer os exames e até mesmo comparecer às consultas, assim como observado em uma revisão da literatura brasileira de 64 artigos sobre práticas parentais, apenas em um quarto figurava o pai como participante e somente quatro estudos longitudinais focaram cuidados especiais e doença crônica.<sup>37</sup>

As relações intrafamiliares vêm sofrendo mudanças nas últimas décadas e comportamentos até então compreendidos como culturalmente aceitáveis e esperados, como o uso da força física na educação de crianças por pais e cuidadores, atualmente são

criticados e coibidos pelos direitos constitucionais, como o Estatuto da Criança e do Adolescente, desde 1990.<sup>38</sup> No entanto, nesse processo de mudança, a conscientização sobre os danos causados pela punição física é lenta, persistindo a justificativa como prática educativa no contexto familiar.<sup>38</sup> A parentalidade, embora seja um papel exercido no microsistema familiar de Bronfenbrenner,<sup>39</sup> não deixa de ser uma função social, pois os pais necessitam de informações sobre o desenvolvimento infantil e adolescente e sobre práticas educativas.<sup>38</sup>

As práticas parentais em famílias de crianças com problemas de comportamento são caracterizadas em sua maioria por coerção, disciplina inconsistente, hostilidade, indiferença, negatividade, restrição emocional, pouco afeto e apoio, punição e abuso parental, o que não resolve os problemas de comportamento e leva ainda a mais dificuldades na interação entre genitores e filhos, com menor colaboração, baixa autoestima, baixa autoconfiança e pouca flexibilidade comportamental frente às dificuldades encontradas no cotidiano.<sup>40</sup>

A família pode passar por transições não normativas, circunstâncias estressoras, como insatisfação marital, separação, divórcio, alcoolismo dos pais, doença, dentre outras, que podem exercer um efeito deletério sobre o funcionamento familiar, principalmente pouco monitoramento dos filhos, cuidado parental reduzido e níveis elevados de agressão física.<sup>40</sup> O estresse parental é mais elevado nas famílias recasadas e nos padrastos e está fortemente associado a relações de apego inseguras, ao abuso e à parentalidade autoritária e rude, à pobreza, à depressão materna, crianças hiperativas, com doenças crônicas e autismo severo.<sup>40</sup> Os pais são mais propensos a criticar e a entrar em atrito com seu filho sobre questões menores e sem importância. As relações maritais infelizes aumentam o risco do surgimento de psicopatologias ou problemas de ajustamento.<sup>40</sup>

Exigência, comunicação positiva e punição física praticada pela mãe aumentam a aderência, porém com significância limítrofe ( $p=0,06$ ). A exigência envolve as regras claras e coerentes que existem na sua família. As duas primeiras variáveis são estratégias educativas com efeitos positivos, enquanto a punição física é uma estratégia educativa inadequada, porém quando associadas com regras claras e coerentes e comunicação positiva contribui com a aderência ao tratamento imunossupressor, porém não deve ser praticada por não ser correta e, além disso, nesta pesquisa ficou demonstrado que contribui para rejeição clínica, pois ao sofrer a punição da mãe, o filho aprende a mentir a fim de evitar apanhar outra vez.

As variáveis do pai de comunicação negativa, responsividade, clima conjugal positivo, punição física e comunicação positiva aumentam a aderência. O pai usa a comunicação positiva quando permite ao filho um diálogo aberto, permite que se sinta à vontade para falar de si e perguntar o que quiser; é a melhor interação entre pai e filho.<sup>38</sup> Já a comunicação negativa envolve uma inadequação de conteúdo do diálogo entre pais e filhos pela falta de controle emocional dos pais com ameaças, gritos, xingamentos ou humilhações, que pode culminar ainda com a punição física que não é estratégia educativa ideal, pois é mais um modo dos pais descarregarem suas emoções acumuladas, demonstrando pouca habilidade ou disposição de argumentar e explicar ao filho a situação do conflito que está sendo vivenciada.<sup>38</sup> A responsividade corresponde ao afeto e à participação que o filho percebe receber do pai e o clima conjugal

positivo corresponde à boa relação entre o casal com respeito, afeto e diálogo.<sup>38</sup> Comunicação, responsividade e clima conjugal positivos são estratégias educativas ideais, gerando a espera de um efeito positivo na adesão ao tratamento imunossupressor. Já a comunicação negativa e punição física não são estratégias educativas adequadas, porém quando associadas a estratégias educativas boas tiveram seu efeito minimizado e o resultado final foi adequado. Porém, como já foi citado, a comunicação negativa e a punição física interferem negativamente no desenvolvimento psicológico.

O suporte familiar e as competências de cada membro da família são importantes fontes de informação e influenciam a maneira dos filhos lidarem com a doença hepática e o funcionamento familiar é um previsor importante no ajustamento dos filhos, pois a família pode servir como moderadora na atenuação dos efeitos negativos da doença, promovendo um ambiente facilitador, até mesmo para o seu envolvimento em atividades sociais.<sup>41</sup>

Apenas uma pesquisa mostrou benefícios quando a punição física foi utilizada, que foi a obediência imediata, e 11 comportamentos indesejáveis e experiências associadas a castigos corporais, tais como aumento da agressividade e comportamento delinquentes e antissocial, danos na relação entre pais e filhos, a saúde mental prejudicada, aumento do risco de abuso de sua esposa e filhos.<sup>42</sup> Sob a condição da punição física, as crianças e os adolescentes experimentam menos o amor e sucesso e tendem a ficar geralmente submissas e passivas (embora mudando de comportamento, ocasionalmente, para o oposto extremo de agressão e dominação).<sup>43</sup> Filhos criados sob tais circunstâncias têm menor probabilidade de serem realistas e efetivos no seu dia-a-dia e têm mais probabilidade de manifestar padrões de comportamento anticonvencionais.<sup>43</sup> As crianças não nascem preocupadas em ser boas ou más, inteligentes ou estúpidas, amáveis ou não.<sup>35</sup> Desenvolvem essas ideias e formam autoimagens, baseadas fortemente na forma como são tratadas por pessoas significantes, como os pais, professores e amigos.<sup>35</sup>

Foi observado que o padrão de enfrentamento, a tomada de decisões, as atitudes e o suporte social estão correlacionados à aderência aos níveis séricos do imunossupressor e ao funcionamento psicológico em 152 transplantados hepáticos onde a não aderência foi prevalente (73% à medicação e 47% aos cuidados de saúde).<sup>44</sup> Já temperamento de esquiva, a desregulação afetiva e pouco apoio do cuidador são previsores de evolução clínica e mental precária.<sup>44</sup>

O brincar entre adultos e crianças é um meio facilitador para pais e mães educarem seus filhos e representa uma prática educativa em si, já que permite a troca de informações importantes para formação de laços afetivos, socialização e constituição do indivíduo social em seu estudo com famílias de baixa renda em contexto de adversidades.<sup>45</sup>

## CONCLUSÃO

As variáveis do perfil psicológico do paciente e da família interferem na adesão ao tratamento imunossupressor e na rejeição pós-transplante hepático e os pacientes com risco de má aderência ao tratamento imunossupressor e consequente rejeição ao enxerto podem ser beneficiados com atendimentos que busquem melhorar sua saúde mental, a percepção da doença hepática e do transplante e suas atitudes em relação aos seus cuidados de saúde.

---

**AGRADECIMENTOS:** Aos professores Dr. Plínio Marco de Toni, Dr<sup>a</sup> Mônica Nunes de Lima e Dr<sup>a</sup> Vânia de Oliveira Gomes de Carvalho.

**ABSTRACT**

The biological, psychological and social developmental changes that occur during the adolescence place the transplanted adolescent at higher risk of non-adherence and poor outcome than other age groups. **Purpose:** This study tries to assess the importance of age-related behavioral factors in the patient outcome after liver transplantation. **Patients and Methods:** Seven instruments were applied to 30 liver transplanted adolescents and young adults (12-30 years old): life satisfaction scale, life orientation scale, resilience scale, self-esteem scale, perceived general self-efficacy scale, exigency and responsiveness scale and quality of familiar interaction scale. **Results:** In multivariate logistic regression, the variables of life orientation and resilience influence groups with and without clinical rejection ( $p=0,03$ ). Father's variables that increased adherence were negative communication, responsiveness, positive marital climate, physical punishment and positive communication ( $p=0,03$ ), while involvement, feelings of the children and positive communication increased clinical rejection ( $p<0,01$ ). For the mother, requirement, positive communication and physical punishment were associated to adherence ( $p=0,06$ ). Physical punishment and negative communication increase clinical rejection ( $p=0,02$ ). **Conclusions:** The psychological profile of the patient and family influence adherence to immunosuppression and rejection after liver transplantation and could be used to screen patients at risk for poor adherence to immunosuppression and subsequent graft rejection.

**Keywords:** Adolescence; Liver Transplantation; Medication Adherence; Adaptation, Psychological; Family Relations; Graft Rejection.

**REFERÊNCIAS:**

- Kamath BM, Olthoff KM. Liver Transplantation in Children: Update 2010. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:401-14.
- Miez S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil.* 1998;44(2):127-34.
- Saito, MI. Adolescência, cultura, vulnerabilidade e risco: a prevenção em questão. In: SAITO; M. I.; SILVA, L. E. V. (Coords.). *Adolescência: Prevenção e risco.* São Paulo: Editora Atheneu, 2001:33-38.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol.* 2000;54:241-57.
- Herculano-Houzel S. *O cérebro em transformação.* Editora Objetiva 2005.
- Bell L, Sawyer SM. Transition of care to adult services for pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:593-610.
- Knobel M, Aberastury A. *La adolescência normal.* Argentina, Editorial Paidós, 1970.
- Hsu, DT. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr Transplantation.* 2005;9:416-21.
- Bell LE, Bartosh SM, Davis CL, Dobbels F, Al-Uzri A, Lotstein D et al. Adolescent Transition to Adult Care in Solid Organ Transplantation: a consensus conference report. *Am J Transplant.* 2008; 8:2230-42.
- Dommergues JP, Letierce A, Descott C, Debray D. Suivi médical, vie quotidienne et vecú de jeunes adultes après transplantation hépatique (TH) dans l'enfance. *Archives de Pédiatrie.* 2008; 15(5):855-6.
- Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction with Life Scale. *Journal of Personality Assessment.* 1985; 49:71-5.
- Scheier MF, Carver CS. Effects of optimism on psychological and physical well-being: Theoretical overview and empirical update. *Cognitive Therapy and Research.* 1992;16:201-28.
- Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of resilience scale. *Journal of Nursery Meas,* 1999;1:165-78.
- Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, Santos NC, Malaquias J, Carvalhaes R. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cadernos de Saúde.* 2005;21(2):436-48.
- Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image.* Princeton, NJ: Princeton University Press, 1965.
- Rosenberg M. The Rosenberg self-Esteem Scale. Obtained on August 23, 2003 in <http://www.bsos.umd.edu/socy/rosenberg.html>
- Nunes R, Schwarzer R, Jerusalem M. 1999. Obtained on March 30, 2005 in <http://userpage.fu-berlin.de/~health/auto.htm>.
- Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L, Dornbusch SM. Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent, and neglectful families. *Child Development.* 1991;62:1049-65.
- Weber LND, Viezzer AP, Zocche C. Adaptação e validação de duas escalas (Exigência e Responsividade) para avaliar estilos parentais. Em Encontro Brasileiro de Psicoterapia e Medicina Comportamental. Resumos. Campinas: ABPMC. 2002:208.
- Weber LND, Prado PM, Salvador APV, Branderburg OJ. Construção e confiabilidade das escalas de qualidade na interação familiar. *Psicologia Argumento.* 2008;26:55-65
- Weber LND, Salvador APV, Brandenburg O. Qualidade de interação familiar: instrumentos de medida e programas de prevenção. Em M. Bandeira, Z. Del Prette & A. Del Prette (Orgs.), *Estudos sobre habilidades sociais e relacionamento interpessoal.* São Paulo: Casa do Psicólogo. 2006:125-214.
- Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatric Transplantation.* 2005;9:381-90.
- Kaufman M, Shemesh E. The adolescent recipient. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:575-92.
- Oliveira VZ, Gomes WB. Comunicação médico-paciente e adesão ao tratamento em adolescentes portadores de doenças orgânicas crônicas. *Estud Psicol.* 2004;9(3):459-69.
- Bandeira M, Bekou V, Lott KS, Teixeira MA, Rocha SS. Validação Transcultural do Teste de Orientação da Vida (TOV-R). *Estudos de Psicologia* 2002;7(2),251-8.
- Patton GC, Tollit MM, Romaniuk H, Spence SH, Sheffield J, Sawyer MG. A prospective study of the effects of optimism on adolescent health risks. *Pediatrics.* 2011;127(2):308-16.
- Alonso EM, Neighbors K, Mattson C, Sweet E, Ruch-Ross H, Berry C, Sinacore J. Functional Outcomes of Pediatric Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:155-60.

28. Lemanek KL, Kamps J, Chung N.B. Empirically supported treatments in pediatric psychology: regimen adherence. *Journal of Pediatric Psychology*. 2001;26(5):253-75.
29. Comeaux SJ, Jaser SJ. Autonomy and insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2011;11:498-504.
30. Darling N, Cumsille P, Martinez ML. Individual differences in adolescents' beliefs about the legitimacy of parental authority and their own obligation to obey: a longitudinal investigation. *Child Developmental*. 2008;79(4):1103-18.
31. Castro EK, Moreno-Jimenez B, Rodriguez-Carvajal R. Psychological well-being in adults transplanted in childhood. *Pediatric Transplantation*. 2007;11:272-8.
32. Mendes AM, Bousso RS. Not being to live like before: the family dynamics during the experience of pediatric liver transplantation. *Ver Latino-Am Enfermagem*. 2009;17(1):74-80.
33. Piccinini CA, Castro EK, Alvarenga P, Vargas S, Oliveira VS. A doença crônica orgânica na infância e as práticas educativas maternas. *Estudos de Psicologia*. 2003;8(1):75-83.
34. Oliveira DS, Rabuske MM, Arpini DM. Práticas de educação: relato de mães usuárias de um serviço público de saúde. *Psicologia em Estudo, Maringá*. 2007;12(2):351-61.
35. Gobitta M, Guzzo RSL. Estudo inicial do inventário de auto-estima (SEI). *Forma A. Psicol Reflex Crit*. 2002;15(1):143-50.
36. Miranda A, Grau D, Rosel J, Meliá M. Understanding Discipline in Families of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Structural Equation Model. *The Spanish Journal of Psychology*. 2009;12(2):496-505.
37. Macarini SM, Martins GF, Minetto MFJ, Vieira ML. Práticas parentais: uma revisão da literatura brasileira. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*. 2010;629(1):119-34.
38. Cecconello A, De Antoni C, Koller CL. Práticas educativas, estilos parentais e abuso físico no contexto familiar. *Psicologia em Estudo, Maringá*. 2003;8:45-54.
39. Bronfenbrenner U. *A ecologia do desenvolvimento humano: experimentos naturais e planejados*. Porto Alegre: Artes Médicas. 1996 (Originally published in 1979).
40. Szelbrackowski AC, Dessen MA. Problemas de comportamento exteriorizado e as relações familiares: revisão de literatura. *Psicologia em Estudo, Maringá*. 2007;12(1): 33-40.
41. Hoffman RG, Rodrigues JR, Andres JM.; Novak DA. Moderating effects of family functioning on the social adjustment of children with liver disease. *Child Health Care*. 1995; 24(2):107-117.
42. Gershoff ET. Corporal Punishment by Parents and Associated Child Behaviors and Experiences: A Meta-Analytic and Theoretical Review. *Psychological Bulletin*. 2002;128(4):539-79.
43. Brandenburg OJ, Weber LND. Revisão de literatura da punição corporal. *Interação Psicol*. 2005;9(1):91-102.
44. Stillely CS, Dimartini AF, Tarter RE, Devera M, Sereika S, Dew MA, King J, Flynn WB. Liver transplant recipients: individual, social, and environmental resources. *Prog Transplant*. 2010;20(1):68-74.
45. Martins E, Szymanski I. Brincadeira e práticas educativas familiares: um estudo com famílias de baixa renda. *Interações*. 2006;11(21):143-64.

# IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE INTESTINO E MULTIVISCERAL – REVISÃO DE LITERATURA

## *Immunosuppression in Small Bowel and Multivisceral Transplantation – Literature Review*

Alisson Paulino Trevizol<sup>1</sup>, Pedro Takata<sup>1</sup>, Rafael Arruda Pécora<sup>2</sup>, André Ibrahim David<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Avanços nos protocolos de imunossupressão, diagnóstico precoce e manejo adequado da Rejeição Celular Aguda tornaram viável a realização do Transplante de Intestino Isolado, Multivisceral e Multivisceral Modificado. **Objetivo:** Analisar os protocolos de imunossupressão dos principais centros de transplante. **Método:** Revisão de artigos indexados ao PubMed, publicados no período de 2006 a 2012, com foco em receptores adultos. Um total de 211 adultos foi transplantado em sete centros. A imunossupressão foi realizada de três maneiras: Protocolo 1: Indução com Daclizumab e manutenção com Tacrolimus e corticosteróides. Protocolo 2: Indução com Alemtuzumab e manutenção com Tacrolimus. Protocolo 3: Indução com Timoglobulina e Rituximab e Tacrolimus. Resultados: Protocolo 2 teve a menor taxa de rejeição aguda (34%) e os Protocolos 1 e 3 tiveram 54% e 48%, respectivamente. A taxa de sobrevida de um ano foi de 70%, 79%, e 81% nos Protocolos 1,2 e 3, respectivamente. No Protocolo 3, a sobrevida de um ano para transplante de intestino e para transplante multivisceral separadas foi 86% e 79%, respectivamente. **Conclusão:** Protocolo 2 utilizou imunossupressores mais potentes, capazes de reduzir a taxa de rejeição celular aguda, no entanto, apresentou menor taxa de sobrevida de um ano, possivelmente devido a um aumento de sepse grave devido à imunossupressão mais forte. O Protocolo 3 apresenta-se aparentemente como a melhor opção, com sobrevidas superiores.

**Descritores:** Transplante; Imunossupressão; Intestino Delgado; Rejeição de enxerto.

### INTRODUÇÃO

O transplante de intestino (TI) é o único tratamento curativo para pacientes com falência do trato intestinal com complicações que ameaçam a vida devido à nutrição parenteral. O primeiro transplante de intestino foi realizado em 1964 no Boston Floating Hospital.<sup>1</sup> Após 20 anos, o primeiro transplante multivisceral (TMV) foi realizado pela Universidade de Pittsburgh.<sup>2</sup> De acordo com o relatório anual de 2010 do Organ Procurement and Transplantation Network<sup>3</sup> (OPTN), de 1998 a 2009, o número de novos pacientes listados para TI ou TMV triplicou, de 38 para 114. O número de transplantes foi de 70 para 180, passando de 28 para 81 o número de TIs e de 42 para 89 o número de TMVs.

No início, os protocolos de imunossupressão incluíam a ciclosporina, e a rejeição do enxerto e infecção grave impossibilitavam o progresso do procedimento. Este tornou-se viável com o advento do Tacrolimus em 1989.<sup>4</sup> A expressão de antígenos de histocompatibilidade no intestino, micro-organismos e células imunológicas residentes, e a defesa imunológica inata tornavam a rejeição ao enxerto e infecção problemas maiores do que no transplante de outros órgãos sólidos.<sup>5,6</sup>

As taxas de sobrevida de pacientes e enxertos elevaram-se após a introdução da terapia de indução, que reduz a necessidade de altas doses de Tacrolimus e diminui as taxas de Rejeição Celular Aguda (RCA). No entanto, complicações relacionadas à infecção mantêm-se o principal fator de óbito de receptores devido à forte imunossupressão.<sup>7</sup> A chave para um adequado protocolo de imunossupressão é atingir o equilíbrio entre a RCA e a taxa de infecção.

---

#### Instituições:

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterologia, Disciplina de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo da FMUSP.

#### Correspondência:

André Ibrahim David

Rua Pamplona, 1808, apto 52, CEP 01405-002, São Paulo/SP, Brasil.

Tel: 3663-2595

E-mail: andredavidmd@gmail.com

Recebido em: 03/12/2011

Aceito em: 10/01/2012

## OBJETIVO

Analisar os resultados segundo protocolo de imunossupressão dos principais centros de transplante publicados nos últimos cinco anos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos uma revisão no PubMed, focando em protocolos de imunossupressão no TI e TMV em receptores adultos. Selecionamos artigos de 2006 a 2011.<sup>8-13</sup> Os critérios de seleção incluíam artigos com informações sobre o protocolo de imunossupressão utilizado. Três diferentes protocolos foram comparados: (Protocolo 1) Daclizumab (2mg/kg/semana por três meses e 1 mg/kg/semana por outros três meses) como indução e manutenção com Tacrolimus (15-20 ng/dL) e corticosteróides. (Protocolo 2) Alemtuzumab (0,3 mg/Kg em quatro doses nos dias 0, 1, 3, 7 de pós-operatório) como indução e manutenção com Tacrolimus (8-12 ng/mL) e (Protocolo 3) Timoglobulina (ATGr 10 mg/Kg divididos em cinco doses equivalentes de 2 mg/Kg nos dias 0, 2, 4, 6 de pós-operatório) e Rituximab (150 mg/m<sup>2</sup> em dose única no terceiro dia de pós-operatório) como indução e manutenção com Tacrolimus (12-15 ng/dL). As taxas de infecção, RCA e sobrevida do paciente foram comparadas.

## RESULTADOS

Um total de 211 adultos foram transplantados: 74 pacientes no Protocolo 1, 105 no Protocolo 2 e 27 no Protocolo 3.

A Figura 1 mostra a taxa de sobrevida dos pacientes por protocolo de imunossupressão. A Figura 2 mostra a taxa de RCA por protocolo de imunossupressão.

Figura 1 – Taxa de sobrevida do paciente por protocolo de imunossupressão

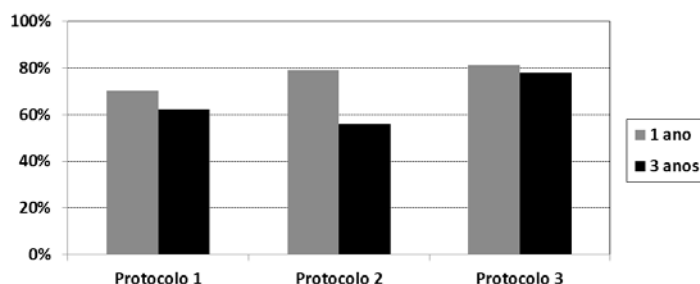
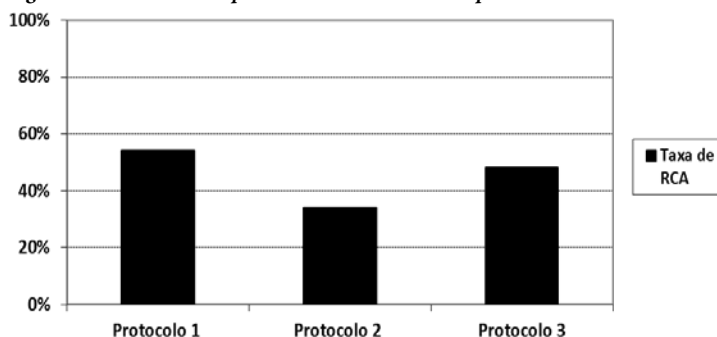


Figura 2 - Taxa de RCA por Protocolo de Imunossupressão



Encontramos que o Protocolo 2 apresentou menor taxa de RCA (34%). Os Protocolos 1 e 3 tiveram taxas de 54% e 48%, respectivamente. A taxa de sobrevida em um ano foi de 70%, 79% e 81% para os Protocolos 1, 2 e 3, respectivamente. Protocolos 1 e 2 apresentaram taxas de infecção grave de 62,5% e 52%, respectivamente. A taxa de sobrevida em três anos foi de 63%, 56% e 78% para os Protocolos 1, 2 e 3, respectivamente (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Taxa de sobrevida do paciente, por autor e protocolo de imunossupressão.

Autor	N	Protocolo	Taxa de Sobrevida % 1 / 3 / 5 anos
Nishida 2006	39	1	57 / 48 / -
Nishida 2006	37	2	70 / 47 / -
Zanfi 2010	12	1	78 / 76 / 66
Zanfi 2010	28	2	79 / 50 / 43
Lauro 2006	12	1	92 / 82 / -
Lauro 2006	17	2	82 / 64 / -
Kimura 2008	11	1	80 / 80 / 75
Kimura 2008	23	2	90 / 70 / 60
Yuan-Xin 2010	5	2	-
Vianna 2008	27	3	81 / 78 / -

Tabela 2 - Taxas de Rejeição Celular Aguda (RCA) e infecção, por autor e protocolo de imunossupressão.

Autor	Protocolo	Taxa de RCA % / n pacientes / n leve / n moderada / n grave	Taxa de infecção % / n pacientes
Nishida 2006	1	-	-
Nishida 2006	2	-	-
Zanfi 2010	1	66 / 8 / 9 / - / -	66 / 8
Zanfi 2010	2	42 / 12 / 11 / 3 / -	57 / 16
Lauro 2006	1	42 / 5 / 6 / - / -	58 / 7
Lauro 2006	2	12 / 2 / - / 2 / -	53 / 9
Kimura 2008	1	-	-
Kimura 2008	2	-	-
Yuan-Xin 2010	2	60 / 3 / 7 / 3 / 1	20 / 1
Vianna 2008	3	48 / 13 / 9 / 2 / 8	-

## DISCUSSÃO

A viabilidade do TI e do TMV foram possíveis após os avanços nos protocolos de imunossupressão, particularmente a indução. O relatório anual da OPTN mostra uma redução de RCA precoce de 20% em 1998 a 8,3% em 2009. No entanto, RCA permanece muito frequente, com 43,1% dos pacientes transplantados de 2005 a 2009 apresentando RCA no primeiro ano após o transplante.<sup>3</sup> Enquanto a RCA mantém-se a principal causa de perda de enxerto, tornando necessários elevadas doses de imunossupressores, a incidência de infecções bacterianas permanece alta, sendo a sepse a principal causa de óbito após TI e TMV.<sup>14</sup>

Comparamos três protocolos de imunossupressão utilizados pelos principais centros transplantadores de TI e TMV. O Protocolo 1 inclui Daclizumab como indução, Protocolo 2, Alemtuzumab, com efeito que dura aproximadamente seis meses, e Protocolo 3, com Rituximab e Timoglobulina como indução. Esta apresenta possível efeito protetor contra lesão de reperfusão, demonstrado quando administrada antes do transplante de órgãos sólidos.<sup>15-17</sup>

O Protocolo 2 teve a menor taxa de RCA (34%), provavelmente devido à forte imunossupressão atingida pelo Alemtuzumab. A taxa de infecção do Protocolo 2 (52%) foi menor do que a do Protocolo 1 (62,5%). Além disso, a taxa de sobrevida de um ano

foi melhor no Protocolo 2 (79%) do que no Protocolo 1 (70%), representando provável superioridade do Protocolo 2, com indução com Alemtuzumab, em comparação com o Protocolo 1.

Quando comparamos os Protocolos 2 e 3, encontramos que, apesar da maior taxa de RCA (48%) no Protocolo 3, com quase metade sendo grave (42,1%), apenas 30% dos episódios ocorreram nos primeiros 90 dias de pós-operatório, principal tempo de ação da indução. Além disso, apenas um paciente de TMV apresentou um episódio de RCA grave, possivelmente devido à remoção de maior quantidade de tecido linfóide nativo e à maior carga celular do TMV (fígado e intestino do mesmo doador).

O TI e o TMV são potencialmente contaminados devido à natureza do procedimento e às complexas patologias abdominais comumente associadas. Além disso, lesão da barreira mucosa intestinal, causada pela preservação do órgão ou por rejeição, eleva o risco de translocação bacteriana e fúngica, com subsequente desenvolvimento de infecções sistêmicas, sobretudo no período de recuperação pós-operatória.<sup>18</sup>

Tzakis et al.<sup>19</sup> encontraram que o sítio de infecção mais comum dá-se na corrente sanguínea e no trato respiratório, seguidos da ferida operatória e cavidade abdominal. Metade das bacteremias estava associada ao local do catéter venoso central (CVC).

Oltean et al.<sup>20</sup> demonstraram que o CVC foi a principal localização de infecção, seguido pelo trato respiratório, cavidade abdominal e ferida operatória. No entanto, nenhum dos estudos separava sítios de infecção por protocolo de imunossupressão ou tempo de pós-operatório.

Kimura et al.<sup>21</sup> em 2009, estudaram os principais sítios de infecção e patógenos nos Protocolos 1 e 2. No primeiro mês após o transplante, os principais sítios de infecção eram a ferida operatória e a cavidade abdominal, seguidos de CVC e bacteremia. Os principais agentes

infeciosos foram: *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* no Protocolo 1, e *Enterococcus*, *Klebsiella*, e *Pseudomonas aeruginosa* no Protocolo 2. Nos meses subsequentes, os principais sítios de infecção passaram a ser o CVC e bacteremia nos dois protocolos, seguidos de lavado bronco-alveolar no Protocolo 1 e ferida operatória no Protocolo 2. *Pseudomonas aeruginosa* era o principal patógeno no Protocolo 1, e foram relatados no Protocolo 2: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, e outros. Além disso, nos pacientes em que se utilizou o Protocolo 2, o tempo de infecção foi maior, provavelmente devido à forte indução. Quase 100% dos óbitos no estudo ocorreram devido a complicações infecciosas, incluindo sepse e enterite por citomegalovírus.

Cicalese et al.<sup>22</sup> propuseram o uso de doadores vivos com grau de parentesco para reduzir as infecções bacterianas após TI. No entanto, os riscos, incluindo síndrome do intestino curto, disvitaminoses, e diarreia devem ser considerados antes de se utilizar doadores vivos, sendo a principal dificuldade captar intestino de comprimento adequado ao receptor e ao mesmo tempo garantir autonomia preservando intestino delgado suficiente no doador. Além disso, não é provado que a utilização de doador vivo reduz o risco de infecções ou garanta melhor sobrevida.

## CONCLUSÃO

O Protocolo 2 obteve melhores resultados na redução das taxas de RCA quando comparado aos outros protocolos. A sobrevida de um e três anos dos pacientes é menor em comparação ao Protocolo 3, possivelmente por sepse grave, devido à forte imunossupressão provocada pelo Alemtuzumab. O Protocolo 3 parece ser o melhor protocolo disponível por reduzir a taxa de RCA e apresentar melhores resultados na sobrevida dos pacientes.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Advances in immunosuppression protocols, early diagnosis and appropriate management of Acute Cellular Rejection made Small-Bowel, Multivisceral and Modified Multivisceral Transplantation feasible. **Purpose:** Analyze major transplantation centers immunosuppression protocols. **Methods:** Literature review based on PubMed indexed articles, published between 2006 to 2012, focusing on adult recipients. A total of 211 adults were transplanted in seven transplantation centers. Three immunosuppression protocols were used: Protocol 1: Induction with Daclizumab and maintenance with Tacrolimus and corticosteroids. Protocol 2: Induction with Alemtuzumab and maintenance with Tacrolimus. Protocol 3: Induction with Thymoglobulin and Rituximab and maintenance with Tacrolimus. **Results:** Protocol 2 had the lowest rate of acute rejection (34%), while Protocols 1 and 3 had 54% and 48% respectively. The survival rate 1 year was 70%, 79% and 81% in Protocols 1, 2 and 3, respectively. **Conclusion:** Protocol 2 used a more potent immunosuppressant capable of reducing the level of acute cellular rejection. However, it had a lower one-year patient survival rate, possibly due to severe sepsis aggravated by the strong immunosuppression. Protocol 3 seems to be the best protocol, capable of elevating patient survival rate.

**Keywords:** Transplantation; Immunosuppression; Intestine, Small; Graft Rejection.

---

## REFERÊNCIAS:

1. Kirkman RL. Small bowel transplantation. *Transplantation*. 1984;37:429–33.
2. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*. 1989;261:1449-57.
3. OPTN Annual Report, 2010. [http://www.srtr.org/annual\\_reports/2010/](http://www.srtr.org/annual_reports/2010/)
4. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2:1000-4.
5. Abu-Elmagd K. The history of intestinal transplantation. In: Nakim NS, Papalouis VE, eds. *The History of Organ and Cell Transplantation*. London: Imperial College Press. 2003;171-93.
6. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, et al. Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg*. 2001;234(3):404-17.
7. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005; 241:607.
8. Nishida S, Levi DM, Moon JI, et al. Intestinal transplantation with alemtuzumab (Campath-1H) induction for adult patients. *Transplant Proc*. 2006; 38(6):1747-9.
9. Zanfi C, Lauro A, Cescon M, et al. Daclizumab and alemtuzumab as induction agents in adult intestinal and multivisceral transplantation: rejection and infection rates in 40 recipients during the early postoperative period. *Transplant Proc*. 2010;42(1):35-8.



10. Lauro A, Amaduzzi A, Dazzi A, et al. Daclizumab and alemtuzumab as induction agents in adult intestinal and multivisceral transplantation: A comparison of two different regimens on 29 recipients during the early post-operative period. *Dig Liver Dis.* 2007;39(3):253-6. Epub 2007 Feb 1.
11. Kimura T, Lauro A, Cescon M, et al. Impact of induction therapy on bacterial infections and long-term outcome in adult intestinal and multivisceral transplantation: a comparison of two different induction protocols: daclizumab vs. alemtuzumab. *Clin Transplant.* 2009;23(3):420-5.
12. Yuan-Xin L, Ning L, You-Sheng L, et al. Preliminary experience with alemtuzumab induction therapy combined with maintenance low-dose Tacrolimus monotherapy in small-bowel transplantation in China. *Transplant Proc.* 2010;42(1):29-34.
13. Vianna RM, Mangus RS, Fridell JA, et al. Induction immunosuppression with thymoglobulin and rituximab in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation.* 2008;85(9):1290-3.
14. Jordan SC, Pescovitz MD. Presensitization: The problem and its management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:421.
15. Beiras-Fernandez A, Chappell D, Hammer C, et al. Influence of polyclonal anti-thymocyte globulins upon ischemia-reperfusion injury in a non-human primate model. *Transpl Immunol.* 2006;15:273.
16. Bogetti D, Jarzembowski TM, Sankary HN, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury can be modulated with thymoglobulin induction therapy. *Transplant Proc.* 2005; 37: 404.
17. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transplant.* 2005; 19:507.
18. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transpl Int.* 2009 Jan;22(1):96-109.
19. Tzakis AG, Kato T, Levi DM et al. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg.* 2005;242:480.
20. Oltean M, Herlenius G, Gabel M, et al. Infectious complications after multivisceral transplantation in adults. *Transplant Proc.* 2006;38:2683.
21. Kimura T, Lauro A, Cescon M, et al. Impact of induction therapy on bacterial infections and long-term outcome in adult intestinal and multivisceral transplantation: a comparison of two different induction protocols: daclizumab vs. alemtuzumab. *Clin Transplant.* 2009;23(3):420-5.
22. Cicalese L, Sileri P, Coady N et al. Proposed protocol to reduce bacterial infectious complications in living related small bowel transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002;34:950.

# MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA NO TRANSPLANTE RENAL

## *Immunological Monitoring in Kidney Transplantation*

Erika Lamkowski Naka, Niels Olsen Saraiva Camara

### RESUMO

O transplante renal é, atualmente, a melhor alternativa de tratamento para a doença renal crônica em estágio avançado. Melhorias na avaliação imunológica pré-transplante, como o emprego rotineiro de testes para identificação de anticorpos anti-HLA no soro do receptor, possibilitaram a identificação de pacientes com alto risco imunológico, com maior chance de rejeição ao enxerto e permitiram melhor alocação dos órgãos doados. Paralelamente, a disponibilidade de novas medicações imunossupressoras aumentou a gama de opções para o tratamento após o transplante. Esses dois fatores foram os responsáveis pelo grande sucesso dos programas de Transplante Renal em curto prazo, tornando possível o transplante entre indivíduos não aparentados com uma incidência de rejeição aguda satisfatória. No entanto, os resultados em longo prazo permanecem abaixo do desejado. Um dos principais problemas enfrentados pelo nefrologista atualmente é avaliar, de maneira confiável, o grau de imunossupressão de cada paciente. A reatividade imunológica contra o enxerto, presente em diferentes graus durante todo o período após o transplante, permanece pouco acessível pelos exames de rotina disponíveis. Os métodos diagnósticos atuais não são capazes de identificar as diferentes variações dessa reatividade, que é bastante heterogênea, compreendendo um amplo espectro que varia de rejeição a tolerância. Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de ensaios voltados para a monitorização imunológica após o transplante renal, os quais possibilitariam o diagnóstico precoce de eventos deletérios ao enxerto, além de melhor individualização da terapia imunossupressora.

**Descritores:** Monitorização Imunológica; Transplante Renal; Rejeição de enxerto.

### INTRODUÇÃO

O transplante renal tornou-se o tratamento de escolha para a Doença Renal Crônica, pois resulta em maior sobrevida e melhor qualidade de vida quando comparado à hemodiálise.<sup>1</sup> Atualmente, esse tratamento é oferecido para a grande maioria dos pacientes com disfunção renal crônica em estágio V, salvo algumas poucas contra-indicações absolutas. O desenvolvimento de drogas imunossupressoras potentes e de amplo espectro possibilitou a realização de transplante entre indivíduos geneticamente distintos, com taxas de rejeição aguda bastante aceitáveis. Além disso, esses fármacos modificaram a apresentação da rejeição: os sinais e sintomas clínicos (febre, dor no enxerto e oligúria) que antes estavam presentes em quase todos os episódios de rejeição, atualmente estão evidentes somente em uma pequena parcela dos pacientes.<sup>2</sup>

Todavia, apesar desses resultados favoráveis em curto prazo, tanto a sobrevida do enxerto quanto a do receptor declinam progressivamente com o passar dos anos.<sup>3</sup> As causas dessa redução são multifatoriais e envolvem tanto mecanismos imunológicos quanto não imunológicos. Dessa maneira, uma resposta imunológica de baixa intensidade contra o enxerto pode resultar em um dano lento e progressivo ao órgão transplantado. Por outro lado, uma imunossupressão em excesso está associada a efeitos adversos importantes, que contribuem para a redução da sobrevida, tanto do enxerto quanto do receptor.<sup>4</sup>

---

#### Instituição:

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

#### Correspondência:

Erika Lamkowski Naka

Rua Botucatu, 740, 2º andar, CEP 04023-900 - São Paulo/SP

Telefone: (11) 5904-1699

E-mail: erikalnaka@gmail.com

Recebido em: 05/12/2011

Aceito em: 15/01/2012

### Avaliação da função do enxerto renal

Atualmente, o exame utilizado para avaliar a função do enxerto renal é a creatinina sérica, cujas vantagens são seu baixo custo, fácil execução e rapidez do resultado. No entanto, trata-se de um marcador com baixa sensibilidade e especificidade, ou seja, além das alterações na creatinina ocorrerem tardiamente no processo de agressão ao rim transplantado, esse exame não contribui para diagnóstico diferencial das diversas causas de disfunção do enxerto renal.<sup>5</sup>

Atualmente, esse diagnóstico diferencial somente é possível através da análise histomorfológica de uma amostra do enxerto, obtida através de uma biópsia percutânea. Na maioria dos centros transplantadores, essa biópsia é realizada quando é detectada uma elevação igual ou superior a 30% na creatinina sérica. Trata-se de um exame invasivo, com potenciais riscos ao paciente e que depende de um patologista experiente para o diagnóstico acurado. Ainda, como esse diagnóstico baseia-se em alterações morfológicas, o exame anatomopatológico de um fragmento de enxerto renal não é capaz de diferenciar entre os diversos mecanismos imunológicos que estão atuantes durante uma agressão ao enxerto.<sup>6</sup>

### Monitorização da imunossupressão

A dose dos medicamentos imunossupressores é atualmente ajustada seguindo parâmetros de farmacocinética da droga, ou seja, através dos níveis sanguíneos. Esses testes são importantes para a detecção de níveis fora do alvo terapêutico, que podem resultar tanto em um aumento da toxicidade, quando muito elevados, ou em aumento do risco de rejeição aguda, quando baixos. No entanto, além de não estarem disponíveis para todos os fármacos, esses testes não são capazes de aferir as ações biológicas dos agentes imunossupressores. Isso significa que um mesmo nível sanguíneo pode traduzir-se em uma imunossupressão deficiente para um indivíduo e excessiva para outro.<sup>7</sup>

Dessa maneira, o desenvolvimento de testes para a monitorização do status imunológico do receptor, capazes de detectar uma resposta imune contra o aloenxerto antes do desenvolvimento da lesão tecidual, ou seja, antes de alterações morfológicas visíveis na biópsia, faz-se necessário. Isso possibilitaria melhor individualização da terapia imunossupressora e, conseqüentemente, melhores resultados em longo prazo.

Atualmente, não dispomos de um método prático e confiável para mensurar o estado de ativação/supressão do sistema imune do receptor. Idealmente, a monitorização imunológica deve basear-se em testes pouco trabalhosos, de baixo custo e altamente reprodutíveis, capazes de avaliar grande variabilidade de respostas ao aloenxerto, proporcionando assim mais segurança nos ajustes das drogas imunossupressoras, e possivelmente identificando pacientes com tolerância imunológica, para os quais essas drogas poderiam ser suspensas sem causar danos ao órgão transplantado.<sup>8</sup>

### Perspectivas da monitorização imunológica

A busca por ensaios passíveis de monitorar a resposta imune ao aloenxerto resultou no desenvolvimento de alguns testes com resultados promissores. Esses ensaios podem ser divididos em antígenos específicos, quando avaliam a aloreatividade específica contra o doador, ou antígenos inespecíficos, que procuram identificar padrões fenotípicos ou genotípicos associados a diferentes condições da resposta ao aloenxerto. Entre os ensaios antígenos específicos, temos o ELISPOT e a pesquisa de anticorpos doador específicos; entre os não específicos podemos citar o RT-PCR em tempo real, o Immuknow®, a pesquisa da fração solúvel da molécula CD30 e a citometria de fluxo. Dois desses exames já estão sendo utilizados por diversos grupos como parte da monitorização imunológica pós-transplante: a pesquisa de anticorpos doador específicos e o Immuknow®.<sup>9,10</sup>

### Pesquisa de Anticorpos Doador Específicos

A forte correlação entre anticorpos contra antígenos HLA pré-existentes do doador e a ocorrência de rejeição hiperaguda já está muito bem estabelecida, de modo que toda a avaliação imunológica pré-transplante atual é realizada visando a detecção de tais anticorpos. Inicialmente descrito em 1969 por Patel e Terasaki, a prova cruzada realizada pelo método de citotoxicidade dependente de complemento é utilizada até o presente, com apenas algumas modificações, para a detecção desses anticorpos deletérios. Quando positivo, esse ensaio revela a presença, no soro do receptor, de anticorpos contra antígenos do doador, o que contraindica a realização do transplante renal.<sup>11</sup>

Tecnologias mais modernas permitem atualmente a identificação das especificidades HLA dos anticorpos detectados com maior sensibilidade e especificidade. A citometria de fluxo (descrita em mais detalhes posteriormente) pode ser utilizada tanto para a realização de prova cruzada (FCX) quanto para quantificar os anticorpos anti-HLA presentes no soro do receptor, sejam eles doadores específicos ou não (FlowPRA).<sup>12</sup> O LUMINEX é um ensaio de fase sólida bastante sensível, capaz de detectar anticorpos em baixos títulos contra ampla gama de especificidades HLA. Para tanto, microesferas que diferem entre si por suas colorações estão ligadas a antígenos HLA, de modo que cada microesfera representa um antígeno específico. Se no soro em teste houver anticorpos anti-HLA, eles se ligarão aos antígenos e serão detectados após a adição de um marcador secundário, o qual emitirá uma fluorescência que, em conjunto com o sinal emitido pela microesfera, revelará a presença daquele anticorpo.<sup>13</sup> Através do LUMINEX, anticorpos pré-formados presentes em títulos baixos, que não podem ser demonstrados por CDC, mas que estão relacionados à pior sobrevida do enxerto são detectados. Os resultados são fornecidos em MFI (Median Fluorescence Intensity) e, atualmente, não há consenso sobre qual é o melhor valor de corte para esse parâmetro, sendo que diferentes centros de transplante adotam diferentes valores.<sup>14</sup>

A importância dos anticorpos doador específicos identificados após a realização do transplante renal também tem sido extensivamente avaliada. Em 1990, Halloran e col. identificaram, numa coorte de 400 receptores, quatro indivíduos com disfunção grave do enxerto e padrão histológico “atípico” nos quais a prova cruzada por CDC, negativa antes do transplante, tornou-se positiva após a realização do mesmo. Posteriormente, os mesmos autores demonstraram, num estudo prospectivo com 69 pacientes, que a detecção, por microlinfocitotoxicidade, de anticorpos *de novo* está relacionada à maior incidência e severidade dos episódios de rejeição.<sup>15,16</sup>

Outros grupos também demonstraram a correlação entre a detecção de anticorpos anti HLA no pós-transplante com a ocorrência de rejeição crônica e um risco elevado de perda do enxerto em longo prazo.<sup>17,18</sup> Adicionalmente, Zangh e colaboradores demonstraram uma forte correlação entre anticorpos específicos contra antígenos HLA do doador (DSA) e rejeição humoral e Worthington e col. num estudo caso-controle demonstraram a relação entre a detecção de DSA contra antígenos HLA de classes I e II após o transplante com pior sobrevida do enxerto em um tempo médio de cinco anos.<sup>19-20</sup> Atualmente, a identificação de DSA é um dos critérios utilizados para o diagnóstico de lesão mediada por anticorpos.<sup>21</sup>

### Immuknow

Atualmente, o teste denominado Cylex Immuknow® é o único ensaio aprovado pelo FDA para a detecção da imunidade mediada por células em receptores no período pós-transplante. O princípio desse ensaio baseia-se na detecção da produção de ATP decorrente da proliferação de linfócitos T CD4+ auxiliares, obtidos do sangue periférico do receptor, em resposta a um mitógeno (fitohemoaglutinina). Com base na liberação de ATP, os indivíduos são classificados em respondedores fortes, intermediários e

fracos. Estudos iniciais sugeriram que indivíduos com baixa produção de ATP estariam mais sujeitos a infecções enquanto a produção elevada estaria relacionada à ocorrência de rejeição.<sup>22</sup> Aparentemente, a melhor aplicabilidade desse teste parece ser a identificação de pacientes com excesso de imunossupressão (baixos respondedores), o que se correlacionou com aumento do risco de infecção e mortalidade mais elevada.<sup>23,24</sup> Todavia, um estudo mais recente demonstrou que a realização desse ensaio uma única vez não foi capaz de prever de forma acurada episódios de rejeição aguda ou de infecções oportunistas nos 90 dias subsequentes.<sup>25</sup> Esse teste é a primeira tentativa de mensuração da reatividade imunológica em indivíduos imunossuprimidos, no entanto, apresenta algumas limitações importantes como a restrição a uma subpopulação linfocitária (células T CD4 auxiliares), não avalia a resposta imune específica contra o doador e apresenta, frequentemente, sobreposição de resultados, impedindo, assim, a distinção entre os riscos de infecção ou rejeição.

### sCD30

É um membro da superfamília de receptores do Fator de Necrose Tumoral (TNF), expresso em uma grande variedade de células do sistema imune. O CD30 solúvel (sCD30) é a forma solúvel da molécula CD30 produzida pela clivagem proteolítica da molécula ligada à membrana celular frente a diversos estímulos. Essa forma solúvel, liberada na corrente sanguínea após a ativação de células imunes CD30+, pode ser mensurada pelo método de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA). O primeiro estudo clínico com esse biomarcador identificou, em uma coorte de 844 indivíduos, aumento do risco de rejeição aguda e perda do enxerto naqueles com níveis mais elevados de sCD30 no soro pré-transplante.<sup>26</sup> Posteriormente, em estudo com um número reduzido de pacientes, os níveis de sCD30 correlacionaram-se com a sobrevida do enxerto renal em cinco anos.<sup>27</sup> Entretanto, um estudo subsequente demonstrou grande variabilidade dos níveis de sCD30 em amostras obtidas de pacientes na lista de espera para transplante renal, coletadas a cada três meses.<sup>28</sup> Além disso, outras patologias que envolvem o sistema imunológico, como infecções bacterianas, podem causar elevações nos níveis dessa molécula.<sup>29</sup> No estudo mais recente envolvendo esse biomarcador, medidas pré e pós-transplante foram realizadas em mais de 2000 receptores de transplante renal. O principal achado desse estudo foi de que níveis de sCD30 no trigésimo dia pós-operatório iguais ou superiores a 40 U/mL estavam correlacionados à pior sobrevida do enxerto.<sup>30</sup>

### ELISPOT

A produção de citocinas por células T efectoras ou de memória frente a um estímulo específico pode ser detectada por meio de ELISPOT (Enzyme Linked Immunosorbent Spot). Trata-se de um ensaio bastante sensível, concebido para detectar a produção de proteínas (citocinas ou anticorpos) por uma única célula, numa frequência de até 1 para 100.000. Outra vantagem do ELISPOT é a possibilidade de avaliação da reatividade celular específica do receptor contra o doador, através do uso de células obtidas do sangue ou baço do doador como estímulo. Os primeiros estudos utilizando esse ensaio demonstraram uma correlação entre a frequência elevada de células produtoras de IFN $\gamma$  com episódios de rejeição aguda e creatinina mais elevada no curto prazo.<sup>31,32</sup> Num estudo subsequente, Bestard e col. avaliaram a aloreatividade celular também através da produção de IFN- $\gamma$  no ELISPOT em receptores renais com mais de dois anos de transplante. Esse estudo avaliou tanto a aloreatividade direta, usando células inteiras do doador, a qual se correlacionou com pior função do enxerto renal, quanto a indireta, usando fragmentos de membrana celular como estímulo, que estava relacionada à proteinúria. Ainda, outro estudo demonstrou que o ELISPOT pode auxiliar na individualização da imunossupressão.<sup>33</sup> A limitação da necessidade de células do

doador para o estudo de aloreatividade pode ser transpassada pelo emprego de peptídeos sintéticos, como demonstrado por Najafian e col. Nesse estudo, células isoladas do sangue periférico do receptor foram estimuladas por peptídeos sintéticos baseados nas tipagens HLA mais frequentes, encontradas na população de doadores renais daquele serviço.<sup>34</sup> Em modelos de transplante de primatas não humanos, o ELISPOT já está sendo utilizado com sucesso para a detecção de tolerância doador específica.<sup>35</sup>

### Análise de Transcritos gênicos:

A técnica da Transcrição Reversa da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (Real Time RT-PCR) é uma ferramenta importante para estudos de biologia molecular. Por essa técnica, pequenas sequências de RNA mensageiro (mRNA) são reversamente transcritas em uma fita única de DNA complementar (cDNA), a qual servirá de base para a confecção dos produtos da amplificação (amplicons). No Real Time RT-PCR a quantificação desses produtos é feita ciclo a ciclo, por meio de detecção da fluorescência liberada por um repórter. O sinal aumenta na proporção direta da quantidade de produtos formados na reação. Essa técnica tem sido bastante utilizada para a análise de inúmeros genes relacionados à resposta imunológica em amostras de sangue, urina e tecido do enxerto renal.

Vasconcelos e col. demonstraram que moléculas relacionadas à atividade citotóxica de células T, como a granzima B, a perforina e o FasL encontram-se elevadas no sangue periférico durante a rejeição aguda.<sup>36</sup> Em estudo longitudinal com 67 pacientes, Simon T e col. demonstraram que a perforina e granzima B podem aumentar mesmo alguns dias antes do diagnóstico clínico de rejeição, sugerindo que alguns transcritos relacionados à resposta imune mediada por células T são potenciais candidatos a biomarcadores, capazes de diagnosticar eventos imunológicos adversos antes mesmo do estabelecimento de uma lesão no enxerto.<sup>37</sup> Adicionalmente, os níveis de mRNA de algumas citocinas, como IL-4, IL-5, IL-6 e IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , também mostraram-se elevados durante ou antes do diagnóstico de rejeição. No entanto, estudos subsequentes não foram capazes de confirmar esses achados.<sup>38,39</sup> Essa disparidade entre os estudos pode ser um reflexo das diferenças entre os protocolos empregados, bem como de disparidades da reação imunológica entre diferentes indivíduos.<sup>40</sup>

No transplante renal, a monitorização imunológica através da análise de transcritos gênicos em amostras de urina é uma opção bastante interessante, por tratar-se de amostras de fácil obtenção, sem riscos ao paciente e com grande potencial para refletir de maneira fidedigna as alterações intraenxerto. Análises da urina de pacientes durante um episódio de rejeição aguda demonstraram alterações nos níveis de transcritos gênicos relacionados tanto à resposta imune citotóxica quanto à resposta imune moduladora.<sup>41,42</sup> Num estudo que incluiu amostras de urina de um total de 83 pacientes submetidos à biópsia renal com os diagnósticos de rejeição aguda, nefropatia crônica do enxerto e biópsia normal, Muthukumar e col. detectaram maior expressão do fator de transcrição FOXP3 em sedimento urinário de pacientes com rejeição, sendo que níveis elevados desses transcritos estavam correlacionados a menor creatinina sérica durante o episódio de rejeição e melhor recuperação da função renal após o tratamento. Como o FOXP3 é altamente expresso em linfócitos T reguladores CD4+CD25+, esse dado sugere que a presença dessas células no enxerto renal, durante um episódio de rejeição aguda, detectada pela análise do sedimento urinário, pode estar modulando a resposta imune contra o aloenxerto.<sup>43</sup> De maneira semelhante, Manfro e col. pesquisaram a presença do transcrito gênico da molécula Tim-3, relacionada à modulação da resposta imune principalmente do tipo Th1, em amostras de sangue, urina e tecido do enxerto renal, e demonstraram grande correlação na expressão desse gene nos três compartimentos analisados, além do alto valor

preditivo negativo para o diagnóstico de rejeição aguda.<sup>44</sup>

Embora esses outros estudos tivessem demonstrado correlação entre diversos transcritos gênicos com rejeição aguda diagnosticada por biópsia, outras patologias, como a necrose tubular aguda ou infecção do trato urinário, também podem alterar a expressão dessas moléculas.<sup>45</sup> Adicionalmente, a grande variabilidade nos níveis das mesmas moléculas analisadas em laboratórios diferentes reflete falta de padronização do método, o que dificulta a utilização desses achados na prática clínica.

### Citometria de fluxo

Citometria de fluxo é um método quantitativo que tem como principal vantagem a possibilidade de avaliar diversos parâmetros celulares em um mesmo momento.<sup>46,47</sup> Esses parâmetros podem variar desde antígenos de superfície até moléculas citoplasmáticas ou nucleares, análise de DNA e as avaliações funcionais. A combinação de ensaios funcionais (proliferação celular ou detecção de citocinas citoplasmáticas) com a detecção de moléculas de diferenciação celular de superfície possibilita uma análise da cinética da resposta imune considerando subpopulações distintas. Hernandez Fuentes et al. observaram que frequências de células antígeno específicas podem ser medidas com alta sensibilidade por meio da citometria de fluxo, através da combinação de um marcador de proliferação celular (CFSE) e anticorpos específicos contra diferentes moléculas de superfície.<sup>48</sup> Adicionalmente, uma frequência elevada de células com fenotipo característico de linfócitos T reguladores foi encontrada em pacientes com tolerância

operacional, quando comparados com receptores com disfunção crônica do enxerto.<sup>49</sup>

## CONCLUSÃO

A resposta imune contra o aloenxerto é um evento complexo que envolve diferentes mecanismos relacionados tanto a uma reação pró-inflamatória/citotóxica quanto ao desenvolvimento de tolerância imunológica. Adicionalmente, esses mecanismos diferem de um indivíduo para outro, sendo que vários fatores podem atuar nessa diversidade, como, por exemplo, as experiências imunológicas prévias do indivíduo, a sensibilidade às drogas imunossupressoras administradas e as comorbidades presentes. Dessa maneira, o desenvolvimento de ensaios capazes de monitorar a resposta imunológica no contexto do transplante renal e identificar uma atividade deletéria ao enxerto no seu estágio inicial, antes mesmo da ocorrência de manifestações clínicas ou alterações estruturais, contribuiria de forma significativa para o aumento da sobrevida, tanto do paciente quanto do enxerto. Em um cenário ideal, os processos imunológicos seriam identificados através de exames pouco invasivos, de fácil execução e interpretação, com alto grau de sensibilidade e especificidade, possibilitando inclusive a identificação de pacientes tolerantes ao enxerto, nos quais a imunossupressão possa ser retirada com segurança. Em outras palavras, avanços nos métodos diagnósticos são necessários para melhor individualização da terapia imunossupressora, resultando, finalmente, em redução da morbimortalidade no transplante renal.

## ABSTRACT

Kidney transplantation is currently the best treatment for advanced chronic kidney disease. Improvements in pre-transplant immunological evaluation and the development of more potent immunosuppressive drugs have considerably augmented short term allograft survival. Acute rejection rates have reached acceptable levels, even when transplantation is performed between HLA distinct individuals. Nonetheless, long term allograft survival remains suboptimal, due to various immunological and non-immunological factors. The chronic allograft dysfunction can be caused either by an anti-allograft immune response of low intensity that “escapes” the immunosuppression or by an excessive immunosuppression and its consequences, such as infections and nephrotoxicity. The alloimmune reactivity is a complex event that can vary over a wide range from rejection to tolerance. All this heterogeneity cannot be assessed by the diagnostic tools available nowadays. Thus, the development of reliable tests for monitoring alloimmune response during the post-transplantation period would allow early diagnosis of deleterious events and better individualization of immunosuppressive therapy.

**Keywords:** Monitoring, Immunologic; Kidney Transplantation; Graft Rejection

## REFERÊNCIAS:

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4:378-83.
4. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later-progress, challenges and promises. *N Engl J Med.* 2004;351:2761-6.
5. de Fijter JW. Rejection and function and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl.* 2010;119:S38-41.
6. Kozakowski N, Regele H. Biopsy diagnostics in renal allograft rejection: from histomorphology to biological function. *Transpl Int.* 2009;22:945-53.
7. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357:2562-75.
8. Nickerson P. Post-transplant monitoring of renal allografts: are we there yet? *Curr Opin Immunol.* 2009;21:563-8.
9. Heidt S, San Segundo D, Shankar S, Mittal S, Muthusamy AS, Friend PJ, et al. Peripheral blood sampling for the detection of allograft rejection: biomarker identification and validation. *Transplantation.* 2011;92:1-9.
10. Najafian N, Albin MJ, Newell KA. How can we measure immunologic tolerance in humans? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2652-63.

11. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 1969;280:735-9.
12. Bray RA, Gebel HM. Strategies for human leukocyte antigen antibody detection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14:392-7.
13. Gibney EM, Cagle LR, Freed B, Warnell SE, Chan L, Wiseman AC. Detection of donor-specific antibodies using HLA-coated microspheres: another tool for kidney transplant risk stratification. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2625-9.
14. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1398-406.
15. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation.* 1990;49:85-91.
16. Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation.* 1992;53:550-5.
17. Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation.* 2002;74:1192-4.
18. Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, Franco M, Medina-Pestana JO, Gerbase-DeLima M. Post-transplant anti-HLA class II antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *Am J Transplant.* 2006;6:2316-20.
19. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, et al. Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction. *Transplantation.* 2005;79:591-8.
20. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, Dyer PA, Johnson RW. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation.* 2003;75:1034-40.
21. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8:753-60.
22. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, Sebastian A, Wright HI, Sigle G, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation.* 2006;82:663-8.
23. Millán O, Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Guillen D, Hidalgo S, Benitez C, et al. Is the intracellular ATP concentration of CD4+ T-Cells a predictive biomarker of immune status in stable transplant recipients? *Transplantation.* 2009;88:S78-84.
24. Berglund D, Bengtsson M, Biglarnia A, Berglund E, Yamamoto S, von Zur-Mühlen B, et al. Screening of mortality in transplant patients using an assay for immune function. *Transpl Immunol.* 2011;24:246-50.
25. Huskey J, Gralla J, Wiseman AC. Single time point immune function assay (ImmuKnow) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:423-9.
26. Pelzl S, Opelz G, Daniel V, Wiesel M, Süsal C. Evaluation of posttransplantation soluble CD30 for diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 2003;75:421-3.
27. Delgado JC, Pavlov IY, Shihab FS. Post-transplant increased levels of serum sCD30 is a marker for prediction of kidney allograft loss in a 5-year prospective study. *Transpl Immunol.* 2009;22:1-4.
28. Altermann W, Schlaf G, Rothhoff A, Seliger B. High variation of individual soluble serum CD30 levels of pre-transplantation patients: sCD30 a feasible marker for prediction of kidney allograft rejection? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2795-9.
29. Wang D, Wu WZ, Chen JH, Yang SL, Wang QH, Zeng ZX, et al. Pre-transplant soluble CD30 level as a predictor of not only acute rejection and graft loss but pneumonia in renal transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2010;22:115-20.
30. Süsal C, Döhler B, Sadeghi M, Salmela KT, Weimer R, Zeier M, et al. Posttransplant sCD30 as a predictor of kidney graft outcome. *Transplantation.* 2011;91:1364-9.
31. Heeger PS, Greenspan NS, Kuhlenschmidt S, DeJelo C, Hricik DE, Schulak JA, et al. Pretransplant frequency of donor-specific, IFN-gamma-producing lymphocytes is a manifestation of immunologic memory and correlates with the risk of posttransplant rejection episodes. *J Immunol.* 1999;163: 2267-75.
32. Hricik DE, Rodriguez V, Riley J, Bryan K, Tary-Lehmann M, Greenspan N, et al. Enzyme linked immunosorbent spot (ELISPOT) assay for interferon-gamma independently predicts renal function in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003;3:878-84.
33. Augustine JJ, Poggio ED, Heeger PS, Hricik DE. Preferential benefit of antibody induction therapy in kidney recipients with high pretransplant frequencies of donor-reactive interferon-gamma enzyme-linked immunosorbent spots. *Transplantation.* 2008;86:529-34.
34. Najafian N, Salama AD, Fedoseyeva EV, Benichou G, Sayegh MH. Enzyme-linked immunosorbent spot assay analysis of peripheral blood lymphocyte reactivity to donor HLA-DR peptides: potential novel assay for prediction of outcomes for renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:252-9.
35. Nadazdin O, Boskovic S, Murakami T, Tocco G, Smith RN, Colvin RB, et al. Host alloreactive memory T cells influence tolerance to kidney allografts in nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 2011;3:86ra51.
36. Vasconcellos LM, Schachter AD, Zheng XX, Vasconcellos LH, Shapiro M, Harmon WE, et al. Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. *Transplantation.* 1998;66:562-6.
37. Simon T, Opelz G, Wiesel M, Pelzl S, Ott RC, Süsal C. Serial peripheral blood perforin and granzyme B gene expression measurements for prediction of acute rejection in kidney graft recipients. *Am J Transplant.* 2003; 3: 1121-7.
38. Dugré FJ, Gaudreau S, Belles-Isles M, Houde I, Roy R. Cytokine and cytotoxic molecule gene expression determined in peripheral blood mononuclear cells in the diagnosis of acute renal rejection. *Transplantation.* 2000;70:1074-80.
39. Tan L, Howell WM, Smith JL, Sadek SA. Sequential monitoring of peripheral T-lymphocyte cytokine gene expression in the early post renal allograft period. *Transplantation.* 2001;71:751-9.
40. Graziotto R, Del Prete D, Rigotti P, Anglani F, Baldan N, Furian L, et al. Perforin, granzyme B, and fas ligand for molecular diagnosis of acute renal-allograft rejection: Analyses on serial biopsies suggest methodological issues. *Transplantation.* 2006;81:1125-32.
41. Li B, Hartono C, Ding R, Sharma VK, Ramaswamy R, Qian B, et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med.* 2001;344:947-54.
42. Renesto PG, Ponciano VC, Cenedeze MA, Saraiva Câmara NO, Pacheco-Silva A. High expression of Tim-3 mRNA in urinary cells from kidney transplant recipients with acute rejection. *Am J Transplant.* 2007;7:1661-5.
43. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R, Snopkowski C, Naqvi R, Lee JB, et al. Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients. *N Engl J Med.* 2005;353:2342-51.
44. Manfro RC, Aquino-Dias EC, Joelsons G, Nogare AL, Carpio VN, Gonçalves LF. Noninvasive Tim-3 messenger RNA evaluation in renal transplant recipients with graft dysfunction. *Transplantation.* 2008;86:1869-74.
45. Yannarakis M, Rebibou JM, Ducloux D, Saas P, Duperrier A, Felix S, et al. Urinary cytotoxic molecular markers for a noninvasive diagnosis in acute renal transplant rejection. *Transpl Int.* 2006;19:759-68.
46. Owens MA, Horacio GV, Hurley AA, Wormsley SB. Validation and quality control of immunophenotyping in clinical flow cytometry. *J Immunol Methods.* 2000;243:33-50.
47. Tung JW, Parks DR, Moore WA, Herzenberg LA, Herzenberg LA. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data. *Clin Immunol.* 2004;110:277-83.
48. Hernandez-Fuentes MP, Warrens AN, Lechler RI. Immunologic monitoring. *Immunol Rev.* 2003;196:247-64.
49. Louis S, Braudeau C, Giral M, Dupont A, Moizant F, Robillard N, et al. Contrasting CD25hiCD4+T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. *Transplantation.* 2006;81:398-407.

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

### ARTIGOS ORIGINAIS

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

### ARTIGOS DE REVISÃO

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

### APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

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

### CARTAS AO EDITOR

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

### CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS 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

- O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na seqüência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas.
- Permissão à ABTO para reprodução do material.
- Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

### Observações:

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

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

## PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

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

### RESUMO E ABSTRACT

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

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

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

## TEXTO

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

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

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

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

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

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

Alguns exemplos:

### ARTIGOS DE PERIÓDICOS

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

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

### RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

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

### LIVROS

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

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

### CAPÍTULOS DE LIVROS

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

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

### TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report

[Presented at 1<sup>o</sup> World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

### TESES

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

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

### DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

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

### HOMEPAGE

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

### PARTE DE UMA HOMEPAGE

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

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

## TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

### Tabelas

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

### Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações)

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

### Abreviaturas e Siglas

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

## ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados para o e-mail: [abto@abto.org.br](mailto:abto@abto.org.br)