

Clotilde Druck Garcia, Japão Dröse Pereira e Valter Duro Garcia assinam como coordenadores/editores de *Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos*, uma edição primorosa a respeito de todo o universo das doações e transplantes desde o primeiro registro.

Esse assunto traz, frequentemente, um ar de magia, muitas vezes até de superstição e temores. Já foi assunto da mitologia, como também de algumas lendas e temas de filmes e de muita literatura.

O leitor pode fazer uma viagem instrutiva pela história dos transplantes, seus precursores, todas as técnicas já utilizadas, fracassos e os sucessos dos dias atuais.

Este livro contempla textos instrutivos a respeito da teoria da doação e do transplante, como os aspectos educativos, psicológicos, jurídicos, emocionais e religiosos, antes de abordar cada tipo de transplante propriamente dito, não deixando de discutir a realidade dos transplantes no Brasil e o futuro.

Libbs
Porque se trata da vida

Material destinado a profissionais da saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Clotilde Druck Garcia
Japão Dröse Pereira
Valter Duro Garcia

Doação e transplante de órgãos e tecidos

Clotilde Druck Garcia • Japão Dröse Pereira • Valter Duro Garcia

Doação e transplante de órgãos e tecidos

504735 - LIVRO GUIA DE TRANSPLANTES 2015 - Outubro 2015

Doação e transplante de órgãos e tecidos

Clotilde Druck Garcia • Japão Dröse Pereira • Valter Duro Garcia



Doação e transplante de órgãos e tecidos

Copyright© 2015 Clotilde Druck Garcia,
Japão Dröse Pereira e Valter Duro Garcia

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra,
por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento dos editores.
Todos os direitos desta edição estão reservados a
Segmento Farma Editores Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G216d GARCIA, Clotilde Druck (org.)

Doação e transplante de órgãos e tecidos / Organizadores
Clotilde Druck Garcia, Japão Dröse Pereira, Valter Duro Garcia. –
São Paulo : Segmento Farma, 2015.

560 pp.

ISBN 978-85-7900-090-4
Inclui referências bibliográficas

1. Transplante de órgãos, tecidos etc. I. Pereira, Japão Dröse
(org.). II. Garcia, Valter Duro (org.). III. Título.

CDD 617.95

Índice para catálogo sistemático

1. Transplantes: Órgãos : Tecidos 617.95



Impresso no Brasil
2015

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
Este livro foi escrito por professores, colaboradores e alunos da Disciplina Doação e
Transplante de Órgãos e Tecidos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre (UFCSPA).
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em setembro de 2015.



Rua Anseriz, 27, Campo Belo – 04618-050 – São Paulo, SP. Fone: 11 3093-3300

www.segmentofarma.com.br • segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor-geral: Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Gerente editorial:** Cristiane Mezzari

Capa: Anastase Kyriakos **Designer:** Andrea T. H. Furushima **Revisora:** Glair Picolo Coimbra

Produtor gráfico: Fabio Rangel • **Cód. da publicação:** 20448.09.2015

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	▶ História dos transplantes	1
	Valter Duro Garcia, Santo Pascual Vitola e Japão Dröse Pereira	
CAPÍTULO 2	▶ Recomendações de nomenclatura no processo de doação e transplante	23
	Valter Duro Garcia e Gabriel Sartori Pacini	
CAPÍTULO 3	▶ Educação em doação e transplante.....	31
	Clotilde Druck Garcia, Maristela Bohlke, Denise Marques Mota, Japão Dröse Pereira, Bruna Brasil Dal Pupo, Jade Lazzeron Bertoglio e Matheus Henrique Gomes Zanon	
CAPÍTULO 4	▶ Liga de transplantes HDVS	37
	Clotilde Druck Garcia, Valter Duro Garcia, José Jesus Peixoto Camargo, Camilla Machado do Valle Pereira, Larissa Vargas Cruz e Marina Cornelli Giroto	
CAPÍTULO 5	▶ Situação atual dos transplantes no Brasil.....	43
	Valter Duro Garcia, Aline Werenicz, Giovana Onzi, Paula Bracco Andreghetto e Ronan Pereira	
CAPÍTULO 6	▶ Importância do processo doação-transplante	61
	Valter Duro Garcia, Adriane Peres Barboza, Gabriela Dallagnese, Isabel Cristina Wiener Stensmann, Juliane Ioppi, Lara Ruschel Träsel e Lígia Carolina Facin	
CAPÍTULO 7	▶ Morte encefálica	79
	Valter Duro Garcia, Sérgio Roberto Haussen, Amanda Acauan de Aquino, Gabriel Sartori Pacini e Lucas Matteus Silva de Mello	
CAPÍTULO 8	▶ Manutenção do potencial doador em morte encefálica.....	99
	Valter Duro Garcia, Fernanda Paiva Bonow, Diogo Bolsson de Moraes Rocha e Letícia Thaís Nogueira	
CAPÍTULO 9	▶ Manutenção do potencial doador em morte circulatória.....	113
	Valter Duro Garcia, Fernanda Paiva Bonow, Diogo Bolsson de Moraes Rocha e Letícia Thaís Nogueira	
CAPÍTULO 10	▶ Avaliação do doador vivo	121
	Alexandre Augusto Messias, Alexandre Losekann, Fernanda Martinho Soares e Isabel Cristina Feltes	
CAPÍTULO 11	▶ Entrevista familiar.....	135
	Adriane Peres Barboza, Bruna Rudolfo Faraco e Camila Pereira Zuconi	
CAPÍTULO 12	▶ Alocação de órgãos e tecidos	149
	Valter Duro Garcia e Bruna Rudolfo Faraco	

CAPÍTULO 13	▶ Sistema Nacional de Transplantes.....	167
	Valter Duro Garcia, Fernanda Paiva Bonow, Cíntia Melgaço, Ana Flávia Zerbin Mazzia, Camila Pereira Zuconi, Mickaela Fischer Silva, Milene Campanholo Picasso e Paola Bell Felix de Oliveira	
CAPÍTULO 14	▶ A sociedade e o transplante.....	187
	Maria Lucia Kruel Elbern, Carlos Andrés Acosta Casas, Gabriela dos Santos Marinho e Matheus Henrique Gomes Zanon	
CAPÍTULO 15	▶ Religião e transplantes.....	197
	Valter Duro Garcia, Japão Dröse Pereira, Bruna Maria Batista Bittencourt, Felipe Cesar de Almeida Claudino, Jessica Rodrigues Lopes, Lucas Vilela de Oliveira Junior, Maitê Bravosi da Rosa e Mariana Gruber Pagel	
CAPÍTULO 16	▶ Avaliação imunológica pré-transplante.....	207
	Jorge Milton Neumann, Jamile Abud, Letícia Thaís Nogueira e Yuri Thomé Machado Strey	
CAPÍTULO 17	▶ Imunossupressores em transplante de órgãos.....	227
	Elizete Keitel, Auri Ferreira dos Santos, Cynthia Keitel da Silva, Aline Pizzato Saldanha de Souza, Bruna Brasil Dal Pupo e Larissa Vargas Cruz	
CAPÍTULO 18	▶ Banco de olhos e transplante de córnea.....	241
	Ítalo Mundialino Marcon, Alexandre Seminoti Marcon, Gabriela dos Santos Marinho e Paula Perusato Pereira	
CAPÍTULO 19	▶ Transplante e banco de pele.....	255
	Eduardo Mainieri Chem, Carolina Franke Markarian e Elisa Vasconcellos Soares Prignon	
CAPÍTULO 20	▶ Transplante de medula óssea.....	265
	Sérgio Roithmann, Bibiana de Souza Boger, Henrique Gomes Selbach Pereira, Leonardo Juvenardi Dalmina, Rebeca Kollar Vieira da Silva, Vinicius Campos Ferreira e Yuri Thomé Machado Strey	
CAPÍTULO 21	▶ Transplante de rim.....	275
	Elizete Keitel, João Carlos Goldani, Santo Pascual Vitola, Ana Júlia Fonseca Carneiro Monteiro, Ana Wayhs Tech e Paula Perusato Pereira	
CAPÍTULO 22	▶ Evolução clínica do transplante renal.....	287
	Rosana Mussoi Bruno, Gisele Meinerz, Isadora Ely e Tainá Ramos Athayde	
CAPÍTULO 23	▶ Transplante simultâneo rim-pâncreas.....	325
	Santo Pascual Vitola, Elizete Keitel, Gabriel Ricardo Loesch Siebiger e Lucas Elias Lise Simoneti	
CAPÍTULO 24	▶ Transplante de rim em crianças.....	339
	Clotilde Druck Garcia, Santo Pascual Vitola, Viviane de Barros Bittencourt, Roberta Weisheimer Rohde, Bárbara Maldotti Dalla Corte, Larissa Mie Takeda e Tatiane Mayumi Yonamine	

CAPÍTULO 25	▶	Transplante de fígado	357
Ajacio Bandeira de Mello Brandão, Antônio Nocchi Kalil, Thiago Beduschi, Rodrigo Vianna, Arthur Rodrigo Ronconi Holand, Daniel Andreoli Gomes e Giovana Mussi Cabral Rovieri			
CAPÍTULO 26	▶	Transplante de fígado em crianças	385
Antônio Nocchi Kalil, Cristina Helena Targa Ferreira, Melina Utz Melere, Marília Rosso Ceza, Cintia Steinhaus, Eduardo Montagner Dias, Felipe Cesar de Almeida Claudino, Yuri Thomé Machado Strey e Gustavo de Carvalho Santos			
CAPÍTULO 27	▶	Transplante de pulmão	403
José Jesus Peixoto Camargo, Sadi Marcelo Schio, Spencer Marcantonio Camargo, Aline Pizzato Saldanha de Souza, Fernanda Altmann Oliveira, Gilcilene Matos Lima e Gustavo Diehl Zieminizak			
CAPÍTULO 28	▶	Transplante de coração	431
José Dario Frota Filho, Fernando Antonio Lucchese, Bárbara Maldotti Dalla Corte, Bruno Grund Frota e Vinicius Campos Ferreira			
CAPÍTULO 29	▶	Transplante de coração em crianças	447
Aline Medeiros Botta, Aldemir José da Silva Nogueira, Adriana Sayuri Matsudo Nakamatsu, Fernanda Ferla Guilhermano e Rodrigo dos Santos Falcão			
CAPÍTULO 30	▶	Transplante de intestino e multivisceral	465
Antônio Nocchi Kalil, Thiago Beduschi e Rodrigo Vianna			
CAPÍTULO 31	▶	O papel da equipe multidisciplinar no pós-transplante	473
Elizete Keitel, Bruna Doleys Cardoso, Helen Kris Zanetti, Larissa Sgaria Pacheco, Ronivan Luis Dal-Prá e Maria Lúcia de Moraes Machado			
CAPÍTULO 32	▶	Ética e transplantes	487
Valter Duro Garcia, Mario Abbud Filho e Rebeca Kollar Vieira da Silva			
CAPÍTULO 33	▶	Comércio de órgãos e a Declaração de Istambul	507
Valter Duro Garcia, Mario Abbud Filho e Rebeca Kollar Vieira da Silva			
CAPÍTULO 34	▶	Os transplantes na visão dos pacientes.....	517
Clotilde Druck Garcia, Camila Pereira Zuconi, Diego Rahde Fialho e Fernanda Altmann Oliveira			
CAPÍTULO 35	▶	O futuro dos transplantes.....	527
Clotilde Druck Garcia, Valter Duro Garcia, Camilla Machado do Valle Pereira, Ana Wahys Tech, Jade Lazzeron Bertoglio e Marina Cornelli Giroto			
CAPÍTULO 36	▶	O problema da doação no Brasil	535
Francisco Neto de Assis			

Decorridas várias décadas, o transplante de órgãos deixou de ser visto como um procedimento meio delirante e surrealista para ser considerado uma forma de terapia segura e generosa aos pacientes e economicamente interessante para os órgãos pagadores da saúde.

Não bastasse devolver para a vida útil em sociedade os indivíduos tratados no passado como irrecuperáveis, ainda dispensa em grande parte o custeio das terapias de suporte como hemodiálise, oxigenoterapia contínua, e internações frequentes de milhares de pacientes, vitimados por doenças degenerativas terminais.

Este *Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos* representa a contribuição científica de um hospital e de uma Faculdade de Medicina que, conscientes da importância do tema, decidiram levar para fora de seus limites geográficos o aprendizado acumulado em muitos anos de experiência clínica bem-sucedida.

A Santa Casa de Porto Alegre, desde os anos 1950, se revelou vocacionada para o transplante de órgãos, liderando a corrida pioneira em nosso estado e acumulando alguns troféus de reconhecimento internacional, como no transplante rim + pâncreas e o transplante de pulmão, tendo sediado o primeiro transplante pulmonar do país em 1989 e o primeiro transplante bilobar de pulmão com doadores vivos feito fora dos Estados Unidos, dez anos depois.

A liderança continental inquestionável fez com que a inauguração, em 2001, do Hospital Dom Vicente Scherer, primeiro Centro de Transplantes da América Latina, fosse vista com a naturalidade que simboliza respeito e reconhecimento.

A velocidade da pesquisa e o turbilhão de informações novas que caracterizam uma especialidade efervescente retiram de qualquer livro a pretensão de ser definitivo, e com este, por ser sério e bem-intencionado, não poderia ser diferente.

Resumidamente podemos afirmar que o *Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos* pretende mostrar as várias etapas do transplante, baseado no conhecimento acumulado por grupos com incontestável experiência em suas áreas específicas. A descrição das dificuldades e erros representa a contribuição de uma plêiade de especialistas que nunca se intimidou diante das dificuldades que caracterizam o exercício da alta complexidade em um país com uma saúde pública carente e, em muitas áreas, desacreditada.

Quem trabalha com transplante aprende de maneira definitiva que não há nenhuma atividade que agregue tanta qualificação ao hospital que se propõe ao desafio, nem nenhum exercício profissional que coloque o médico em contato tão direto e permanente com o sofrimento, a proximidade da morte, a esperança, a generosidade e a superação.

Há uma expectativa velada de que, ao terminar de ler este livro, as gerações mais jovens se sintam melhores como pessoas e, de alguma maneira, seduzidas a descobrir o que significa o fascínio dessa maravilhosa profissão exercida no limite do possível.

José J. Camargo

Diretor médico do Centro de Transplante da Santa Casa de Porto Alegre, RS. Professor de Cirurgia Torácica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA). Diretor do Programa de Transplante Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre, RS. Membro titular da Academia Nacional de Medicina (ANM).

Adriana Sayuri Matsudo Nakamatsu

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Adriane Peres Barboza

Graduação em Serviço Social pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS (1990). Especialização em MBA em Gestão Empresarial pelo Instituto Brasileiro de Gestão de Negócios (2010). Atualmente é Supervisora do Serviço Social e Membro Efetivo da Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante – CIHDOTT, na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Ajacio Bandeira de Mello Brandão

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Residência Médica em Gastroenterologia e Hepatologia e Mestrado em Hepatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS. Estágio de aperfeiçoamento durante 12 meses em Hepatologia no Hospital Clínic, da Universidade de Barcelona, Espanha. Foi Professor-Associado do Departamento de Clínica Médica e Coordenador do Curso de Medicina da UFCSPA. Atualmente é Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Hepatologia da UFCSPA. Na área clínica, foi um dos Fundadores e atual Clínico do Grupo de Transplante Hepático da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Aldemir José da Silva Nogueira

Graduação em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFFCMPA (1979). Residência Médica em Cirurgia Geral com especialização em Cirurgia Pediátrica. Residência em Cirurgia Cardiovascular com enfoque em Tratamento Cirúrgico de Cardiopatias Congênitas.

Alexandre Augusto Messias

Graduação em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – UFCSPA (1980). Atualmente é Integrante do Corpo Clínico da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, Médico Assistente da Unidade de Transplante de Rim e de Pâncreas da ISCMPA. Médico Perito do Instituto Nacional do Seguro Social – INSS.

Alexandre Losekann

Graduação pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (1982). Residência Médica em Nefrologia pela UFCSPA na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA. Doutor em Hepatologia pelo Programa de Pós-Graduação em Hepatologia na UFCSPA. Mestre em Clínica Médica (Nefrologia) pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS. Realizou Estágio de Especialização no Institute National de La Santé et Recherche Medical (1990), Serviço de Hemodiálise do Hôpital Necker, Paris, França (1988-1989). Atualmente é professor adjunto do Departamento de Medicina

Interna da Faculdade de Medicina – FAMED/PUCRS. Coordenador do Internato em Medicina Interna da FAMED – PUCRS. Médico Nefrologista do Serviço de Nefrologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Superintendente do Instituto de Pesquisa com Células-Tronco – IPCT – do Rio Grande do Sul.

Alexandre Seminoti Marcon

Doutor em Oftalmologia pela Universidade de São Paulo – USP. Atualmente é Coordenador do Curso de Especialização em Oftalmologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e Chefe do Serviço de Oftalmologia da ISCMPA.

Aline Medeiros Botta

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1993). Mestrado em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS (2002). Residência Médica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA (1997).

Aline Pizzato Saldanha de Souza

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Aline Werenicz

Biomédica formada na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Amanda Acauan de Aquino

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Ana Flávia Zerbin Mazzia

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Ana Júlia Fonseca Carneiro Monteiro

Acadêmica de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Ana Wahys Tech

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Antônio Nocchi Kalil

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Mestrado em Medicina: Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Doutorado em Medicina pela UFRGS e Diploma Universitário de Cirurgia Hepatobiliar e Transplante Hepático pela Faculdade de Medicina Paris-Sud/Université de Paris XI. Atualmente é Chefe do Serviço de Cirurgia Oncológica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, Professor-Associado de Cirurgia da UFCSPA e Coordenador Cirúrgico do Programa de Transplante Hepático Infantil da ISCMPA.

Arthur Rodrigo Ronconi Holand

Médico formado na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Atualmente é Médico-Residente em Cirurgia Geral no Hospital Nossa Senhora da Conceição – HNSC.

Auri Ferreira dos Santos

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM (1991) e Doutorado em Clínica Médica (Nefrologia) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS (2002). Atualmente é Professor da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – no Departamento de Clínica Médica (Nefrologia).

Bárbara Maldotti Dalla Corte

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Bibiana de Souza Boger

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Bruna Brasil Dal Pupo

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Bruna Doleys Cardoso

Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Pós-Graduada em Farmácia Hospitalar e Atenção Farmacêutica no Instituto de Administração Hospitalar e Ciências da Saúde – IAHCS. Atualmente é Farmacêutica do Grupo de Transplante Renal da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Bruna Maria Batista Bittencourt

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Bruna Rudolfo Faraco

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Bruno Grund Frota

Acadêmico de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Camila Pereira Zuconi

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Camilla Machado do Valle Pereira

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Carlos Andrés Acosta Casas

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Carolina Franke Markarian

Graduação em Biomedicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (2008). Atuou como Biomédica no Banco de Tecidos Humanos Dr. Roberto Corrêa Chem da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA (2008-2013).

Cíntia Melgaço

Graduação em Psicologia pela Universidade Paulista – Brasília-DF. Licenciada em Filosofia e Sociologia pela Universidade Paulista – Brasília-DF. Pós-Graduada em Psicologia Hospitalar pela Universidade de São Paulo – USP. Pós-Graduada em Coordenação de Doação e Transplantes de Órgãos – MASTER ALIANZA en Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células – Organización Nacional de Transplantes – Espanha. Atualmente é Assessora Técnica da Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes – CGSNT/ Ministério da Saúde – MS. Coordenadora de pesquisa do processo de doação de órgãos e tecidos para transplante pelo Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – CEPESC/UERJ.

Cintia Steinhaus

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande – FURG (2001). Residência Médica na Fundação da Universidade Federal do Rio Grande – FURG (2003). Especialização em Gastroenterologia Pediátrica na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Atualmente é Médica Pediatra na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – HSL/PUCRS – e do Hospital Nossa Senhora das Graças – HNSG.

Clotilde Druck Garcia

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1977). Mestrado em Medicina (Nefrologia) pela UFRGS (1985) e Doutorado em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS (1997). Atualmente é Professora Doutora de Nefrologia da Fundação Universidade Federal em Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA, Coordenadora da Disciplina Doação de Órgãos e Transplante da UFCSPA, Membro do Comitê sobre Educação da Sociedade Internacional de Transplante – TTS e da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO, Chefe do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Cristina Helena Targa Ferreira

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas – UFPel (1982). Mestrado em Hepatologia pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFSCPA. Doutorado em Medicina (Gastroenterologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (2002). Atualmente é Professora da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – no Departamento de Pediatria.

Cynthia Keitel da Silva

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFSCPA (2003-2008). Residência em Clínica Médica pela UFCSPA (2009-2012) e Nefrologia pelo Programa de Residência Médica da UFCSPA (2013-2014). Atualmente é Médica Integrante dos Serviços de Nefrologia e de Transplante de Rim e Pâncreas da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e Mestranda em Patologia na UFCSPA.

Daniel Andreoli Gomes

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Denise Marques Mota

Médica pela Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Pelotas – UFPel (1983). Pediatra, Nefrologista Pediátrica, Neonatologista e Intensivista Neonatal. Mestre e Doutora em Epidemiologia pela UFPel (2008). Atualmente é Professora Adjunta de Pediatria da UFPel, Vice-Diretora da Faculdade de Medicina, Membro da Asociación Latinoamericana de Nefrologia Pediátrica – ALANEPE e da Associação Internacional de Nefrologia Pediátrica – IPNA, Sociedade Brasileira de Pediatria, Secretária do Comitê de Nefrologia Pediátrica e Representante do Escritório Regional Sul da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul (SPRS).

Diego Rahde Fialho

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Diogo Bolsson de Moraes Rocha

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Eduardo Mainieri Chem

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (1994), Residência Médica em Cirurgia Geral pela Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA (1995-1996), Residência Médica em Cirurgia Plástica e Microcirurgia Reconstructiva pela ISCMPA (1997-1999), Mestrado em Medicina Cirurgia Plástica Reconstructiva e Microcirurgia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (2003). Atualmente é Diretor do Banco de Tecidos Humanos Dr. Roberto Corrêa Chem da ISCMPA, Membro Titular em Cirurgia Plástica e Presidente da Sociedade de Cirurgia Plástica Regional RS. Tesoureiro da Sociedade de Queimaduras Regional RS.

Eduardo Montagner Dias

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Residência Médica em Pediatria e em Gastroenterologia Pediátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Título de Especialista em Pediatria e em Gastroenterologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Curso de Endoscopia Pediátrica no HCPA. Atualmente é Médico do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Elisa Vasconcellos Soares Prignon

Graduação em Biomedicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – UFCSPA (2007) e Mestrado em Ciências da Saúde pela UFCSPA. Atuou como Biomédica do Banco de Pele da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA (2008-2013).

Elizete Keitel

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM (1987). Mestrado em Medicina (Nefrologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1994) e Doutorado em Medicina: Clínica Médica pela UFRGS (2000). Doutorado Sanduíche na Universidade de Oxford. Atualmente é Integrante do Corpo Clínico da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, Professora Adjunta da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde Porto Alegre – UFCSPA, Departamento de Clínica Médica – Nefrologia. Integrante do Curso de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA.

Felipe Cesar de Almeida Claudino

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Fernanda Altmann Oliveira

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Fernanda Ferla Guilhermano

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Fernanda Martinho Soares

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Fernanda Paiva Bonow

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – UFCSPA (1997) e Nutrição pelo Centro Universitário Metodista IPA (2009). Residência Médica em Pediatria Geral no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA (1998-99), Residência em Intensivismo Pediátrico no Hospital da Criança Santo Antônio – HCSA (2000) e Mestrado em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS (2004). Atualmente é Coordenadora da Organização de Procura de Órgãos da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Fernando Antonio Lucchese

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1970), tendo feito sua Especialização em Cirurgia Cardiovascular no Instituto de Cardiologia do RGS e posteriormente na Universidade do Alabama em Birmingham. Atualmente é Diretor Médico do Hospital São Francisco de Cardiologia e Transplantes da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e Chefe do Grupo de Transplante Cardíaco do Hospital Dom Vicente Scherer também da ISCMPA.

Francisco Neto de Assis

Professor Universitário Aposentado e Idealizador e Dirigente da Aliança Brasileira pela Doação de Órgãos e Tecidos – ADOTE.

Gabriel Ricardo Loesch Siebiger

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Gabriela Dallagnese

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Gabriela dos Santos Marinho

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Gilcilene Matos Lima

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Giovana Mussi Cabral Rovieri

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Giovana Onzi

Biomédica formada na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Gisele Meinerz

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC (2001-2007). Residência Médica em Medicina Interna (2011), Nefrologia (2013) e Transplante Renal Adulto (2014) pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Mestrado (2015) pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia também pela UFCSPA. Atualmente é Médica Integrante dos Serviços de Nefrologia e de Transplante de Rim e Pâncreas da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Gustavo de Carvalho Santos

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Gustavo Diehl Zieminizak

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Helen Kris Zanetti

Graduação em Farmácia na Universidade de Caxias do Sul – UCS. Pós-Graduada em Farmácia Hospitalar no Hospital Moinhos de Vento – HMV. Atualmente é Farmacêutica do Grupo de Transplante Renal da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Henrique Gomes Selbach Pereira

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Isabel Cristina Feltes

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Isabel Cristina Wiener Stensmann

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Isadora Ely

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Ítalo Mundialino Marcon

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1966). Professor de Oftalmologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Mestre e Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de São Paulo – Unifesp. Livre-Docente em Oftalmologia da UFCSPA. Supervisor de Residência Médica em Oftalmologia da UFCSPA.

Jade Lazzeron Bertoglio

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Jamile Abud

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA (2004). Mestre em Ciências Gastroenterológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (2009). MBA Auditoria em Saúde pelo Instituto de Administração Hospitalar e Ciências da Saúde – IAHCS (2012). Atualmente é Bióloga do Laboratório de Imunologia de Transplantes do Hospital Dom Vicente Scherer – Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas pela UFRGS.

Japão Dröse Pereira

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Médico-Residente em Clínica Médica pelo Hospital Ernesto Dornelles – HED. Possui grande interesse em Doação e Transplantes de Órgãos participando de diversos projetos na área.

Jessica Rodrigues Lopes

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

João Carlos Goldani

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (1971). Atualmente é Integrante do Corpo Clínico da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, Médico-Assistente da Unidade de Transplante de Rim e de Pâncreas, Chefe do Serviço de Nefrologia da Santa Casa e Professor Regente da Disciplina de Nefrologia da UFCSPA.

Jorge Milton Neumann

Residência Médica em Medicina Interna (1977) e Imunologia (1979-80) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Atualmente é Diretor da Unidade de Imunologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

José Dario Frota Filho

Mestre em Cirurgia (Terapêutica Cirúrgica) pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Membro Titular e Especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Editor Associado da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV). Coordenador da Residência Médica e do Curso de Especialização em Cirurgia Cardiovascular da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

José Jesus Peixoto Camargo

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1970), optou pela Cirurgia Torácica e completou sua formação acadêmica na Clínica Mayo, Estados Unidos. Pioneiro em Transplante de Pulmão na América Latina, em 1989, tendo realizado cerca de 490 transplantes de pulmão até 2014, o que representa 60% da experiência brasileira. Foi autor do primeiro transplante de pulmão com doadores vivos fora dos Estados Unidos. Foi o idealizador e hoje dirige o Centro de Transplantes da Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre – ISCMPA. É Diretor de Cirurgia Torácica no Pavilhão Pereira Filho e Diretor do Programa de Transplante Pulmonar da ISCMPA. É Membro Titular da Academia Nacional de Medicina – ANM.

Juliane Ioppi

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Atualmente é Médica-Residente em Ginecologia e Obstetrícia na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Lara Ruschel Träsel

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Larissa Mie Takeda

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Larissa Sgaria Pacheco

Graduação em Farmácia pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA. Mestranda em Patologia na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Atualmente é Farmacêutica do Grupo de Transplante Renal da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Larissa Vargas Cruz

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Leonardo Juvenardi Dalmina

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Letícia Thaís Nogueira

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Lígia Carolina Facin

Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Lucas Matteus Silva de Mello

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Lucas Vilela de Oliveira Junior

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Maitê Bravosi da Rosa

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Maria Lúcia de Moraes Machado

Graduação em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS (2003). Especialista em Psicologia Clínica pelo Conselho Federal de Psicologia – CFP (2015). Psicóloga do Hospital Dom Vicente Scherer do Complexo Hospitalar Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Maria Lucia Kruel Elbern

Psicóloga com Formação em Psicanálise, com Especialização em Dinâmica de Grupos, em Psicoterapia da Infância e da Adolescência, em Terapia Familiar, MBA em Gestão e Elaboração de Projetos Sociais na Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Na Psicanálise, Membro Fundador da Associação Psicanalítica Maiêutica de Porto Alegre e Membro Fundador da Associação Psicanalítica de Porto Alegre – APPOA. Desde 1999, passou a ser voluntária pela causa da Doação de Órgãos e Tecidos no RS, quando idealizou a entidade social VIAVIDA Pró-Doações e Transplantes, onde é Presidente Voluntária da Diretoria Executiva, liderando equipe de mais de 60 voluntários. A VIAVIDA tem recebido várias premiações.

Mariana Gruber Pagel

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Marília Rosso Ceza

Graduação em Medicina pela Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC (2008). Realizou Residência Médica em Pediatria e Gastroenterologia Pediátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA (2009-2012). Atualmente é Gastropediatra no Hospital Criança Santo Antônio da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA e Pediatra no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas – HMIPV.

Marina Cornelli Girotto

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Mario Abbud Filho

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Famerp (1975). Residência Médica em Clínica Médica (Nefrologia) na Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ (1976-1978). Mestre em Medicina na Área de Nefrologia (1980), *Research Fellow* em Medicina na Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos (1983/84), Doutor em Ciências da Saúde/Medicina pela Famerp (2006). Atualmente é Professor Adjunto de Medicina na Famerp e Chefe da Disciplina de Nefrologia e do Centro de Transplantes – Famerp – da Fundação Faculdade Regional de Medicina do Hospital de Base – FUNFARME/HB.

Maristela Bohlke

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas – UFPel (1993). Mestrado em Clínica Médica (Nefrologia) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS (1999) e Doutorado em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo – Unifesp (2008). Atualmente é Professora Adjunta da Disciplina de Clínica Médica/Nefrologia e do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas – UCPel.

Matheus Henrique Gomes Zanon

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Melina Utz Melere

Graduação em Medicina pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA (2008). Residência Médica em Pediatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS e Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Atualmente faz parte do Corpo Clínico do Serviço de Gastropediatria do Hospital da Criança Santo Antônio da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Mickaela Fischer Silva

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Milene Campanholo Picasso

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Paola Bell Felix de Oliveira

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Paula Bracco Andreghetto

Biomédica formada pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Paula Perusato Pereira

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Rebeca Kollar Vieira da Silva

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Roberta Weisheimer Rohde

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (2005), Residência Médica em Pediatria (2006/2007), em Nefrologia Pediátrica (2008), e em Transplante Renal Pediátrico (2010/2011) no Hospital da Criança Santo Antônio da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA. Atualmente integra a Equipe de Nefrologia Pediátrica da ISCMPA.

Rodrigo dos Santos Falcão

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Rodrigo Vianna

Graduação em Medicina na Universidade Federal do Paraná – UFPR. Residência de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo no Hospital Nossa Senhora das Graças – HNSG e *Fellowship* de Transplantes na Universidade de Miami. Atualmente é Professor de Cirurgia na Universidade de Miami e Diretor do Miami Transplant Institute.

Ronan Pereira

Biomédico formado pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Ronivan Luis Dal-Prá

Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Atualmente é Farmacêutico do Grupo de Transplante Renal da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Rosana Mussoi Bruno.

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1983). Mestrado em Nefrologia pela UFRGS (1990) e Doutorado em Medicina pela UFRGS (1999). Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica (Nefrologia) do Curso de Medicina da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Nefrologista do Corpo Clínico e do Serviço de Transplante Renal da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Sadi Marcelo Schio

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (1999), Residência Médica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA (2001) e Residência Médica pela Fundação Universitária de Cardiologia – FUC (2003). Atualmente é Internista e Diretor Clínico do Programa de Transplante Pulmonar da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Santo Pascual Vitola

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1969). Residência Médica pela UFRGS (1971). Doutor em Cirurgia pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina – FAMED – da UFRGS. É Professor-Associado Aposentado do Departamento de Cirurgia da FAMED – UFRGS. Cirurgião Líder da Equipe de Transplante Renal Pediátrico da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Sérgio Roberto Haussen

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (1970). Especialização em Neurologia pelo Conselho Regional de Medicina do Rio Grande do Sul – CREMERS (1984), Residência Médica pela University of Tennessee (1975) e Residência Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1971). Atualmente é Professor Adjunto da UFRGS e Professor Titular da UFCSPA.

Sérgio Roithmann

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1983), Residência em Clínica Médica pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Especialização em Oncologia e Hematologia no Hôpital Laennec – Paris e Institut Gustave Roussy – Villejuif, Mestrado em Bases Fundamentais de l'Oncogenese – Université de Paris XI (Paris-Sud) (1992). Atualmente é Chefe do Serviço de Oncologia da Associação Hospitalar Moinhos de Vento – HMV e Professor da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Spencer Marcantonio Camargo

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (1996) e Mestrado em Ciências Pneumológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (2005). Título de Especialista em Cirurgia Torácica pela SBCT desde 2001. Coordenador do Departamento de Transplante Pulmonar da ABTO nos biênios 2007-8, 2008-9, 2010-11, 2012-13. Atualmente trabalha na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA, onde atua como cirurgião torácico.

Tainá Ramos Athayde

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Tatiane Mayumi Yonamine

Acadêmica de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Thiago Beduschi

Graduação em Medicina pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA (1997-2003). Residência Médica em Cirurgia Geral na mesma instituição (2004-2006). Especialização em Hepatologia do Transplante e Transplante de Fígado na Unidade de Fígado do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE (2006-2008). *Research Fellowship* em Transplante de Intestino e Multivisceral (2008-2009), *Clinical Fellowship* em Abdominal Multi-Organ Transplant Surgery (2009-2011) e *Advanced Clinical Fellowship* em Transplante de Intestino e Multivisceral (2011-2012) pela Indiana University School of Medicine. Atualmente é Professor-Assistente de Cirurgia da Universidade de Miami e Cirurgião da Divisão de Transplante de Fígado, Intestino e Multivisceral do Miami Transplant Institute.

Valter Duro Garcia

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1975), Residência em Medicina Interna pela UFRGS (1976-1977) e Residência em Nefrologia pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (1978), Especialização em Nefrologia pelo Conselho Federal de Medicina (1984) e pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (1983), Especialização em Coordenação de Transplante pela European Transplant Coordinators Organization (2001), Mestrado em Medicina (Nefrologia) pela UFRGS (1982), Mestrado em Organización y Gestión de Trasplantes pela Universitat de Barcelona (1995), Doutorado em Nefrologia pela Universidade de São Paulo – USP (2000). Diretor da Unidade de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre, Presidente do Banco de Órgãos e Tecidos da FIERGS e Professor Colaborador da Disciplina Doação e Transplante de Órgãos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Vinicius Campos Ferreira

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Viviane de Barros Bittencourt

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (1985) e Mestrado em Medicina pela UFRGS (1995). Atualmente é Nefrologista Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – ISCMPA.

Yuri Thomé Machado Strey

Acadêmico de Medicina na Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Valter Duro Garcia • Santo Pascual Vitola • Japão Dröse Pereira

MITOS, LENDAS E MILAGRES

A magia que envolve o transplante de um órgão ou tecido de um ser para outro fomenta as mentes dos seres humanos desde as mais antigas civilizações. Contos mitológicos em diversas culturas revelam a ideia de restabelecimento da saúde por meio da substituição de um órgão ou tecido doente por outro ainda saudável¹.

De acordo com a mitologia grega, o primeiro transplante teria sido realizado na ilha de Creta. Lá o rei Minos ordenou que Dédalo e seu filho Ícaro construíssem um labirinto, onde aprisionaria o temível Minotauro, uma criatura com corpo de homem e cabeça e cauda de touro. Todos os anos eram enviados sete homens e sete mulheres jovens atenienses para serem devorados pelo monstro, até que o herói Teseu voluntariou-se para tentar matar o Minotauro. Ao chegar a Creta, Ariadne, filha do rei Minos, apaixonou-se por Teseu e o ajudou a sair do labirinto usando um novelo de lã, que deveria ser desenrolado à medida que ele ingressasse no local. Teseu avançou e matou a criatura com um só golpe na cabeça, fugindo depois. O fato deixou o rei de Creta furioso e, após descobrir que Dédalo havia entregado o novelo de lã para Ariadne, aprisionou ele e seu filho no labirinto. Dédalo juntou penas de pássaros que havia no local e construiu asas para ambos, colando-as com cera. Antes de levantarem voo, o pai recomendou a Ícaro que não voasse muito alto, porque, pela proximidade com o sol, a cera poderia ser derretida, e tampouco deveria voar muito próximo ao mar, pois a umidade tornaria as asas muito pesadas. Entretanto, Ícaro esqueceu-se da recomendação e elevou-se tanto nos ares que a cera derreteu; ele perdeu suas asas e caiu no Mar Egeu, num mergulho eterno. Portanto, o transplante de asas de Ícaro, ao contrário do de Dédalo, não teve sucesso² (Figura 1.1).

Na China, no século IV a.C., o cirurgião TsinYun-jen (407-3010 a.C.), ao confrontar-se com dois soldados – um com espírito forte, mas com vontade fraca, e outro com espírito fraco, mas com muita vontade –, anestesiou ambos com

vinho e realizou toracotomias, transplantando seus corações para curar o desequilíbrio das suas energias. Conforme diz a lenda, ambos os pacientes sobreviveram³.

Ainda na China, nos séculos I e II a.C., o famoso médico Hua Tuo (Figura 1.2), conhecido como *shenyiu*, venerado como uma divindade nos templos taoístas, teria transplantado uma variedade de tecidos e órgãos usando como analgesia uma combinação de vinho com um preparado de ervas³.



Figura 1.1. “A queda de Ícaro”, 1636-8. Peter Paul Rubens. Óleo sobre tela. Museu de Arte Antiga, Bruxelas.



Figura 1.2. Hua Tuo, o *shenyiu*, doutor divino.

A Bíblia Sagrada e outros textos cristãos contam com muitos relatos sobre o transplante de partes do corpo humano, no entanto o mais célebre fala dos gêmeos São Cosme e São Damião, que viveram entre os anos 285 e 305 da Era Cristã. A lenda conta que os irmãos, na tentativa de curar a perna de um cristão que se encontrava necrosada por um “cancro” – termo que poderia significar câncer ou gangrena –, usaram a perna de um etíope, recém-falecido, para um transplante. O feito é conhecido como “o milagre de São Cosme e Damião” e retratado em dezenas de pinturas na Idade Média^{4,5} (Figura 1.3). Por causa desse milagre, ambos são considerados os padroeiros da medicina e dos transplantes. No Brasil, o dia 27 de setembro, dia de São Cosme e Damião, foi considerado pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), em 1999, e pelo Governo Federal, em 2007, como o Dia Nacional do Doador (Lei nº 11.584, publicada no Diário Oficial da União em 29/11/2007)⁶.

Em 1442, Branca, um cirurgião da Sicília, começou a realizar reparos cirúrgicos em narizes usando retalhos do rosto. Seu filho, Antonio, continuou seu trabalho e foi o primeiro a



Figura 1.3. “A cura de Justiniano por São Cosme e São Damião”, 1438-40. Fra Angélico. Têmpera sobre madeira, 37 x 45 cm. Museu de São Marcos, Florença.

substituir o nariz por um retalho retirado do braço. Inspirado no trabalho dos Branca, o poeta romano Elisio Calenzio (1430-1503) escreveu histórias sobre a construção de um novo nariz com um retalho do braço de um escravo e, a partir daí, uma simpatia mística passava a existir entre doador e enxerto, e quando o escravo morria, havia a consequente queda do nariz⁷.

O INÍCIO DA HISTÓRIA

Os primeiros experimentos foram voltados para a obtenção de técnicas cirúrgicas adequadas à substituição de tecidos. Gaspare Tagliacozzi (1545-1599), professor da Universidade de Bolonha e considerado o “pai da cirurgia”, relatou em seu livro *De curtorum chirurgiau*, publicado em 1597, técnicas refinadas de enxerto de pele e de correção de lesões do nariz com retalhos pediculados⁸ (Figura 1.4). Por um período, na Europa renascentista, as inovações cirúrgicas de Tagliacozzi foram utilizadas na restauração parcial do nariz, mas, por causa do zelo religioso da Contrarreforma e da consideração de que o nariz sífilítico seria uma punição de Deus, os procedimentos cirúrgicos de Tagliacozzi foram proibidos, e, mesmo após sua morte, alguns queriam que sua tumba fosse transferida para um local menos sagrado do que o convento^{9,10}.



Figura 1.4. Método de rinoplastia de Tagliacozzi.

No século XVIII, em vários países da Europa, passaram a ser realizados os transplantes dentários. Por volta de 1780, os transplantes de dentes de doadores pobres para receptores ricos eram bastante comuns, e também se utilizavam dentes obtidos por roubo de cadáveres. Algumas vozes clamavam que isso era moralmente duvidoso, outras percebiam que os transplantes raramente eram bem-sucedidos, mas muitos cirurgiões não concordavam com nenhuma dessas visões. Alguns receptores dos implantes dentários foram contaminados pela sífilis, mas o maior problema era que quase todos os dentes implantados acabavam destruídos. Essa prática terminou apenas com a invenção de uma alternativa: os dentes de cerâmica^{9,11}.

Na época, o cirurgião, naturalista e filósofo escocês John Hunter (1728-1793) transplantou alguns dentes e produziu o primeiro estudo científico acurado sobre o assunto. Também, realizou outras experiências com transplante: cortou a espora do pé de um frango e enxertou-a em sua cabeça, transplantou um dente humano na crista de um galo e removeu os testículos de um galo e os colocou na barriga de uma galinha, onde aderiram e tiveram nutrição⁹.

Em Milão, Giuseppe Baronio (1759-1811), com as pesquisas publicadas em 1804 em seu tratado *Degli innesti animali* (sobre enxertos em animais), com auto e xenoenxerto de pele, observou que a pele transferida entre vários locais de uma ovelha se curava, enquanto a pele retirada de outro animal era invariavelmente destruída, particularmente se o doador e o receptor eram de espécies diferentes^{9,12}.

Em 1924, Emile Holman (1890-1977), cirurgião do *Peter Bent Brigham Hospital*, em Boston, enxertou em algumas crianças com extensas queimaduras retalhos da própria pele e de pele das mães. A destruição da pele materna e a “pega” dos autoenxertos levaram-no a considerar a importância das diferenças individuais no comportamento do enxerto^{9,13}.

O TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

O transplante de órgãos é uma terapêutica que objetiva a substituição de órgãos que perderam a sua função no organismo. Antes de 1880, ninguém havia sequer sonhado com o transplante de órgãos para o tratamento de doenças. O transplante de órgãos, aliado ao correspondente conhecimento a respeito da natureza do corpo e da doença, surgiu a partir de 1880 e difere fundamentalmente dos transplantes realizados há séculos na cirurgia plástica, em que o cirurgião substitui partes lesadas da superfície corporal¹⁴. Com o transplante renal é que os transplantes de órgãos se iniciaram, a partir da segunda metade do século XX. Entretanto, nas fases iniciais da cirurgia de transplante, os transplantes renais foram uma exceção, porque a maioria dos transplantes era realizada com órgãos de secreção interna.

No final do século XIX e início do século XX, com base nas teorias de Brown-Séquard, acreditava-se que a introdução de pequenas fatias de pâncreas, tireoide e testículos seria suficiente para prevenir a resultante doença terminal¹⁵. De acordo com experimentos em outros órgãos, alguns pesquisadores tentaram transplantar pequenas fatias de rim, método que havia sido “bem-sucedido” com pâncreas, tireoide e testículo¹⁵. Para o rim, esse método não foi adequado, pois todos os implantes de fatias, independentemente de serem autogênicos,

alogênicos ou xenogênicos, terminaram com a completa reabsorção dos transplantes, sendo a única diferença a rapidez no desaparecimento¹⁴. Em 1905, Princeteau¹⁶ inseriu fatias de rim de coelho na nefrostomia de uma criança com insuficiência renal. De acordo com seu relato, “o resultado imediato foi excelente... o volume de urina aumentou, o vômito parou...”, mas no 16º dia a criança faleceu de congestão pulmonar¹⁶.

A fase moderna dos transplantes iniciou-se na segunda metade do século XX, mas houve dois períodos de interesse experimental e clínico anteriores: um nas primeiras duas décadas do século XX, em decorrência do desenvolvimento de técnicas de sutura vascular, e outro no início dos anos 1950, conseqüente ao conhecimento inicial dos mecanismos de funcionamento do sistema imunológico.

TÉCNICA DE SUTURA VASCULAR

O desenvolvimento dos transplantes no final do século XIX deveu-se, também, a um fato político. O presidente da França, Marie-François Sadi Carnot (1837-1894), em visita a Lion, em 25 de junho de 1894, sofreu um atentado; ele foi apunhalado no peito por um jovem anarquista italiano. Ele foi atendido com hemorragia, por perfuração da veia porta. As medidas tomadas para estancar o sangramento com toalhas e bandagens foram insuficientes e ele faleceu em algumas horas. Mesmo que tivesse sido operado, não haveria chance de sucesso, pois não se dispunha, naquela época, de nenhuma técnica adequada para suturar vaso sanguíneo rompido^{9,11}, embora houvesse relatos isolados de sutura com sucesso de ruptura de artéria e veia¹⁴. Esse caso foi chocante e motivou a busca por métodos de sutura vascular em Lion.

Alexis Carrel (1873-1944), um jovem cirurgião de Lion, foi um dos que enfrentaram esse desafio, tendo trabalhado no desenvolvimento de métodos de sutura vascular no Departamento de Cirurgia chefiado por Mathieu Jaboulay (1860-1913). Para isso, tinha de aprender a fazer pontos minúsculos, delicados e precisos. Então, foi ao bairro da cidade onde se trabalhava com seda e contratou os serviços da melhor bordadeira local, a senhora Leroudier. Com as menores agulhas e os mais finos e perfeitos fios de seda, ele aperfeiçoou a sua técnica, desenvolvendo o método de triangulação da sutura^{9,11,17} (Figura 1.5).

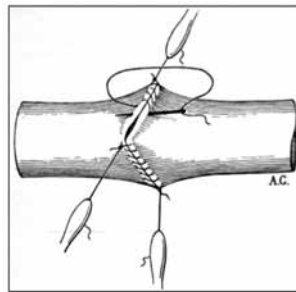


Figura 1.5. Método de triangulação da sutura vascular idealizada por Alexis Carrel.

Essa técnica tornou possível a realização de transplantes e abriu uma nova área na cirurgia. Em 1902, Carrel publicou o clássico artigo “*La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*”, sobre um método ainda hoje empregado em suturas vasculares¹⁸.

TRANSPLANTE RENAL EM ANIMAIS

O primeiro transplante renal experimental bem-sucedido foi um autotransplante em cão realizado por Emerich Ullmann (1861-1937), em 7 de março de 1902, em Viena, cidade que, com Paris e Berlim, figurava como o centro de maior destaque na área médica no início do século XX. Ullmann implantou o rim no pescoço do cão e conectou os vasos renais com os vasos cervicais por meio de pequenos tubos de magnésio desenvolvidos por Erwin Payr (1871-1946), tendo obtido sucesso em restabelecer a circulação e demonstrado que o rim transplantado podia reassumir sua função excretória, pela produção de urina, porém o animal faleceu cinco dias depois¹⁹. Ullmann realizou, também, transplantes alogênicos de cães para cães e xenogênicos entre cabras e cães, que, para sua surpresa, não funcionaram. Alguns meses depois, Alexis Carrel publicou suas experiências, bem-sucedidas, com transplantes em animais utilizando a técnica de anastomose vascular desenvolvida por ele¹⁸.

Em 1905, o fisiologista Floresco (1857-1919), em Bucareste, publicou suas experiências sobre alotransplante renal em cães²⁰. Na época, já se tinha tornado evidente que não se podia esperar sucesso com transplantes renais alogênicos. Na procura por um fator causal, ele tentou variações na técnica. Isolando cirurgicamente os rins em sua localização normal, observou que funcionavam sem suas conexões nervosas ou linfáticas. Nos alotransplantes, ele comparou locais de implante na região inguinal, no pescoço e na cavidade abdominal e obteve melhores resultados com o implante na cavidade abdominal, embora esse procedimento fosse o tecnicamente mais difícil. Nenhum desses procedimentos, entretanto, manteve os cães vivos por mais do que 24 a 72 horas. Ele observou também que a estase do sangue poderia prejudicar o transplante e, na tentativa de excluir esse fator, perfundiu o rim com várias soluções. Independentemente dessas medidas, os resultados continuavam ruins. Como outra causa de falha, ele identificou infecções ascendentes do ureter, que era conectado na superfície corporal. Para evitar esse problema, anastomosou o ureter do rim transplantado com o do receptor e sugeriu ser essa a melhor técnica. Finalmente, obteve uma sobrevida de 12 dias em um cão que havia sido nefrectomizado e recebido um transplante²⁰. Foi incapaz de descobrir por que não se obtinha sucesso duradouro com o alotransplante renal. Villard e Tavernier, em 1910, sugeriram o reimplante imediato do ureter na bexiga, em 1910, sugeriu o reimplante imediato do ureter na bexiga²¹.

Ernest Unger, em 1909, em Berlim, relatou um transplante renal em bloco de um cão fox terrier para um cão boxer, com produção de urina por 14 dias²². Entre 1905 e 1910, realizou cerca de cem transplantes experimentais. Em 10 de dezembro de 1909, transplantou o rim de uma criança natimorta em um babuíno, mas o rim não funcionou e o animal morreu logo após a cirurgia.

Em 1911, Eric Lexer relatou no Congresso Médico Alemão que aloenxertos não tinham sucesso e que raramente duravam mais de três semanas, salientando que tornar os tecidos e órgãos humanos aceitáveis ao receptor se constituiria numa descoberta de grande magnitude para o avanço da cirurgia²³.

O pesquisador com maior destaque, pelo número de experimentos e pelos resultados, foi Alexis Carrel, que, após desenvolver a técnica de sutura vascular¹⁸, iniciou seus transplantes em 1902, em Lion. A partir de 1905, em Chicago, em parceria com Charles C. Guthrie (1880-1963), aperfeiçoou a técnica com agulhas e fios ainda mais finos e realizou transplantes de tireoide, baço e ovário²⁴⁻²⁶. Amputou um membro e o reimplantou e também referiu trabalhos não publicados em que coração e pulmão isolados foram transplantados^{27,28}. A maior experiência, entretanto, foi com transplante renal, nos anos de 1905 e 1906, quando introduziram o método de *patch* de anastomose vascular e a técnica de transplante renal em bloco em cães e gatos^{29,30} (Figura 1.6).

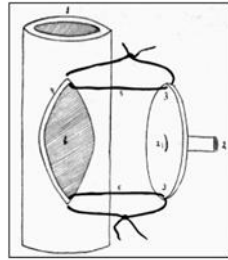


Figura 1.6. Técnica de sutura vascular utilizando um *patch* de aorta, idealizada por Alexis Carrel e Charles C. Guthrie.

Carrel e Guthrie demonstraram que alotransplantes renais falhavam, mas que autotransplantes obtinham sucesso a longo prazo. Alguns cães sobreviveram por mais de dois anos com autotransplante renal e nefrectomia contralateral, enquanto os aloenxertos transplantados com a mesma técnica funcionavam apenas por alguns dias^{31,32}. Em 1907, Carrel transferiu-se para o Instituto Rockefeller, em Nova York. Em reconhecimento por sua contribuição nas áreas da cirurgia vascular e dos transplantes, recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1912, tendo sido o primeiro médico trabalhando nos Estados Unidos a receber tal distinção. Depois da Primeira Guerra Mundial, da qual participou como cidadão francês, deixou de trabalhar com experimentos em transplantes para dedicar-se a tentativas de perfusão de órgãos e tecidos, em associação com Charles Lindbergh (1902-1974), no Instituto Rockefeller^{32,33}. Em 1938, publicaram o livro *The culture of organs*, no qual apresentaram a teoria do cultivo de órgãos usando a bomba de Lindbergh, um equipamento projetado para banhar tecidos vivos com nutrientes e mantê-los vivos³⁴. Essa bomba foi a precursora da máquina de coração-pulmão. Essas experiências pioneiras com cultura de tecidos forneceram melhor compreensão das funções dos órgãos e das células. Sua ideia de que os membros e os órgãos poderiam ser replicados ou reparados em laboratório estava décadas adiante de seu tempo. Os progressos nas pesquisas com células-tronco talvez tornem real essa possibilidade.

Em 1914, Carrel, em palestra na Associação Internacional de Cirurgiões, antecipou o futuro dos transplantes³²:

O aspecto cirúrgico do transplante de órgãos está resolvido. Somos capazes de realizar transplantes com facilidade e com excelentes resultados do ponto de vista anatômico. Mas estes métodos não podem ainda ser aplicados a humanos, visto que são quase sempre malsucedidos do ponto de vista da função dos órgãos. Todos os nossos esforços devem agora ser direcionados para os métodos biológicos que prevenirão a reação do organismo contra tecidos estranhos e permitirão a adaptação do enxerto ao seu hospedeiro.

Guthrie, após o término da parceria com Carrel, trabalhando em Lousiana, publicou, em 1912, a primeira revisão da experiência mundial em transplante de órgãos, concluindo:

Ainda que tenham sido publicadas muitas experiências, ninguém conseguiu manter vivo, por algum tempo, um animal com o rim ou rins de outro, quando se extirpam seus próprios rins, entretanto, o porvir não é, de maneira alguma, sem esperanças, e os princípios de imunidade, que têm produzido brilhantes resultados em muitos outros campos, serão dignos de provar-se neste³⁵.

Após a Primeira Guerra Mundial, a maioria dos cirurgiões abandonou os experimentos nessa área, e uma pesquisa, em 1919, revelou que a maioria dos investigadores não via futuro no transplante renal³⁶. Eram excepcionais as opiniões otimistas, como as de Morel e Papin³³, em Paris, em 1913, e as de Aurel Avramovici³⁷, de Bucareste, em 1924, que consideravam o transplante renal como próximo da aplicabilidade clínica, e o que faltava ainda era o aprimoramento da técnica cirúrgica. Avramovici, em seus experimentos, utilizou a hipotermia como método de preservação do rim³⁷.

Serge Voronoff, cirurgião russo com formação médica em Paris, reviveu o interesse por transplante na França. Trabalhando no *College de France*, entre os anos de 1920 e 1930, realizou transplantes experimentais de órgãos (rim e pâncreas), glândulas (ovários, testículos e tireoide) e tecidos (ossos e articulações)³⁸⁻⁴⁰. Foi também o primeiro a solicitar o emprego de rins de prisioneiros condenados à morte por guilhotina no final dos anos 1920, mas o governo francês recusou a aprovação desse projeto^{41,42}. Essa forma de doação foi utilizada, nos primeiros transplantes renais, no início dos anos 1950 na França.

TRANSPLANTES RENAIIS EM HUMANOS

Como ocorreu nos experimentos em animais, o rim foi o primeiro órgão transplantado em humanos, com a experiência adquirida em anastomose vascular em animais, e impulsionado pela dramática situação letal do paciente em anúria. Ullman, em 1902, tentou, sem conseguir, terminar a cirurgia e transplantar um rim de porco na prega do cotovelo de uma paciente com uremia⁴³.

Mathieu Jaboulay, professor de clínica cirúrgica em Lion, que introduziu a técnica de gastroduodenostomia laterolateral em 1892, realizou, em 1906, os dois primeiros transplantes renais em humanos⁴⁴. Ele implantou o rim de um porco que havia sido morto 3 horas antes em uma mulher de 49 anos com doença de Bright e sinais de insuficiência renal. Colocou o rim no cotovelo esquerdo e uniu a artéria renal com a artéria braquial e a veia renal com a cefálica, utilizando um anel metálico. Após três dias, o enxerto apresentava todos os sinais de necrose e foi removido. Num segundo transplante, Jaboulay implantou um rim de ovelha com os nervos, no cotovelo de uma mulher de 55 anos com nefrite purulenta; novamente, o órgão necrosado foi removido três dias depois. Ambas as pacientes sobreviveram às intervenções. Jaboulay atribuiu as falhas à formação de coágulos sanguíneos nas ligações vasculares.

Ernst Unger, em dezembro de 1909, em Berlim, transplantou um rim de uma criança natimorta em um babuíno, que não produziu urina. O animal morreu logo após a cirurgia, mas a autópsia mostrou que as anastomoses vasculares estavam pérvias. Essa tentativa e o novo conhecimento de que macacos e humanos eram sorologicamente similares levaram Unger a realizar, no final do mesmo mês, um transplante renal de um macaco de Bornéu adquirido no zoológico local. Ele implantou os rins em bloco em uma jovem de 21 anos com infecção renal extremamente grave e sinais de agravamento de insuficiência renal. Os rins com segmentos da aorta e da veia cava foram suturados nos vasos femorais da paciente e o orifício ureteral com parte da bexiga foi inserido em uma localização mais distal na coxa. Não houve produção de urina e a paciente faleceu 32 horas após de edema pulmonar^{43,45,46} (Figura 1.7).

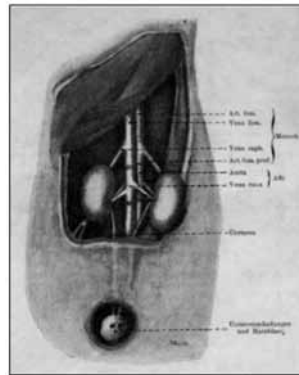


Figura 1.7. Transplante de rins em bloco de um macaco nos vasos da coxa com implante de ureter na pele, realizado por Ernst Unger.

Em 1911, nos Estados Unidos, a imprensa relatou que Levi Hammond, na Philadelphia, realizara o primeiro transplante renal de humano para humano, de uma vítima de acidente de trânsito para um paciente com tuberculose^{45,47}. Esse caso, descoberto há poucos anos, não foi publicado em meios científicos e não se conhecem os detalhes técnicos. Em 1913, houve outro transplante sem sucesso: um rim de macaco foi implantado no braço de uma menina com insuficiência renal por envenenamento por mercúrio. O rim secretou poucas gotas de urina

proteinúrica e necrosou, e a paciente faleceu algumas horas após a cirurgia⁴⁵. Harold Neuhof, em Nova York em 1923, transplantou um rim de cordeiro em uma paciente há três dias em anúria devida à intoxicação por bicloreto de mercúrio. O rim foi implantado na coxa da paciente, os vasos sanguíneos com *patch* de aorta e cava foram anastomosados de forma terminolateral com os vasos femorais do receptor e o ureter foi suturado na pele. O enxerto não funcionou e o paciente faleceu em nove dias⁴³. Nesse ano Neuhof publicou o livro *The transplantation of tissues*, revisando toda a experiência, até então, sobre transplante de órgãos e tecidos⁴³.

O principal evento desse período foi o primeiro alotransplante renal em humanos documentado, realizado em 3 de abril de 1933, na cidade de Kherson, na Ucrânia, por Yu Yu Voronoy, que havia trabalhado no Departamento de Cirurgia do professor Shamov, em Kharkov, no final dos anos 1920, interessado em transplantes de testículo e transfusão sanguínea, tendo posteriormente passado a trabalhar com transplante renal em cães, usando a técnica de Carrel. Voronoy implantou, em uma jovem de 26 anos, portadora de insuficiência renal aguda ocasionada por envenenamento por cloreto de mercúrio, sob anestesia local, um rim no terço médio da coxa direita, em posição anteromedial, correspondendo ao curso dos vasos sanguíneos. O rim foi obtido de um homem de 60 anos falecido por fratura na base do crânio, sendo removido 6 horas após a morte. Havia incompatibilidade no grupo sanguíneo – a receptora era do grupo O e o doador, do grupo B. Os vasos do rim foram unidos aos vasos femorais da paciente e o ureter foi preso por duas suturas, drenando na pele (Figura 1.8).



Figura 1.8. Técnica empregada por Voronoy para o primeiro transplante de rim humano.

O transplante foi realizado com o objetivo de estabelecer uma ponte entre a insuficiência renal aguda e a recuperação da paciente. Voronoy esperava que o envenenamento por mercúrio tivesse bloqueado as defesas imunológicas de tal forma que o alotransplante pudesse ser mais bem tolerado, tendo suposto que houvesse encontrado um método “imunossupressor”, por sorte. O rim transplantado chegou mesmo a excretar algumas gotas de urina. Após uma transfusão ABO incompatível, 48 horas após a cirurgia, a paciente faleceu. O rim estava aumentado e os vasos sanguíneos estavam pérvios^{48,49}. O longo tempo de isquemia quente e a incompatibilidade ABO entre o doador e o receptor foram os motivos da falha, e o sucesso técnico foi confirmado no exame *post-mortem*, enquanto as alterações observadas no rim são difíceis de interpretar, mas poderiam ser uma mistura de lesão pelo mercúrio, rejeição hiperaguda e alterações tóxicas. Embora esse transplante tenha sido realizado em

1933, Voronoy o publicou apenas em 1936, na revista espanhola *El Siglo Médico*, e muitos autores têm erroneamente datado esse transplante como realizado no ano da publicação⁴⁸. Em 1949, ele relatou outros cinco transplantes. Entretanto, baseado na teoria de Filatov, oficialmente aceita pelos soviéticos, de que os extratos de tecidos poderiam reviver se preservados por semanas, usou rins removidos 9 a 20 dias antes do transplante^{49,50}.

OS ANOS INTERMEDIÁRIOS

Com a Segunda Guerra Mundial, houve uma série de avanços na antibioticoterapia, na obtenção de frações de plasma, nas técnicas de transfusões sanguíneas, na anestesia endotraqueal com pressão positiva, nas anastomoses vasculares primárias para lesões arteriais, na diálise e nos estudos dos enxertos cutâneos, que contribuíram para estimular o desenvolvimento dos transplantes. Após a demonstração de Peter Medawar, em 1944, de que a rejeição era um evento imunológico, a questão lógica e inevitável era: por que não proteger o órgão enxertado enfraquecendo o sistema imunológico⁵¹? Essa ideia foi testada em 1950 e 1951, em coelhos, com cortisona e irradiação corporal total. Ambas prolongaram a sobrevivência do enxerto de pele por apenas poucos dias. Cannon e Longmire, em uma publicação que foi negligenciada tanto pelos investigadores básicos quanto pelos clínicos, concluíram que, embora a prednisona não prevenisse a reação no enxerto, ela diminuía a incidência da reação^{52,53}. Com a retomada dos transplantes após a Segunda Grande Guerra, alguns grupos simultaneamente reiniciaram o transplante renal em humanos nesse período, destacando-se o de Boston e três de Paris⁵⁴, mas, antes que o rim se tornasse o protótipo do transplante de órgãos, o livro do transplante renal permaneceu fechado por um período de quase 20 anos.

Em 1947, Charles Hufnagel, Ernest Landsteiner e David Hume, no *Peter Bent Brigham Hospital*, em Boston, realizaram um alotransplante renal nos vasos do braço, sob anestesia local, de uma paciente jovem com complicações obstétricas e em coma por insuficiência renal aguda, com produção imediata de urina. O breve período de funcionamento do rim, proveniente de uma doadora falecida poucas horas antes, pode ter auxiliado na recuperação da paciente. A doadora era portadora de lúpus eritematoso sistêmico com leve manifestação de doença renal^{9,53-55}.

Em 1948, alguns cirurgiões em Paris, incluindo Küss, Oudot, Vaysse, Oeconomous e Rougelle, realizaram transplantes experimentais em cães^{42,56}. Eles observaram que os transplantes de cães de raças diferentes apresentavam rejeições mais rápidas e que o resfriamento do rim durante a transferência do doador para o receptor melhorava os resultados⁵⁶. Também treinaram em cadáveres para determinar a posição mais adequada para implantar o rim transplantado. Küss, baseado na boa tolerância de rins ectópicos pélvicos, sugeriu que a fossa ilíaca com os vasos pélvicos era o local apropriado⁴² (Figura 1.9).

Em 17 de junho de 1950, Lawler, cirurgião do *Little Company of Mary Hospital*, em Chicago, removeu o rim esquerdo de uma mulher de 44 anos com doença renal policística e insuficiência renal, substituindo-o em posição ortotópica por um rim de doadora falecida,



Figura 1.9. Esquema de Küss representando o implante renal em posição retroperitoneal com anastomose terminoterminal da artéria renal na artéria ilíaca interna e terminolateral da veia renal na veia ilíaca externa.

ABO-compatível. Os ureteres da doadora e da receptora foram anastomosados. Foi impossível determinar quanto o enxerto funcionou, pois o outro rim do paciente fora deixado no local, e Lawler não realizou pielografia para não afetar o rim^{9,53,55,57}. Em seis meses era óbvio que o enxerto tinha falhado e, quando removido, tinha o tamanho de uma noz. Entretanto, a paciente sobreviveu por alguns anos, pelo funcionamento do rim nativo. Essa foi a única experiência de Lawler, que jamais realizou outro transplante.

A publicidade gerada pelo caso relatado por Lawler animou os cirurgiões franceses a avançarem nas experiências de transplantes em animais para humanos⁴². Esses pioneiros realizaram transplantes em pacientes com uremia acreditando que a imunidade alterada da insuficiência renal poderia ser suficiente para permitir a sobrevivência do enxerto. Em 1951, foram realizados oito transplantes renais em humanos na França, sendo quatro enxertos obtidos de prisioneiros guilhotinados, que haviam previamente permitido a remoção dos rins, pelas equipes de Marcceau Servelle, em Créteil, um subúrbio de Paris (um caso)⁵⁸, de Charles Dubost no *Hospital Broussais* (dois casos)⁵⁹ e de Rene Küss no *Hospital Cochin*, ambos em Paris (um caso)^{42,60}. Nos outros quatro transplantes realizados por Rene Küss, foram utilizados rins de doadores vivos, procedentes de nefrectomias justificadas por motivos terapêuticos, como lesão limitada no parênquima renal ou lesão no trato excretor (tuberculose, uretero-hidronefrose, cálculo, tumor) e, posteriormente, remoção do rim para realizar *shunt* ventrículo-ureteral em casos de hipertensão craniana; esse rim tinha a denominação de *free kidney*^{42,60}. Esses foram os primeiros transplantes utilizando rim de doador vivo na história do transplante renal⁶⁰. Seis transplantes funcionaram ao menos por uma semana, e um deles excretava pequena quantidade de urina aos três meses e meio, apesar de não ter sido utilizada qualquer imunossupressão⁶⁰. Nos cinco pacientes transplantados por Küss, os rins foram colocados na fossa ilíaca, com anastomose aos vasos ilíacos e restauração do trato urinário por anastomose uretero-ureteral⁶⁰.

Küss escolheu essa abordagem após observar boa tolerância dos rins ectópicos pélvicos e ilíacos e encontrar compatibilidade no diâmetro com a artéria ilíaca interna. Esse procedimento não requeria clampeamento da artéria ilíaca externa, evitando-se risco subsequente de isquemia da perna. Küss tinha, portanto, aperfeiçoado a técnica de transplante renal, que foi usado subsequentemente no histórico transplante de Boston, e essa permanece como a técnica *standard* de transplante renal^{42,60}. Oeconomos e Rougeulle, que haviam deixado o grupo de Küss para ingressar nas equipes de Dubost e Servelle, respectivamente, usaram uma abordagem cirúrgica quase idêntica. Dubost, entretanto, preferia implantar a artéria renal terminolateral na artéria ilíaca externa⁵⁹. Havia uma razão para que prosseguissem com as tentativas de transplante: todos os pacientes estavam nos estágios finais da doença renal e certamente teriam morte lenta e dolorosa. A única alternativa ao transplante era a diálise, que naquela época estava disponível em poucos hospitais e podia ser utilizada poucas vezes nos pacientes, pois seu emprego exigia a cateterização arterial, exaurindo o vaso. Entretanto, em decorrência dos resultados desalentadores, Küss, em 1952, decretou “moratória” para os transplantes⁶⁰.

Essa moratória foi quebrada de forma drástica pelos cirurgiões Vaysse e Oeconomos, que, com o nefrologista Jean Hamburger, realizaram um transplante renal com doador vivo no *Hospital Necker*, em Paris. O receptor, um jovem de 16 anos que sofreu nefrectomia de rim direito por ruptura renal, após queda de altura, tendo sido descoberta, posteriormente, a ausência congênita do rim esquerdo, recebeu o rim de sua mãe na tentativa heroica de salvar sua vida, em 24 de dezembro de 1952. O rim apresentou função imediata e o jovem chegou a ter alta do hospital, mas, após o 21º dia, Marius Renard apresentou anúria súbita. Na exploração cirúrgica não foram encontradas justificativas mecânicas, apesar de o rim estar muito aumentado de tamanho, infiltrado e com coloração violácea. A análise histológica de biópsia demonstrou lesões capilares e acúmulo de linfócitos e células plasmáticas nos glomérulos. Quando o paciente faleceu, dez dias mais tarde, as lesões haviam progredido consideravelmente⁶¹. Essa foi a primeira vez que foi removido um rim saudável de uma pessoa para o benefício de outra e também foi o primeiro transplante realizado em criança⁵⁶. Essas falhas confirmaram os dados experimentais de Peter Medawar descrevendo a resposta imunológica e levaram ao consenso geral de que somente o transplante entre gêmeos idênticos poderia ser bem-sucedido. Küss escreveu, em dezembro de 1952, que a única base racional para o transplante é entre gêmeos homozigotos, e a maior probabilidade, por causa da população, é que ocorra primeiro nos Estados Unidos⁶².

Entre março de 1951 e dezembro de 1952, foram realizados nove transplantes renais nos Estados Unidos, seis deles utilizando rins de doadores falecidos e três provenientes de nefrectomias indicadas por diferentes motivos clínicos. Foram utilizadas pequenas doses de hormônio adrenocorticotrófico e cortisona como imunossuppressores. Cinco desses transplantes não funcionaram e quatro excretaram urina através da ureterostomia cutânea, por 37 a 180 dias. Hume e Merrill concluíram que o fenômeno de rejeição era mais lento e menos violento nos humanos do que em animais experimentais, pois no cão os rins transplantados tinham sobrevivido por volta de 13 dias apenas, mas no presente estado do

conhecimento os alotransplantes não parecem ser justificados no tratamento da doença em humanos, e os progressos no campo experimental devem ser continuamente cotejados com a clínica⁶³. Outros transplantes foram realizados em Chicago, Toronto e Cleveland, no início dos anos de 1950, também sem sucesso.

Em Boston, Merrill e Murray tinham aperfeiçoado a técnica cirúrgica em cães e acreditavam que funcionaria em humanos se não houvesse rejeição, e a solução seria um transplante entre gêmeos idênticos. Portanto, deveriam encontrar dois gêmeos idênticos, um com insuficiência renal e o outro saudável, com a pressuposição de que o doador saudável não corresse risco desnecessário e que o receptor tivesse boas chances de sobreviver. No final de 1954 apareceram os gêmeos Herrick. Richard Herrick, com 23 anos, foi internado com quadro de uremia e alterações mentais decorrentes. Ele tinha um irmão gêmeo, Ronald, que estava disposto a doar-lhe um rim. Richard foi submetido à diálise para estabilizar seu estado e foram realizados todos os testes para comprovar que eram idênticos. Haviam compartilhado a mesma placenta, as impressões digitais eram iguais e não rejeitaram um pequeno fragmento de pele enxertado⁵⁶. Havia, entretanto, o conflito ético em relação à cirurgia de Ronald, que não lhe oferecia nenhum benefício físico. Na discussão sobre a expectativa de vida de uma pessoa com um rim, foram consultadas companhias de seguro com relação a suas tabelas atuariais e soube-se que não havia risco aumentado por viver com apenas um rim. Uma pessoa em mil nasce com rim único. Concluiu-se que o baixo risco de Ronald poderia ser justificado pelos benefícios esperados para Richard⁵⁵. O transplante foi realizado no *Hospital Peter Bent Brigham*, em 23 de dezembro de 1954. Joseph Murray, John Hartwell Harrison e John Merrill aprimoraram a técnica inicialmente descrita por Küss e implantaram o rim do doador extraperitonealmente na fossa ilíaca contralateral do receptor, preservando, assim, as relações das estruturas hilares. Os vasos foram suturados em 82 minutos e houve produção imediata de urina^{55,64,65}. Richard recuperou-se, casou com a enfermeira-chefe da sala de recuperação e teve dois filhos. Viveu por oito anos, até morrer por doença cardiovascular e com recorrência da doença renal^{55,64}. Seu irmão Ronald formou-se professor de matemática e lecionou por 40 anos. Faleceu 56 anos após a doação, em 27 de dezembro de 2010, em decorrência de complicações de uma cirurgia cardíaca⁶⁶.

Entre 1954 e 1964, 35 transplantes renais entre gêmeos idênticos haviam sido relatados, 24 deles realizados em Boston, com uma falha técnica, e oito com glomerulonefrite no rim transplantado, em dois deles, pelo menos, com a mesma lesão dos rins originais⁶⁷. Edith Elm, transplantada em maio de 1956, teve filhos e netos e 45 anos após apresentava função renal normal, assim como sua irmã, doadora⁵⁵.

Foi demonstrado que o transplante de órgãos poderia salvar vidas, mas, para torná-lo uma solução para todos, e não apenas para aqueles com sistema imunológico idêntico, desenvolveram-se estudos em três caminhos: o da histocompatibilidade, o da tolerância e o da imunossupressão⁵⁶.

Murphy, em 1914, demonstrou que irradiação prolongava a sobrevivência dos enxertos heterólogos de tecido tumoral e, em 1918, associou o efeito à destruição dos linfócitos^{68,69}. Com o lançamento das bombas atômicas no Japão, em 1945, iniciou-se o estudo do efeito

da radiação no corpo humano, observando-se que o sistema imunológico era afetado na dependência da quantidade de radiação. Essa descoberta levou à suposição de que a radiação poderia ser utilizada para vencer a barreira imunológica aos transplantes.

Após várias experiências em animais, o grupo de Boston, entre março de 1957 e março de 1962, empregou irradiação corporal e reposição da medula como preparo para o transplante renal em 12 pacientes geneticamente não idênticos com os doadores^{55,64,70,71}. Dois deles morreram antes de receber o transplante e, dos dez pacientes transplantados, nove morreram no primeiro mês. Apenas o terceiro transplantado, John Riteris, um jovem de 26 anos, que recebeu o rim de irmão gêmeo fraterno, teve vida normal e saudável desde o transplante em 24 de janeiro de 1959 até a sua morte, em julho de 1979, por insuficiência cardíaca. Riteris foi o primeiro ser humano em que a barreira imunológica foi quebrada.

Hamburger realizou, entre 1959 e 1961, seis transplantes renais em humanos previamente irradiados, três dos quais sobreviveram por período superior a seis meses^{56,72}. O mesmo resultado foi obtido por Küss em seis transplantes entre 1960 e 1961, com baixa dose de irradiação e condicionamento pré-operatório com 6-mercaptopurina e corticoide⁷³. Shackman realizou sete transplantes, e apenas um deles, proveniente de um irmão doador sorologicamente muito similar, estava funcionando após dois anos e meio⁷⁴.

Portanto, por não ser eficaz na prevenção da rejeição e pelo desenvolvimento de complicações graves decorrentes da depressão da medula óssea, a irradiação corporal total foi abandonada.

Uma nova opção – drogas imunossupressoras – apareceu em cena e propiciou uma abordagem menos complexa ao problema. Em 1959, Robert Schwartz e William Dameshek, hematologistas da Escola Médica de Tufts, em Boston, demonstraram os efeitos imunossupressores de uma droga anticâncer, denominada 6-mercaptopurina (6-MP)⁷⁵. Essa ação imunossupressora foi confirmada de forma independente em modelos de transplante renal em cães por Roy Calne, em Londres, e por Charles Zukoski e David Hume, em Richmond^{76,77}. Em 1960, Roy Calne transferiu-se de Londres para Boston como pesquisador visitante. Trabalhando com Murray, realizou estudos pré-clínicos de vários agentes citotóxicos. Ele recebeu do laboratório Burroughs Wellcome novos derivados da 6-MP; um desses, BW57-322, posteriormente denominado azatioprina, provou ser mais eficaz e menos tóxico que a 6-MP⁷⁸. Seu potencial emprego no transplante foi recebido com entusiasmo pela comunidade transplantadora, entretanto somente um dos dez receptores de transplante renal tratados com 6-MP ou com azatioprina pelo grupo de Murray, em Boston, sobreviveu por mais de seis meses. Os resultados obtidos pelos grupos de Paris e de Londres também foram desalentadores. Menos de 10% dos pacientes transplantados, até 1963, sobreviviam por três meses⁷⁹.

O pessimismo foi revertido pelas publicações de Goodwin⁸⁰ e de Starzl em 1963⁸¹, que, ao contrário do que se acreditava – que a rejeição era um fenômeno de “tudo ou nada” e, uma vez iniciado o processo, a perda do enxerto era inevitável –, demonstraram que a prednisona era eficaz na reversão de episódios de rejeição aguda^{79,80} e devia ser utilizada continuamente, associada com a azatioprina, e não de forma intermitente⁸⁰. No final de

1962 estavam ativos nos Estados Unidos somente os programas de transplante de Thomas Starzl, em Denver, de David Hume, em Richmond, e de Joseph Murray e John Merrill, em Boston. O historicamente importante programa de Willard Goodwin na Universidade da Califórnia havia sido fechado em decorrência da morte de todos os receptores antes do sexto mês. Starzl, em Denver, relatou que oito dos primeiros dez transplantes com essa combinação de imunossuppressores tiveram prolongada sobrevida do enxerto^{79,82}, dois deles, inclusive, estavam com mais de 35 anos de acompanhamento⁸³. Na série de seis pacientes transplantados por Hume, em Richmond, na mesma época, empregando irradiação e os fármacos imunossuppressores, quatro deles estavam vivos⁸⁴. Nos próximos 12 meses novos centros de transplante proliferaram nos Estados Unidos e na Europa. Portanto, o uso combinado dessas drogas tornou-se o protocolo-padrão de imunossupressão e permitiu o rápido desenvolvimento dos transplantes renais a partir de 1964. A Academia Nacional de Ciências e o Conselho Nacional de Pesquisas organizaram, em 1963, uma conferência internacional em Washington. O objetivo foi analisar os dados de todos os transplantes realizados pelos vários centros, com a finalidade de minimizar os erros e identificar os fatores na seleção do doador e no cuidado dos receptores que contribuíram para o sucesso. Participaram representantes da França, Alemanha, Inglaterra, Escócia, Dinamarca e de cidades americanas. Foi organizado o registro dos transplantes e publicados 11 relatos do registro. No segundo relato, até março de 1964, haviam sido realizados 374 transplantes, em 33 centros, sendo 99 com doador falecido e 32 entre gêmeos univitelinos. Estavam vivos, em junho de 1964, 145 receptores, apenas 17 dos com doador falecido e 24 entre os gêmeos univitelinos. Entre 16 de março de 1963 e 15 de março de 1964, foram realizados 222 transplantes⁸⁵.

A FASE DE CONSOLIDAÇÃO DOS TRANSPLANTES RENAIIS

Os meados dos anos de 1960 constituíram um período de grande otimismo, enquanto os anos de 1970 correspondem a uma fase de consolidação dos transplantes. A partir de 1965, o transplante de rim converteu-se em uma prática rotineira no tratamento da insuficiência renal, e iniciaram-se as tentativas com transplantes de outros órgãos, como fígado, coração, pulmão, pâncreas e intestino, que, entretanto, não foram bem-sucedidos, com os recursos de imunossupressão disponíveis, tendo sido retomados apenas no início dos anos 1980, com o emprego da ciclosporina.

Os avanços na terapêutica dialítica permitiram melhor preparo para o transplante e, com a possibilidade de retorno à diálise, foram abreviados os esforços heroicos para salvar o rim rejeitado. A tipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) foi usada rotineiramente, a partir de 1962⁸⁶, e a prova cruzada entre células do doador e soro do receptor, desenvolvida por Terasaki em 1966⁸⁷ e introduzida por Kissmeyer-Nielsen em 1966⁸⁸, levou à marcada diminuição na rejeição hiperaguda. Os dois primeiros transplantes empregando doador em morte encefálica foram realizados por Guy Alexandre, em Louvain, na Bélgi-

ca, em 1963 e em 1964; o primeiro faleceu em um mês e o segundo viveu por seis anos. Nesse mesmo ano, Hamburger, em Paris, realizou o terceiro transplante com essa modalidade de doador⁸⁹. Entretanto, apenas em 1968 foram definidos, de forma oficial, os critérios para o diagnóstico de morte encefálica⁸⁷. Muitos avanços cirúrgicos e uma melhor preservação⁸⁸ auxiliaram na melhoria dos resultados com esse tipo de doador. Por causa do crescente número de pacientes ingressando em diálise e necessitando de transplante, foram criados programas de intercâmbio de órgãos, tendo sido pioneiro o Euro-Transplante⁹⁰. A obtenção de rins de doadores falecidos aumentou em virtude do maior envolvimento do público e dos profissionais de saúde, embora o número de pacientes em lista de espera, persistentemente, excedesse o número de rins disponíveis. Ainda que a sobrevivência do paciente continuasse a aumentar, nos anos de 1970 não houve aumento na sobrevivência do enxerto nos transplantes com doador falecido, e os transplantes de outros órgãos sólidos eram realizados apenas em centros altamente qualificados e de forma experimental. Nesse período, apenas azatioprina, corticoide e globulina antitimocítica, desenvolvida nos anos 1950⁹¹, foram estabelecidos como de uso rotineiro como medicações imunossupressoras.

A descoberta, em 1976, por Borel, dos efeitos imunossupressores da ciclosporina⁹² e sua introdução na prática clínica por Calne, em 1978⁹³, revolucionaram os transplantes na década de 1980, iniciando uma nova era, que podemos chamar de fase moderna dos transplantes.

REFERÊNCIAS

1. Bhandari M, Tewari A. Is transplantation only 100 years old? *Br J Urol* 1997; **79** (4): 495-498.
2. Cooper DKC, Lanza RP. *Xeno: the promise of transplanting animal organs into humans*. Oxford University Press: Oxford, 2000.
3. Flye MW. History of transplantation. In Flye MW (ed). *Principles of organ transplantation*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989, pp 1-17.
4. Barkan L. Cosmas and Damian: of medicine, miracles and economies of the body. In Youngner SJ, Fox RC, O'Connell LF (eds). *Organ transplantation: meanings and realities*. The University of Wisconsin Press: Madison, 1996, pp 220-251.
5. Dewhurst J. Cosmos and Damian, patron saints of doctors. *Lancet* 1988; **332** (8626/8627): 1479-1480.
6. Brasil. Lei nº 11.584, de 28 de novembro de 2007. Institui o Dia Nacional do Doador de Órgãos. *Diário Oficial da União* 2007. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Lei/L11584.htm. (Acessado julho 2011).
7. Calne RY. Introduction and history. In Calne RY. *Renal transplantation*. Edward Arnold Publ.: London, 1963, pp 3-6.
8. Tagliacozzi G. *De curtorum chirurgia per institionem...* Gasparem Bindonum iuniorem: Venice, 1597.
9. Tilney NL. *Transplant: from myth to reality*. Yale University Press: New Haven, 2003.
10. Converse JM, Casson RC. The historical background of transplantation. In Rapaport FT, Dausset J. *Human transplantation*. Grune & Stratton: New York, 1968, pp 3-10.
11. Hollingham R. *Sangue e entranhas: a assustadora história da medicina*. Geração: São Paulo, 2011.
12. Baronio G. *Degli innesti animali*. Stamperia e Fonderia del Genio: Milano, 1804.

13. Holman E. Protein sensitization in iso-skin grafting. Is the latter of practical value? *Surg Gynecol* 1924; 38: 100-106.
14. Schlich T. An ancient dream of mankind? The historicity of organ transplantation. In Schlich T. *The origins of organ transplantation*. University of Rochester Press: Rochester, NY, 2010, pp 4-13.
15. Brown-Séguard CE, D'Arsonval JA. De l'injection des extraits liquides provenant des glandes et de tissu de l'organisme comme méthode thérapeutique. *C R Soc Biol* 1891; 3: 248-250.
16. Princeteau MV. Greffe rénale. *J Med* 1905; 26: 548-555.
17. Edwards WS. Alexis Carrel: visionary surgeon. Charles C. Thomas Publ.: Springfield, 1974.
18. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902; 98: 859-864.
19. Ulmann E. Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wschr* 1902; 15: 281-282.
20. Floresco MN. Recherches sur la transplantation du rein. *J Phys Path Gener* 1905; 8: 47-54.
21. Villard E, Tavernier L. La transplantation du rein. *Presse Med* 1910; 18: 489-491.
22. Unger E. Nierentransplantation. *Berl Klin Wochenschr* 1909; 46 (1): 1057.
23. Lexer E. Über freie Transplantationen. *Münch Med Wochenschr* 1911; 58: 1041.
24. Carre A. Transplantation of blood vessels and organs. *Brit Med J* 1906; 2: 1796.
25. Carrel A, Guthrie GC. Functions of a transplanted kidney. *Science* 1905; 22 (563): 473.
26. Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *J Am Med Ass* 1908; 51: 1662-1667.
27. Carrel A, Guthrie CC. Complete amputation of the thigh with reimplantation. *Am J Med Sci* 1906; 131: 297-301.
28. Hamilton D. Alexis Carrel and the early days of tissue transplantation. In Morris PJ, Tilney NL (eds). *Transplantation reviews*. W.B. Saunders: Philadelphia, 1988, v 2, pp 1-15.
29. Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. *J Am Med Ass* 1906; 47: 1648-1650.
30. Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. *J Exp Med* 1908; 10: 98.
31. Carrel A, Guthrie CC. Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter. *Science* 1906; 23 (584): 394-395.
32. Malinin T. *Surgery and life: the extraordinary career of Alexis Carrel*. Harcourt Brace Jovanovich: New York, 1979.
33. Morel L, Papin E. Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales. *Biologie Médicale* 1913; 11: 397-413.
34. Carrel A, Lindbergh CA. *The culture of organs*. Hoeber: New York, 1938.
35. Guthrie CC. *Blood vessel surgery and its application*. Logmans Green: New York, 1912.
36. Knauer S. Organ transplantationen. In Lexer E. *Die freien Transplantationen*. Enke: Stuttgart, 1919, pp 17-186.
37. Avramovici A. Les transplantations du rein (étude expérimentale). *Lyon Chir* 1924; 21: 734-757.
38. Voronoff S. *Greffe des glandes endocrines*. G. Doin: Paris, 1939.
39. Voronoff S. Testicular grafts. *Brit Med J* 1922; 2: 763.
40. Réal J. *Voronoff*. Stock: Paris, 2001.
41. Hamilton D. *The monkey gland affair*. Chatto & Windus: London, 1986.

42. Küss R. Human renal transplantation memories, 1951 to 1981. In Terasaki P. *History of transplantation: thirty-five recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, 1991, pp 37-59.
43. Neuhof H. *The transplantation of tissues*. Appleton: New York, 1923.
44. Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Med* 1906; **107**: 575-577.
45. Schlich T. From special case to prototype: the kidney. In Schlich T. *The origins of organ transplantation*. University of Rochester Press: Rochester, NY, 2010, pp 122-132.
46. Unger E. Nierentransplantation. *Berl Klin Wochenschr* 1910; **47**: 573-578.
47. The New York Times. The New York Times Co.: New York, 1911.
48. Voronoy Y. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *Siglo Med* 1937; **97**: 296-298.
49. Hamilton DNH, Reid WA, Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gyn Obstet* 1984; **159** (3): 289-294.
50. Voronoy Y. Transplantation of a conserved cadaveric kidney as a method of biostimulation in severe nephritides. *Vrachebnoe Dyel* 1950; **9**: 813-816.
51. Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944; **78**: 176-199.
52. Cannon JA, Longmire Jr WP. Studies of successful skin homografts in the chicken: description of a method of grafting and its application as a technic of investigation. *Ann Surg* 1952; **135** (1): 60-68.
53. Moore FD. *Give and take: the development of tissue and organ transplantation*. W.B. Saunders: Philadelphia, Pa, 1964.
54. Koostra G. The history of organ donation. In Hakim NS, Papalois VE. *History of organ and cell transplantation*. Imperial College Press: London, 2003, pp 55-63.
55. Murray JE. *Surgery of the soul: reflexions on a curious career*. Boston Medical Libr.: Boston, 2001.
56. Hamburger J. Memories of old times. In Terasaki P. *History of transplantation: thirty-five recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, 1991, pp 61-71.
57. Lawler RH, West JW, McNulty PH et al. Homotransplantation of the kidney in the human. *J Am Med Ass* 1950; **144**: 844-845.
58. Servelle M, Soulie P, Rougeulle J. Greffe d'une rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital, atteinte nephrite chronique hypertensive azotemique. *Bull Soc Med Hosp Paris* 1951; **67**: 99-104.
59. Dubost C, Oeconomos N, Nenna A, Milliez P. Resultats d'une tentative greffe renale. *Bull Soc Med Hosp Paris* 1951; **67**: 1372-1382.
60. Küss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem Acad Chir* 1951; **77**: 755-764.
61. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N et al. Une tentative de transplantation renal chez l'homme: aspects medicaux et biologiques. *Presse Med* 1953; **61**: 1419-1423.
62. Küss R. Greffes de reins. *Entret Bichat*, Paris, v. Chirurgie, 1952. Extrait.
63. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; **34**: 327-382.
64. Murray JE. The first successful organ transplantation in man. In Terasaki P. *History of transplantation: thirty-five recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, 1991, pp 121-143.

65. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956; **160** (4): 277-282.
66. Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931-December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011; **11** (3): 419.
67. Merrill JP. The present status of kidney homografting (October 1964). In Metcoff J. *Homotransplantation: kidney and other tissues*. National Kidney Foundation: New York, 1966, pp 75-94.
68. Murphy JB. Heteroplastic tissue grafting effected through roentgen-ray lymphoid destruction. *JAMA* 1914; **LXII** (19): 1459.
69. Murphy JB, Taylor HD. The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer: III. The effect of x-rays on artificially induced immunity. *J Exp Med* 1918; **28** (1): 1-9.
70. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960; **48**: 272-284.
71. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH et al. Successful homotransplantation of the human kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960; **262**: 1251-1260.
72. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J et al. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959. *Am J Med* 1962; **32** (6): 854-871.
73. Küss R, Legrain M, Mathe G et al. Homologous human kidney transplantation: experience with six patients. *Postgrad Med J* 1962; **38**: 528-531.
74. Schackman R, Dempster WJ, Wrong OM. Kidney homotransplantation in the human. *Br J Urol* 1963; **35**: 322.
75. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959; **183** (4676): 1682-1683.
76. Calne RY. The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960; **1** (7121): 417-418.
77. Zukoski CF, Lee HM, Hume DM. The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. *Surg Forum* 1960; **11**: 470-472.
78. Calne RY. Experimental attempts to prevent renal homograft rejection. In Calne RY. *Renal transplantation*. Edward Arnold Publ.: London, 1963, pp 71-156.
79. Starzl TE. *Experience in renal transplantation*. Saunders: Philadelphia, 1964.
80. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM et al. Human renal transplantation I: Clinical experiences with 6 cases of renal homotransplantation. *J Urol* 1963; **89**: 13-24.
81. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynec Obstet* 1963; **117**: 385-395.
82. Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH et al. Renal homografts in patients with major donor: recipient blood group incompatibilities. *Surgery* 1964; **55**: 195-200.
83. Starzl TE. My thirty-five year view of organ transplantation. In Terasaki PI. *History of transplantation: thirty-five recollections*. UCLA Typing Laboratory: Los Angeles, 1991, pp 141-181.
84. Hume DM, Magee JH, Kauffman HM et al. Renal homotransplantation in man in modified recipients. *Ann Surg* 1963; **158**: 608-644.
85. Murray JE, Gleason R, Bartholomay A. Second report of registry in human kidney transplantation. *Transplantation* 1964; **2**: 660-667.
86. Van Rood JJ, Van Leeuwen A. Leucocyte grouping: a method and its application. *J Clin Invest* 1963; **42**: 1382-1390.

87. Harvard Medical School. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; **205** (6): 337-340.
88. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967; **2** (7515): 536-538.
89. Koostra G. The history of organ donation and sharing. In Hakim NS, Papalois VE. *History of organ and cell transplantation*. Imperial College Press: London, 2003, pp 55-63.
90. Rood JJ, Van Freudenberg J, Leeuwen A et al. Eurotransplant, an organization to arrive at the best possible results in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1971; **3**: 933-941.
91. Woodruff MFA, Forman B, Frase KB. The effects of antilymphocyte serum on circulating antibody levels. *J Immunol* 1951; **67**: 57-62.
92. Borel JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976; **31** (4): 631-641.
93. Calne RY, White DJ, Thiru S et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; **2** (8104-5): 1323-1327.

RECOMENDAÇÕES DE NOMENCLATURA NO PROCESSO DE DOAÇÃO E TRANSPLANTE

Valter Duro Garcia • Gabriel Sartori Pacini

INTRODUÇÃO

O processo de doação e transplante é de grande importância para nossa sociedade, por viabilizar o retorno do paciente às atividades pessoais e ao mercado de trabalho e também pelo aumento da sobrevivência daqueles com doenças que comprometem o funcionamento de algum órgão específico. Em vista disso, são fundamentais o conhecimento e a uniformização da nomenclatura utilizada nesse processo.

Para compreender a nomenclatura recomendada, deve-se, primeiramente, entender a definição de transplante, ou seja, a remoção de órgãos ou tecidos do doador, seguida pelo implante no receptor, mostrando que o binômio doação-transplante é indivisível. Além disso, deve-se entender o processo de doação e transplante, que compreende um procedimento médico composto de uma série de passos ordenados de forma precisa, que transforma os órgãos de uma pessoa falecida em órgãos passíveis de serem transplantados. Esse processo inicia-se com a identificação de um potencial doador e é finalizado com o transplante dos órgãos e o armazenamento dos tecidos extraídos¹.

NOMENCLATURA

Com o objetivo de estabelecer uma nomenclatura unificada no processo de doação e transplante, formou-se um grupo de *experts* da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da *The Transplantation Society* (TTS) no ano de 2008. Havia a necessidade dessa unificação, pois os termos eram empregados com significados diferentes em cada país, tornando difíceis a avaliação e a comparação dos resultados e estatísticas. Assim, em março de 2010, foram apresentadas as recomendações da OMS durante um evento em Madri².

Esse grupo recomendou utilizar, para os pacientes em morte encefálica, os seguintes termos:

- **Possível doador:** paciente com lesão encefálica grave, em uso de ventilação mecânica.
- **Potencial doador:** após a abertura do protocolo para o diagnóstico de morte encefálica.
- **Elegível para doação:** quando foi confirmado o diagnóstico de morte encefálica.
- **Doador efetivo:** quando iniciada a cirurgia para remoção de órgãos.
- **Doador com órgãos transplantados:** quando pelo menos um dos órgãos removidos é transplantado.

Com essa nomenclatura, pode-se estabelecer um fluxograma do processo de doação e transplante, que está representado na figura 2.1.

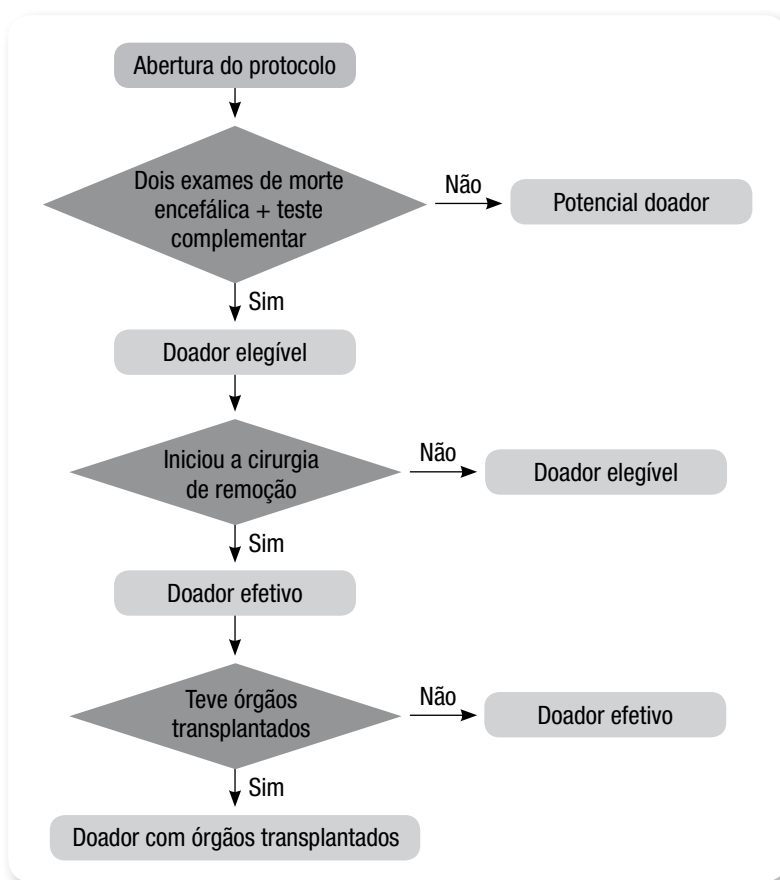


Figura 2.1. Fluxograma do processo de doação-transplante utilizando a nomenclatura recomendada pela OMS.

Além das recomendações de nomenclatura propostas pela OMS, outros termos também devem ser corretamente empregados, evitando-se interpretações equivocadas e garantindo a confiança da população nesse processo. Entre eles podemos citar:

- **Entrevista familiar:** não se deve falar em abordagem familiar, pois abordar apresenta conotação de aproximar-se de alguém para investigação, enquanto entrevista é uma técnica de intervenção que permite estabelecer uma relação profissional e um vínculo intersubjetivo e interpessoal entre duas ou mais pessoas.
- **Doador falecido:** apresenta caráter menos agressivo que doador cadáver, pois o termo “cadáver” tem conotação médico-legal.

Outra recomendação importante em relação à nomenclatura é que, após o diagnóstico de morte encefálica, essa pessoa não deve mais ser denominada de paciente, mas de falecido ou como elegível para doação, se ainda estiver nessa fase.

- **Morte encefálica:** em vez de morte cerebral, pois, para esse diagnóstico, deve haver, além da morte do cérebro (córtex cerebral), a morte do tronco encefálico. A morte apenas do cérebro configura o quadro de estado vegetativo persistente (Figura 2.2).
- **Morte circulatória:** em vez de morte cardíaca ou sem batimentos cardíacos, pois já há casos de doação de coração nessas situações.

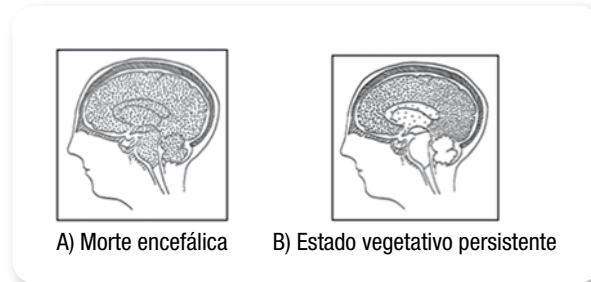


Figura 2.2. Representação da morte encefálica com destruição do cérebro e tronco encefálico (A) e de estado vegetativo persistente, com destruição do córtex cerebral e preservação do tronco encefálico (B).

Os termos “remoção”, “extração” ou “retirada” de órgãos devem ser usados para substituir o termo “captação de órgãos”, quando utilizado no sentido da cirurgia para a remoção dos órgãos, tendo em vista que no dicionário a palavra “captar” significa conseguir, granjear a confiança, a simpatia ou a boa vontade, tanto pelo mérito quanto pela insinuação e impostura. Já o termo “captação” tem como significado ação de captar, tomar, agarrar, passando a impressão de imposição³.

Os termos “procura” ou “obtenção” de doadores devem substituir o termo “captação”, quando utilizado em *lato sensu*, para todo o processo de procura de doadores, pois essa nomenclatura deixa dúvida se está se referindo à remoção/retirada ou a todo o processo de procura, portanto o termo “captação” deve ser evitado, não se esquecendo do sentido impositivo que esse termo denota.

A denominação “doador limítrofe ou com critérios liberalizados” apresenta melhor aceitação do que o termo “doador marginal”, levando em conta que a palavra “marginal”, no Brasil, tem conotação mais social do que técnica. Também pode ser utilizado o termo

“doador com critérios expandidos”, uma tradução literal do termo em inglês, embora não tão adequado quanto liberalizado.

O termo “morte encefálica” deve ser empregado em substituição ao termo “morte cerebral”, amplamente difundido no meio leigo. Entretanto, esse termo não expressa corretamente a morte do indivíduo. Para ocorrer o óbito, deve haver a morte de todo o encéfalo (cérebro e tronco encefálico). O termo “morte cerebral” representa apenas o quadro de morte do cérebro (córtex cerebral), sem a morte do tronco encefálico, que é denominado estado vegetativo persistente. Embora o termo “morte cerebral” seja de uso corrente no meio leigo, deve-se evitar seu emprego.

DOADOR VIVO

O doador vivo é o cidadão juridicamente capaz que, nos termos da lei, possa doar órgão ou tecido sem comprometimento de sua saúde e aptidões vitais⁴. O doador de rim pode ser classificado de várias formas, como apresentado na figura 2.3.

- 1) Quanto à compatibilidade imunológica
 - a) HLA – idêntico
 - b) HLA haploidêntico
 - c) HLA distinto
- 2) Quanto ao grau de parentesco
 - a) Parente (até o quarto grau)
 - b) Não parente cônjuge
 - c) Não parente
- 3) Em relação a outras formas de doação
 - a) Anônimo ou “bom samaritano”
 - b) Intercâmbio de doadores

Figura 2.3. Classificação de doador vivo para rim.

A classificação pela compatibilidade imunológica com o receptor considera os doadores de acordo com o sistema HLA (*human leukocyte antigens*), conforme apresentado na figura 2.4, como:

- **HLA idênticos:** quase sempre irmãos (probabilidade de 25% de serem HLA-idênticos), quando recebem o mesmo haplótipo (conjunto de genes do mesmo cromossoma) do pai e da mãe.
- **HLA haploidênticos:** os filhos recebem um haplótipo do pai e um da mãe, portanto serão sempre haploidênticos em relação aos pais, enquanto os irmãos têm possibilidade de 50% de serem haploidênticos.
- **HLA distintos:** quando não há nenhum entre doador e receptor, como ocorre entre os não parentes e em 25% dos irmãos.

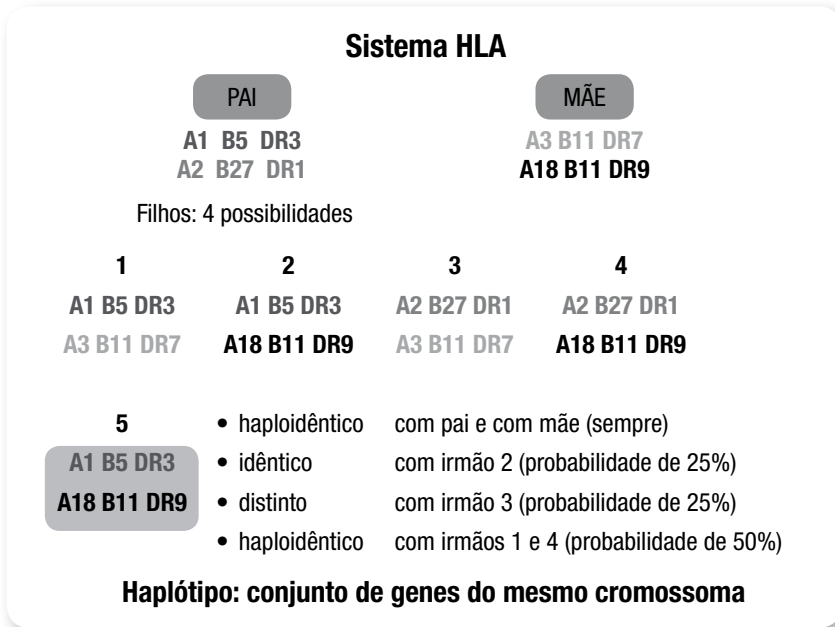


Figura 2.4. Classificação do doador vivo de acordo com o HLA.

Conforme o grau de parentesco com o receptor, os doadores são classificados como:

- **Parentes:** do ponto de vista da legislação brasileira, considera-se como parente o doador com parentesco de até quarto grau (pais, filhos, irmãos, avós, tios e primos-irmãos).
- **Não parente cônjuge:** consideram-se aqueles casados ou com união estável.
- **Não parentes:** considera-se o doador sem parentesco ou com parentesco além do quarto grau, doando para um receptor específico predeterminado.

Ainda, em relação às novas formas de doação utilizadas em muitos países, mas ainda não no Brasil, os doadores podem ser denominados como:

- Anônimo, “bom samaritano” ou desconhecido: doador que doa um rim para o candidato a receptor mais compatível na lista de espera, que não conhecia antes e que não conhecerá após a doação.
- Intercâmbio de doadores ou doação pareada: quando há intercâmbio de doadores e receptores entre pares de doador e receptor, por incompatibilidade sanguínea ou imunológica entre os pares originais, geralmente familiares ou cônjuges.

TEMPOS DE ISQUEMIA

Os tempos de isquemia, que se iniciam na remoção do órgão e vão até o término do implante no receptor, estão apresentados na figura 2.5.

- **Tempo de isquemia quente inicial:** tempo que vai do clampeamento da aorta no caso de doador falecido ou da artéria do órgão a ser removido (artéria renal, por

exemplo), no caso de transplante com doador vivo, até o início de resfriamento do órgão com a infusão da solução de preservação. Geralmente, é igual a zero na remoção de órgãos de doador falecido e de alguns minutos nos casos de doador vivo. Se esse tempo for superior a 40 minutos, pode tornar órgãos resistentes, como o rim, inviáveis.

- **Tempo de isquemia fria:** tempo que vai do início da infusão de preservação até a retirada do órgão da embalagem onde está preservado para o implante ou, em alguns casos de transplante renal, para ser colocado na máquina para perfusão contínua pulsátil. O tempo máximo de isquemia fria aceitável depende do órgão, sendo inferior a 6 horas no caso de pulmão e coração e de até 36 a 48 horas, em algumas circunstâncias, no caso de rim.
- **Tempo de isquemia quente final ou de anastomose:** tempo que vai desde a retirada do órgão da embalagem da preservação e início das anastomoses dos vasos sanguíneos até a liberação dos clampes nesses vasos, com a retomada da circulação.

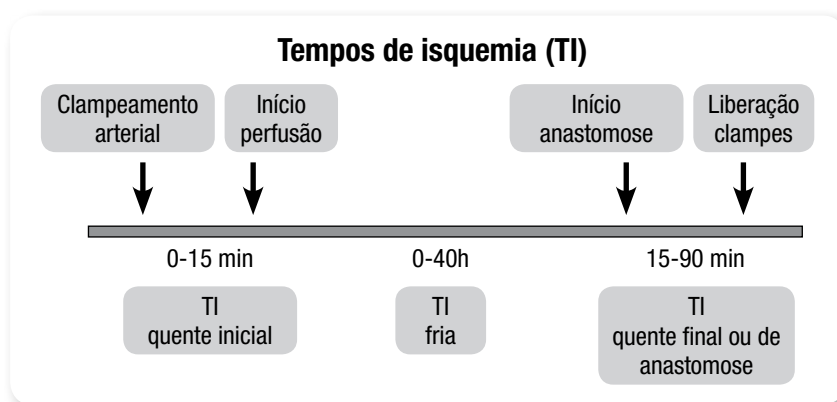


Figura 2.5. Tempos de isquemia no transplante de órgãos.

INSTITUIÇÕES

Na discussão sobre a nomenclatura recomendada a ser utilizada, também é importante incluir as denominações das instituições que gerenciam ou atuam nesse processo.

As **Centrais Estaduais de Transplante (CETx)** foram denominadas no Decreto nº 2.268, de junho de 1997, que regulamenta a Lei nº 9.434, como Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). Entretanto, as funções das centrais estaduais não se restringem apenas a essa logística, mas englobam a responsabilidade pela política de transplante no seu âmbito. Portanto, esse termo é mais amplo e substituirá as CNCDO.

As **Organizações de Procura de Órgãos e Tecidos (OPO)**, no âmbito regional, merecem atenção, pois várias denominações diferentes são utilizadas para elas no Brasil. Para exemplificar, há os SPOT (Serviços de Procura de Órgãos e Tecidos) em São Paulo, as COPTT (Comissões de Procura de Órgãos e Tecidos para Transplante) no Paraná e os GAD (Grupos de Apoio à Doação de Órgãos) na Bahia. Essas outras denominações devem ser abandonadas,

como já é preconizado pela Portaria nº 2.600, de outubro de 2009, para haver unificação do processo no país, e de acordo com o termo utilizado no exterior.

A Coordenação Hospitalar de Transplante (CHTx), responsável pela procura de doadores no âmbito hospitalar, é um termo mais adequado do que Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), assim denominada na Portaria nº 1.752, de 2005. Essa é a nomenclatura original dessa função na Espanha e é utilizada em praticamente em todo o mundo, devendo substituir, em portaria, o termo atualmente utilizado.

O **coordenador hospitalar de transplante** é o profissional que elabora a logística do processo de doação-transplante em seu âmbito e organiza programas educacionais voltados para os profissionais de saúde e para a comunidade, além de auxiliar a direção do hospital nos temas relacionados a doação e transplante^{5,6}.

Uma forma de controlar a qualidade do processo de doação-transplante em nível hospitalar seria a utilização dos dados apresentados na figura 2.6. Parte-se do controle do número de pacientes falecidos na UTI para o número em morte encefálica e, então, para o número de doadores efetivos e de doadores com órgãos transplantados.



Figura 2.6. Controle de qualidade do processo de doação-transplante em nível hospitalar por período de tempo.

REFERÊNCIAS

1. Garcia VD, Abbud Filho M, Keitel E *et al.* Situação atual do processo doação-transplante. In Garcia VD. *Por uma política de transplantes no Brasil*. 1ª ed. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo; 2000; pp 19-35.
2. WHO; Transplantation Society (TTS); Organización Nacional de Transplantes (ONT). Third WHO Global Consultation on Organ Donation and Transplantation: striving to achieve self-sufficiency, March 23-25, 2010, Madrid, Spain. *Transplantation* 2011; **91** (Suppl 11): S27-S28.
3. Houaiss A. *Dicionário Houaiss da língua portuguesa*. Objetiva: Rio de Janeiro, 2001, p 614.

4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; Ministério da Saúde; Conselho Federal de Medicina. Entenda a doação de órgãos: decida-se pela vida [encarte]. *Medicina* 2002; **17** (136): 11-14.
5. Aranzábal J. La figura del coordinador hospitalario. *Rev Esp Transplantes* 1992; **1**: 4-9.
6. Garcia VD, Campos HH, Jota de Paula F *et al.* Proposta de uma política de transplantes para o Brasil. In Garcia VD. *Por uma política de transplantes no Brasil*. 1ª ed. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2000, pp 109-162.

EDUCAÇÃO EM DOAÇÃO E TRANSPLANTE

Clotilde Druck Garcia • Maristela Bohlke • Denise Marques Mota • Japão Dröse Pereira
• Bruna Brasil Dal Pupo • Jade Lazzeron Bertoglio • Matheus Henrique Gomes Zanon

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos tem como objetivo salvar vidas ou melhorar a qualidade de vida, como é o caso do transplante de córnea. Entretanto, não há órgãos disponíveis para todos os potenciais receptores, o que incorre na sua escassez, resultando em significativa mortalidade de pacientes em fila de espera. Várias estratégias têm sido aplicadas para reduzir esse déficit, incluindo o uso de doadores vivos para rim, fígado e pulmão e a utilização de doadores falecidos com critérios expandidos, como idosos, hipertensos, entre outros.

Por outro lado, a efetivação da doação é um processo complexo, em que é necessário que o médico identifique o doador e que a família do doador concorde com a realização do processo. Se o médico, os profissionais de saúde e a família envolvidos nesse processo não tiverem educação sobre o assunto ou, ainda, se a pessoa que faleceu nunca manifestou sua opinião a respeito de ser um doador, a resposta negativa se torna bem provável em uma hora tão difícil. Com isso, muitas pessoas deixam de ganhar uma nova chance de vida. Os profissionais de saúde e a população precisam ser bem informados para entender, por exemplo, o que é morte encefálica, como se dá a distribuição de órgãos, que o comércio é proibido, que todas as religiões apoiam a doação, que o corpo do doador não fica mutilado, entre muitas outras questões que devem ser esclarecidas.

DISCIPLINA DOAÇÃO E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Considerando que o início do processo de doação depende de profissionais de saúde, são oferecidas, aos alunos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) e da

Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), disciplinas eletivas que têm como objetivo fornecer uma introdução ao assunto “transplante de órgãos”, além de informações essenciais sobre todo o processo de doação.

UFCSPA

Em 2006, foi criada a disciplina eletiva Doação e Transplante de Órgãos, sem exigência de pré-requisitos, e oferecida aos acadêmicos dos cursos de Medicina, Biomedicina, Psicologia, Enfermagem e Nutrição. Esse curso, de 30 horas, é oferecido semestralmente, tendo se desenvolvido a partir do curso de Formação de Coordenadores Educacionais de Transplante da Federação das Indústrias do Estado do Rio Grande do Sul (FIERGS).

Nele são tratados todos os aspectos do processo de doação e transplante. Para tanto, contamos com a colaboração dos professores da faculdade, dos coordenadores intra-hospitalares, dos médicos da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), da ONG ViaVida e da Aliança Brasileira pela Doação de Órgãos e Tecidos (Adote), de alunos monitores e da participação de pacientes transplantados. Iniciou-se com uma só disciplina, a qual foi posteriormente desdobrada em duas: uma sobre o processo de doação-transplante e outra sobre introdução aos transplantes.

A disciplina Doação de Órgãos é oferecida em todos os semestres, enquanto a disciplina Introdução aos Transplantes ocorre apenas no segundo semestre do ano letivo. Os programas das disciplinas Doação de Órgãos e Introdução aos Transplantes estão apresentados nos quadros 3.1 e 3.2, respectivamente.

Quadro 3.1. Programa da disciplina Doação de Órgãos

Aula 1. Situação atual e perspectivas dos transplantes
Aula 2. A realidade do receptor, doador e familiar de doador
Aula 3. Debate com pacientes, doadores e familiares
Aula 4. O processo doação-transplante
Aula 5. Como aumentar as doações: faça um projeto!
Aula 6. O diagnóstico de morte encefálica
Aula 7. Indicações de transplante
Aula 8. Alocação de órgãos e tecidos – doador vivo e falecido
Aula 9. Central de transplante do estado
Aula 10. O transplante e a sociedade
Aula 11. Entrevista familiar com coordenador hospitalar
Aula 12. Ética e transplante
Aula 13. Religião e doação
Aula 14. Avaliação: apresentação dos projetos

Fonte: Programa da disciplina Doação de Órgãos da UFCSPA.

Quadro 3.2. Programa da disciplina Introdução aos Transplantes

Aula 1. Situação atual e perspectivas dos transplantes
Aula 2. Conceitos imunológicos dos transplantes
Aula 3. Banco de olhos e transplante de córneas
Aula 4. Banco de pele e transplante de pele
Aula 5. Transplante de medula óssea
Aula 6. Transplante de intestino
Aula 7. Transplante de rim
Aula 8. Transplante de rim e de pâncreas
Aula 9. Transplante de fígado
Aula 10. Transplante de pulmão
Aula 11. Transplante de coração
Aula 12. Ética e transplante

Fonte: Programa da disciplina Introdução aos Transplantes da UFCSPA.

Durante as disciplinas, os alunos são estimulados a participarem voluntariamente de campanhas em prol da doação de órgãos, realizadas em parques, estádios de futebol e outros (Figura 3.1). Regularmente, eles participam de feiras de saúde promovidas pela UFCSPA, realizadas em diversas escolas da cidade de Porto Alegre, ocasião em que têm a oportunidade de ouvir a opinião e esclarecer as dúvidas da população a respeito do assunto, fornecendo material de apoio como adesivos, broches e folhetos (Figura 3.2). Por fim, os alunos apresentam, como trabalho de conclusão, projetos que incentivam o aumento da conscientização sobre a doação e que, esperançosamente, aumentam os números de doações, voltando-se, principalmente, para o esclarecimento da população.

Na disciplina Introdução aos Transplantes, em particular, os alunos têm a opção de acompanhar transplantes no centro cirúrgico, participar do atendimento ambulatorial pré e pós-transplante e visitar os pacientes transplantados na enfermaria (Figura 3.3/Quadro 3.3).

Em resumo, entre março de 2006 e junho de 2015, um total de 21 cursos foi ofertado na UFCSPA, e mais de 600 alunos participaram dos projetos. Considerando a avaliação dos próprios alunos, o programa se mostrou excelente e de grande valor para seu futuro social e profissional. Em geral, ao final do ciclo de aulas, uma forte atitude positiva em relação à doação de órgãos pôde ser notada entre os acadêmicos, resultando, por exemplo, na criação da Liga de Transplante de Órgãos do Hospital Dom Vicente Scherer (HDVS), na implementação de um dia para espalhar o conceito do processo de doação-transplante e no desenvolvimento deste livro, escrito por alunos e professores. Os alunos também participaram de congressos e publicaram artigos científicos.

Quadro 3.3. Programa prático das disciplinas

Durante todo o semestre o aluno será um voluntário
Campanhas de doação
Esclarecimento à população: <ul style="list-style-type: none">• parques• faculdade• escolas• feiras de saúde
Participação nos transplantes (opcional para alunos de Introdução aos Transplantes): <ul style="list-style-type: none">• ambulatórios• bloco cirúrgico• enfermaria

Fonte: Programas das disciplinas Doação de Órgãos e Introdução aos Transplantes da UFCSPA.



Fonte: Arquivo pessoal da acadêmica Jade Lazzeron Bertoglio (UFCSPA).

Figura 3.1. Campanha de doação de órgãos desenvolvida por acadêmicos na disciplina Introdução aos Transplantes.



Fonte: Arquivo pessoal da acadêmica Jade Lazzeron Bertoglio (UFCSPA).

Figura 3.2. Feira de saúde: banca de doação e transplante de órgãos e tecidos.



Fonte: Arquivo pessoal da acadêmica Jade Lazzeron Bertoglio (UFCSPA).

Figura 3.3. Bloco cirúrgico: acadêmicos prestes a prestigiar um transplante renal intervivos.

UCPEL

Ademais, inspirada na disciplina específica da UFCSPA, a UCPel criou, em 2012, a disciplina Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos. O plano de ensino é semelhante àquela da UFCSPA. A cadeira – optativa – é ofertada a estudantes de Medicina do terceiro ano da graduação. As 30 vagas oferecidas são sempre preenchidas na íntegra. Da mesma forma, no segundo semestre de 2014, a mesma disciplina foi implantada na UFPel, também seguindo os moldes da UFCSPA. Professores da universidade e convidados ministram as aulas e, como avaliação final, os alunos desenvolvem projetos para aumentar a doação de órgãos. Dessa implantação inicial, já surgiram ideias como “Setembro Verde” e correntes em vídeo convidando outras pessoas a se tornarem doadoras. Ambas as universidades acreditam que oferecer a disciplina para alunos de graduação expande o conhecimento desses futuros médicos sobre temas relacionados à doação e transplante de órgãos, o que pode vir a contribuir no futuro para o aumento das taxas de identificação e notificação de casos de morte encefálica e efetivação de transplantes de órgãos e tecidos.

UFPEL

Seguindo o exemplo das duas instituições acima, em 2014 a Faculdade de Medicina da UFPel resolveu inserir na sua grade curricular a disciplina Doação de Órgãos e Transplantes. Inicialmente optativa, a disciplina ocorre no segundo semestre do ano letivo, com um total de 25 vagas, oferecidas a alunos de Medicina, Enfermagem e Psicologia. Professores da universidade e convidados de outras instituições ministram as aulas. O programa é desenvolvido em aulas semanais de 2 horas de duração, durante 17 semanas, e seu conteúdo é similar ao desenvolvido na UFCSPA. Os objetivos gerais da disciplina são: qualificar o aluno para a atenção ao diagnóstico de morte encefálica e ao desencadeamento do processo de doação-transplante; colocar o aluno em situações de realidade diária sobre a necessidade de um órgão, as dificuldades dos médicos e famílias relacionadas com esse tópico e a dificuldade geral de lidar com a morte;

complementar a formação ética e moral que norteia a atividade profissional do médico e suas peculiaridades nesse processo; desenvolver o conhecimento adequado em todas as etapas do processo de doação-transplante. Na avaliação final, os alunos apresentaram projetos para aumentar a captação e a doação de órgãos. Ideias como “Setembro Verde” e correntes em vídeo convidando outras pessoas a se tornarem doadoras serão implantadas na segunda edição da disciplina. A primeira experiência foi muito gratificante para professores e alunos. Os alunos desconheciam totalmente o assunto, mas se mostraram muito interessados no tema.

CONCLUSÃO

Sabe-se que a educação pública sobre doação de órgãos, por meio do esclarecimento das dúvidas mais frequentes, pode contribuir para reduzir a escassez de órgãos. O transplante de órgãos é a única área do atendimento médico que não pode existir sem a participação da sociedade. Portanto, a sociedade civil precisa ser conscientizada a respeito do dever de contribuir para salvar vidas. É fundamental o desenvolvimento de responsabilidade cívica, com a promoção de atividades que proporcionem o bem comum, como a doação de órgãos e transplante.

Doar órgãos é compartilhar. É salvando a vida de outros que os outros salvam a vida dos nossos. Aprenda, ensine e diga com convicção: EU SALVO VIDAS, SOU UM DOADOR!

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia CD, Barboza AP, Goldani JC *et al.* Educational program of organ donation and transplantation at medical school. *Transplant Proc* 2008; **40** (4): 1068-1069.
2. Cantarovich M, Birk P, Ekbeg H *et al.* First global forum on education on organ donation and transplantation for schools. *Pediatr Transplant* 2013; **17** (1): 12-18.
3. Essman CC, Lebovitz DJ. Donation education for medical students: enhancing the link between physicians and procurement professionals. *Prog Transplant* 2005; **15** (2): 124-128.
4. Bardell T, Hunter DJ, Kent WD, Jain MK. Do medical students have the knowledge needed to maximize organ donation rates? *Can J Surg* 2003; **46** (6): 453-457.
5. Williams MA, Lipsett PA, Rushton CH *et al.*; Council on Scientific Affairs, American Medical Association. The physician's role in discussing organ donation with families. *Crit Care Med* 2003; **31** (5): 1568-1573.
6. Pereira JD, Pereira CM, Soares FM *et al.* Organ transplants and education: experience of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre with subjects. *Transplant Proc* 2014; **46** (6): 1666-1668.
7. Mazzia AF, Hoppen CM, Isquierdo LD *et al.* What is organ donation and transplantation? Educating through the doubt. *Transplant Proc* 2015; **47** (4): 879-881.

Clotilde Druck Garcia • Valter Duro Garcia • José Jesus Peixoto Camargo
• Camilla Machado do Valle Pereira • Larissa Vargas Cruz • Marina Cornelli Giroto

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos é uma terapêutica aceita e bem-sucedida para a insuficiência de órgãos em seu estágio final, sendo muitas vezes a única opção de intervenção disponível. Os bons resultados da técnica permitiram que um número maior de pacientes fosse contemplado; como consequência, o transplante tornou-se vítima de seu próprio sucesso. Há grande diferença entre o número de potenciais receptores e o número de órgãos efetivamente doados, o que faz as listas de espera por um órgão crescerem dia após dia¹.

A principal causa da perda de órgãos viáveis para o transplante é a recusa familiar para a doação, que está relacionada principalmente à falta de informação da população sobre o processo^{2,3}. A população recebe, em sua maioria, informações sobre o assunto por meio da televisão e outros meios de comunicação. No entanto, essas fontes nem sempre exercem influência positiva, pois muitas notícias sensacionalistas e com informações equivocadas são veiculadas, permitindo que mitos sejam criados e repercutidos na sociedade^{4,5}.

Estudos demonstraram que, quando uma informação positiva sobre transplantes é fornecida por profissionais da área da saúde, ocorre aumento nas atitudes positivas da população sobre o assunto. Esses profissionais desempenham importante papel pró-doação, pois atuam em contato próximo com as pessoas e causam impacto maior e melhor do que outros meios de comunicação⁵. Apesar da comprovada importância e influência dos profissionais da saúde, grande parte deles não está bem informada e apta a fornecer informações corretas sobre transplante de órgãos. Muitos médicos desconhecem a legislação vigente sobre transplantes e não notificam a ocorrência de morte encefálica às Organizações de Procura de Órgãos (OPO)⁶. Essa deficiência pode, em parte, ser justificada pela falta de abordagem

do tema durante a graduação dos alunos de cursos na área da saúde. Em um estudo feito na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), 92% dos estudantes entrevistados declararam que o tema transplante de órgãos deve fazer parte da graduação médica, entretanto 35% dos estudantes do internato (dois últimos anos do curso de Medicina) afirmaram ter informação insuficiente sobre o tema⁷.

LIGA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

A Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre é uma das poucas instituições de ensino superior no Brasil que oferecem aulas sobre doação e transplante em seu currículo, na forma de duas disciplinas eletivas – Doação de Órgãos e Introdução aos Transplantes – que ocorrem semestralmente e são destinadas a acadêmicos de Enfermagem, Medicina, Biomedicina e Psicologia⁸. Conscientes da importância da promoção de educação sobre doação e transplantes para as demais universidades do Rio Grande do Sul, acadêmicos dessa universidade fundaram, em 2013, a Liga de Transplante de Órgãos (LTO) do Hospital Dom Vicente Scherer, sob orientação dos professores Dra. Clotilde Druck Garcia, Dr. Valter Duro Garcia e Dr. José Jesus Peixoto Camargo (Figura 4.1). O objetivo principal é a promoção de palestras educativas, de pesquisas científicas e de mobilizações sociais.



Figura 4.1. Logo da Liga de Transplante de Órgãos do Hospital Dom Vicente Scherer.

ATIVIDADES DESEMPENHADAS PELA LTO

Desde sua criação, a LTO realiza diversas atividades de conscientização, promovendo a integração entre acadêmicos e a comunidade porto-alegrense e permitindo que futuros profissionais aprendam a transmitir os conhecimentos de forma clara e efetiva. Nesses três anos desde sua criação, a LTO promoveu atividades como a semana de doação de órgãos, cursos de extensão e pesquisa científica.

Semana da Doação de Órgãos

No dia 27 de setembro, comemora-se o Dia Internacional da Doação de Órgãos e, desde 2013, a LTO promove atividades socioeducativas que visam ao debate acadêmico sobre doação e transplante na Semana de Doação de Órgãos. Nos anos de 2013 e 2014 foram exibidos filmes com a temática de transplante de órgãos, seguidos por debates entre os participantes (Figura 4.2).

Também são realizadas campanhas de conscientização da população sobre a importância da doação de órgãos em parques de Porto Alegre. No fim dessa semana, ocorre o “Jogo pela Vida”, evento que reúne pacientes transplantados, acadêmicos e médicos das equipes transplantadoras em um jogo para celebrar o sucesso dos transplantes e a importância da doação de órgãos (Figura 4.3).

Estima-se que as atividades tenham totalizado aproximadamente 1.774 participantes nos dois anos de evento, englobando acadêmicos, profissionais da saúde, pacientes do hospital, transplantados e familiares.



Figura 4.2. Discussão do filme “O coração de Jenin” na segunda Semana da Doação de Órgãos, 2014.



Figura 4.3. Evento “Jogo pela Vida” encerrando a segunda Semana de Doação de Órgãos, 2014.

Cursos de extensão

A LTO realizou três cursos ao longo dos seus anos de atividade, com a presença de estudantes de Medicina, Enfermagem, Biomedicina, Psicologia e Fisioterapia da UFCSPA, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e da Universidade Luterana do Brasil (Ulbra), bem como profissionais da área da saúde, atingindo seu objetivo de levar informações sobre o tema para alunos de universidades que não contemplam doação e transplante de órgãos em seus currículos (Figura 4.4).



Figura 4.4. Palestra do Dr. Valter Garcia no curso “O futuro dos transplantes”, 2015.

O primeiro curso, em 2013, abordou as principais indicações de transplante, a técnica cirúrgica e o acompanhamento multidisciplinar no pós-transplante de rim, fígado, pulmão e coração. No final de cada palestra, um paciente transplantado era convidado a passar um pouco de sua experiência ao público presente. Em 2014, foi realizado “Tudo que você deve saber sobre transplantes de órgãos”, abordando conteúdos básicos sobre o processo de doação e transplante. Já em 2015, foi realizado “O futuro dos transplantes”, contemplando temas como xenotransplante, biologia molecular, transplante de face e novas máquinas de perfusão de órgãos.

Pesquisa científica

A produção de pesquisa científica é uma ferramenta para a promoção de informações coerentes para a sociedade, estudantes e profissionais da saúde, promovendo o debate e, ainda, renovando o conhecimento adquirido. Os dados coletados em nossas produções serão publicados e divulgados para solidificar a importância da criação de ligas acadêmicas no processo de formação e estimular que outras ligas e associações estudantis sejam criadas com esse objetivo.

CONCLUSÃO

O transplante é uma terapia altamente especializada, entretanto, para que se aumente o número de doações, é necessária uma abordagem mais social, voltada para a educação e a conscientização da população. A criação de ligas acadêmicas que divulguem esses temas, nas suas universidades e na comunidade, é de extrema importância para a formação de profissionais aptos a esclarecerem as dúvidas da população, disseminando informações verdadeiras e relevantes sobre o assunto e contribuindo para o bom funcionamento do processo de doação-transplante^{9,10}.

REFERÊNCIAS

1. Marinho A, Cardoso SS, Almeida VV. Disparidades nas filas para transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cad Saude Publica* 2010; **26** (4): 786-796.
2. Saviozzi A, Bozzi G, De Simone P, Filipponi F. Refusal to donate after brain death. *Transplant Proc* 2011; **43** (1): 280-281.

3. Thybo KH, Eskesen V. The most important reason for lack of organ donation is family refusal. *Dan Med J* 2013; **60** (2): A4585.
4. Ríos A, Febrero B, López-Navas A et al. From where do our children receive information about organ donation and transplantation? *Transplant Proc* 2010; **42** (8): 3113-3115.
5. Conesa C, Ríos Zambudio A, Ramírez P et al. Influence of different sources of information on attitude toward organ donation: a factor analysis. *Transplant Proc* 2004; **36** (5): 1245-1248.
6. Lima CX, Lima MV, Cerqueira RG et al. Organ donation: cross-sectional survey of knowledge and personal views of Brazilian medical students and physicians. *Transplant Proc* 2010; **42** (5): 1466-1471.
7. Galvão FHF, Caires RA, Azevedo-Neto RS et al. Conhecimento e opinião de estudantes de medicina sobre doação e transplante de órgãos. *Rev Assoc Med Bras* 2007; **53** (5): 401-406.
8. Pereira JD, Pereira CM, Soares FM et al. Organ transplants and education: experience of the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre with subjects. *Transplant Proc* 2014; **46** (6): 1666-1668.
9. Alarcón R, Blanca MJ, Frutos MA. Assessment of an educational program for adolescents about organ donation and transplantation. *Transplant Proc* 2008; **40** (9): 2877-2878.
10. D'Alessandro AM, Peltier JW, Dahl AJ. The impact of social, cognitive and attitudinal dimensions on college students' support for organ donation. *Am J Transplant* 2012; **12** (1): 152-161.

SITUAÇÃO ATUAL DOS
TRANSPLANTES NO BRASIL

Valter Duro Garcia • Aline Werenicz • Giovana Onzi
• Paula Bracco Andreghetto • Ronan Pereira

HISTÓRICO

O transplante, embora exista na imaginação da humanidade, por meio do conhecimento de lendas, mitologias e milagres há vários séculos, é um procedimento relativamente novo. Apenas no início de século XX, graças à genialidade de Alex Carrel, desenvolveu-se em 1897, em Lion, um método de sutura vascular¹, o mesmo utilizado atualmente. Iniciou-se, assim, a fase experimental dos transplantes, tendo sido realizados autotransplantes, alotransplantes e xenotransplantes por vários investigadores em diferentes países². Entretanto, esses experimentos, com exceção do autotransplante, não funcionaram e foram abandonados a partir dos anos 1920. Por seus trabalhos em sutura vascular e transplantes, Alex Carrel recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1912².

No final dos anos 1930 e nos anos 1940, durante a Segunda Guerra Mundial, foram desenvolvidos estudos de imunidade, principalmente em transplante de pele para queimados, que formaram a base científica para a retomada dos transplantes de órgãos³. O personagem mais destacado dessa fase foi Sir Peter Medawar⁴, que nasceu no Brasil e recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1960⁵.

No final dos anos 1940 e no início dos anos 1950, em Boston⁶ e em Paris⁷, foram retomados os transplantes renais, agora na fase clínica, inicialmente com doadores falecidos, em morte circulatória^{6,7}, e depois com doador vivo⁸, utilizando irradiação corporal total para evitar rejeição, com resultados decepcionantes.

O primeiro transplante renal com sucesso foi realizado em Boston, em dezembro de 1954, entre gêmeos idênticos, sem nenhuma forma de imunossupressão⁹. O receptor viveu por oito anos, tendo falecido em decorrência de cardiopatia isquêmica, e o doador faleceu por causa de acidente vascular cerebral (AVC), em dezembro de 2011, 57 anos após a doação.

Entretanto, os transplantes renais ingressaram na prática médica apenas a partir de 1960, com a descoberta e o emprego de medicações imunossupressoras

(azatioprina e corticosteroide), que se mostraram relativamente eficazes para a prevenção e o tratamento de rejeição, em estudos experimentais em cães¹⁰.

Os transplantes dos demais órgãos, iniciados a partir de 1963, foram praticamente abandonados no início dos anos 1970 por causa dos maus resultados, tendo sido retomados com sucesso nos anos 1980, com o emprego de nova medicação imunossupressora (ciclosporina)².

HISTÓRICO NO BRASIL

O primeiro transplante renal no Brasil foi realizado em abril de 1964 no Hospital dos Servidores do Estado, no Rio de Janeiro^{11,12}, enquanto no Hospital das Clínicas de São Paulo, em janeiro de 1965, foi desenvolvido o primeiro programa de transplante renal do país, obtendo-se sucesso com o transplante¹³.

Com início em 1968, foram realizados, no Hospital das Clínicas de São Paulo, três transplantes de coração¹⁴, cinco de fígado¹⁵ e dois de intestino¹⁶, e no mesmo ano, no Hospital São Silvestre, no Rio de Janeiro, realizou-se um transplante isolado de pâncreas, sem imunossupressão¹⁷, conforme apresentado na tabela 5.1. Como aconteceu em todo o mundo, esses programas foram suspensos no Brasil no início dos anos 1970 e só foram reiniciados nos anos 1980. Na tabela 5.2 são mostrados os programas de transplante nessa segunda fase⁹.

Tabela 5.1. Transplantes de órgãos realizados na década de 1960 no Brasil (primeira fase)

Órgão	Ano	Cidade	Hospital
Rim (DV)	1964	Rio de Janeiro	Hospital das Clínicas
Rim (DC)	1967	Ribeirão Preto	Hospital das Clínicas
Coração	1968	São Paulo	Hospital das Clínicas
Pâncreas	1968	Rio de Janeiro	Hospital São Silvestre
Fígado	1968	São Paulo	Hospital das Clínicas
Intestino	1968	São Paulo	Hospital das Clínicas

Tabela 5.2. Programas de transplantes de órgãos no Brasil iniciados na década de 1980 (segunda fase)

Órgão	Ano	Cidade	Hospital
Coração	1984	Porto Alegre	Instituto de Cardiologia
Fígado	1985	São Paulo	Hospital das Clínicas
Rim – pâncreas	1987	Porto Alegre	Santa Casa
Pulmão	1989	Porto Alegre	Santa Casa
Intestino	2000	São Paulo	Santa Casa

FASES DO TRANSPLANTE NO BRASIL

Os transplantes no Brasil foram divididos por nós, de forma arbitrária, em três fases, de acordo com: o conhecimento médico e a estrutura dos hospitais; a organização do sistema, tanto de procura quanto de alocação e de controle; e o financiamento do sistema, conforme apresentado na figura 5.1^{11,18}.

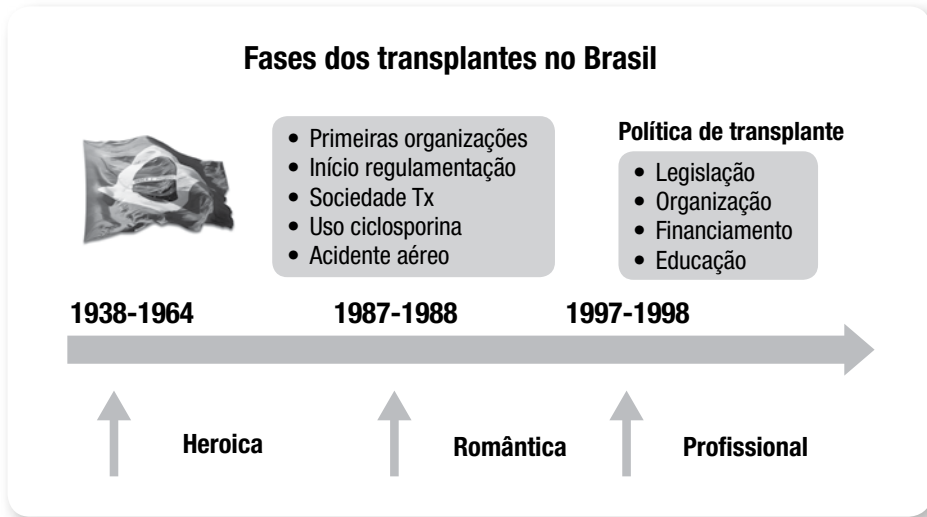


Figura 5.1. Fase dos transplantes no Brasil, em relação ao sistema organizacional.

1) Primeira fase ou fase heroica dos transplantes

O período compreendido entre o primeiro transplante, em 1964 a meados de 1987, é considerado como a primeira fase ou fase heroica dos transplantes, em que havia pouco conhecimento e pequena estrutura nos hospitais, e não havia nenhum controle, fiscalização ou financiamento, pelo governo ou pelo Ministério da Saúde no credenciamento de equipes, bem como da procura e da alocação dos órgãos e tecidos, a cargo das próprias instituições de transplante. Com relação ao financiamento, o programa dependia basicamente da equipe médica, com o apoio da direção de alguns hospitais. Essa fase está representada na figura 5.2.

Em 1979, a Sociedade Brasileira de Nefrologia propôs ao Ministério da Previdência Social a criação de uma organização nacional similar às europeias (France Transplant e Eurotransplant), para estabelecer uma política de credenciamento, fiscalização e remuneração do tratamento dialítico e do transplante renal, mas essa proposição não prosperou.

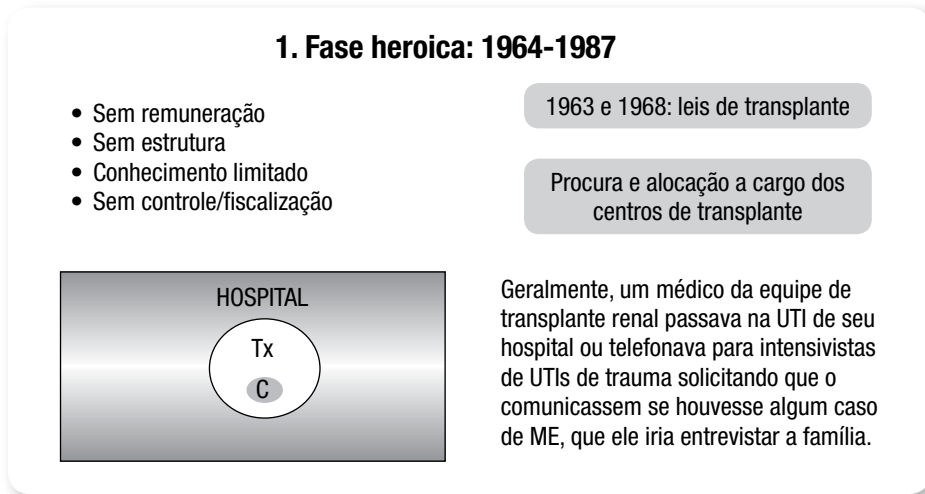


Figura 5.2. Fase heroica dos transplantes.

2) Segunda fase ou fase romântica dos transplantes

A partir do final de 1987 até 1997, há a segunda fase, denominada de fase romântica dos transplantes, em que há melhor conhecimento da base imunológica dos transplantes e os hospitais tornam-se mais equipados. Alguns eventos caracterizam essa fase, que pode ser vista na figura 5.3:

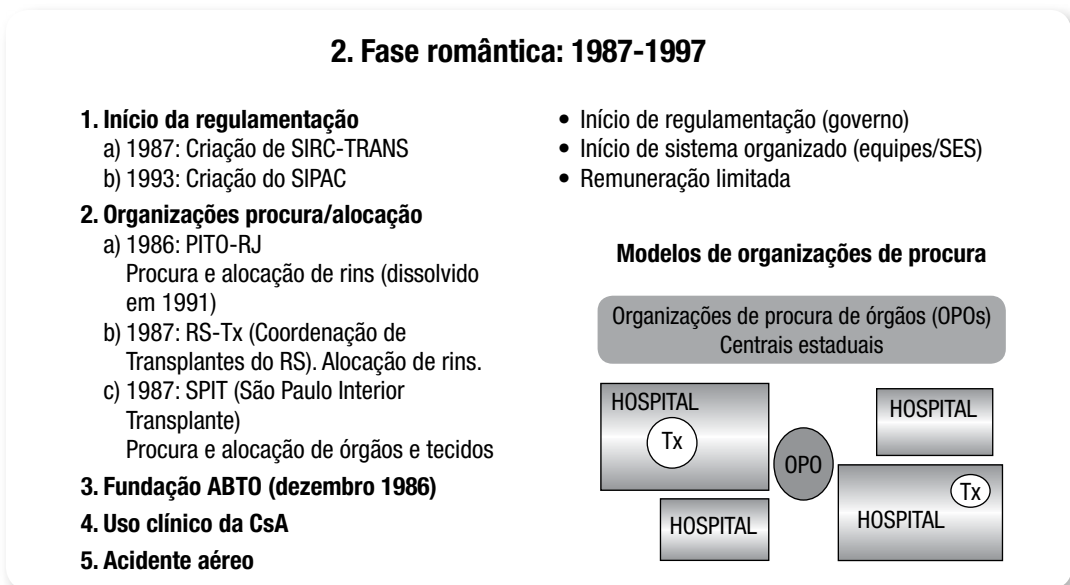


Figura 5.3. Fase romântica dos transplantes.

- A fundação da ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos) em dezembro de 1986, motivada pela retomada dos transplantes de outros órgãos e com a finalidade de aglutinar essas diferentes especialidades em uma sociedade.
- A publicação de portarias ministeriais com objetivo de normatizar, fiscalizar e financiar os transplantes:
 - Criação do SIRC-Trans (Sistema Integrado para o Tratamento do Renal Crônico e do Transplante Renal) em 1987, pela Portaria Interministerial nº 12, que estabeleceu as normas de credenciamento e funcionamento dos centros de diálise e de transplante e valores para pagamento dos transplantes renais por meio de Câmara Técnica¹⁹, a qual se dissolveu em 1992, mas cumpriu seu papel inicial na regulamentação do sistema;
 - Criação do Sistema Integrado de Procedimentos de Alta Complexidade (SIPAC), em junho de 1993, com câmaras técnicas para cada órgão (rim, fígado, coração e pulmão) e para a medula óssea, o qual regulamentava os critérios para o credenciamento de serviços e fixava valores da remuneração para esses transplantes²⁰.
- A implantação de organizações de procura de órgãos e/ou de alocação, no Rio de Janeiro¹², no interior de São Paulo²¹ e no Rio Grande do Sul²², conforme apresentado na figura 5.4:
 - O PITO (Programa de Imunogenética e Transplante de Órgãos) foi estabelecido em 1986, num hospital público federal do Rio de Janeiro (Hospital Federal dos Servidores do Estado), e tinha como finalidades a procura e a alocação de rins no Rio de Janeiro, resultando em grande aumento no número de transplantes renais com doador falecido. Entretanto, por problemas políticos, foi extinto em 1990¹²;

Organizações: Em alguns estados, organismos estatais e/ou fundações assumem a procura de doadores e/ou alocação de órgãos

- **1986:**
PITO (Programa de Imunogenética e Transplante de Órgãos) Rio de Janeiro (1987-1990)
Procura e alocação de rins
- **Abril 1987**
SPIT (São Paulo Interior Transplante)
Alocação de rins
- **Setembro 1987**
RS-Tx (Coordenação de Transplantes do RS)
Procura e alocação de órgãos e tecidos

Figura 5.4. Organizações de procura de órgãos e/ou de alocação de rins nos anos 1980 no Brasil.

- O SPIT (São Paulo Interior Transplante) foi fundado em abril de 1987 pelos nefrologistas das unidades de diálise e transplante renal do interior de São Paulo, cuja sede era o serviço de imunologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Era uma fundação sem fins lucrativos e foi a primeira organização do país a alocar rins pelo sistema HLA²¹;
- O RS-Transplante foi criado em 1987, pela Superintendência do Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (Inamps), no Rio Grande do Sul (RS), e pela Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS), com o apoio do Serviço de Imunologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, e tinha a finalidade de procura e alocação de órgãos e tecidos (rim, coração e córneas)²². Tornou-se, a partir de 1996, a Central de Transplantes do RS.
- O uso clínico da ciclosporina no Brasil, fornecida pelo governo, é um dos eventos importantes na transição dessa fase.
- O final dessa fase foi marcado por uma tragédia, durante uma viagem para a remoção de órgãos em Chapecó, Santa Catarina, com a morte de cinco jovens cirurgiões e de dois pilotos em consequência de uma tempestade e da queda do avião Xingu, do governo do estado do Rio Grande do Sul, em 2 de outubro de 1997.

Nessa fase, como visto na figura 5.5, houve crescimento no número de doadores falecidos até 1993, quando atingiu a taxa de 3 pmp (por milhão de população), e a partir de então a taxa de doadores estagnou. O número de transplantes de rim com doador falecido e de coração apresentou a mesma evolução, não crescendo desde 1993, enquanto o número de transplantes hepáticos, em fase de início de programa em alguns estados, continuou crescendo, por causa do melhor aproveitamento dos doadores^{11,23-25}.

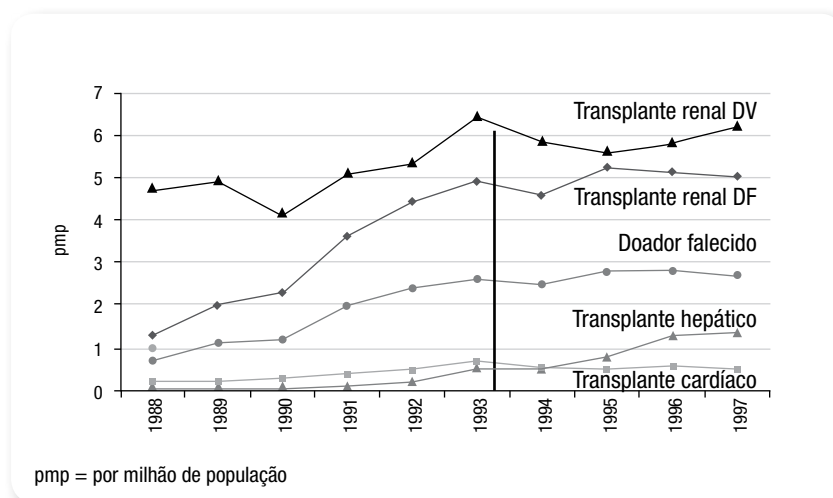


Figura 5.5. Taxa de doadores e de transplantes de órgãos no Brasil entre 1988 e 1998.

Nessa fase, principalmente a partir de 1995, em vários debates e reuniões, analisou-se a situação dos transplantes no país, e a conclusão é de que havia alguns aspectos positivos (Figura 5.6) e muitos aspectos negativos (Figura 5.7) e de que se devia buscar uma política de transplantes baseada nas medidas sugeridas na figura 5.8²³⁻²⁷, muitas delas baseadas no “modelo espanhol” surgido nos início dos anos 1990.

Aspectos positivos

- Legislação de transplantes adequada.
- Diagnóstico de morte encefálica seguindo critérios do CFM.
- Algumas centrais estaduais e fundações atuando na procura de doadores e/ou na distribuição de órgãos.
- Remuneração pelo SUS, para os transplantes e para a remoção de rins.
- Fornecimento gratuito de medicação imunossupressora para todos os pacientes e por toda a vida.
- Organizações científicas (ABTO, SBN) atuando para melhorar o sistema.
- Centros de transplante atuando na procura de doadores.
- Mídia procurando notícias favoráveis ao transplante.
- Maioria da população, em pesquisas de opinião, declarando-se favorável à doação.

Figura 5.6. Aspectos positivos dos transplantes no Brasil em 1995.

Aspectos negativos

- Ausência de uma política de transplantes no país.
- Ausência de um fundo específico para transplante.
- Grandes desigualdades nas atividades de transplante entre as regiões.
- Ausência de uma organização nacional de transplante.
- Ausência de controle da alocação dos órgãos e dos resultados dos transplantes pelo MS.
- Ausência de organizações regionais e de programas de transplante em alguns estados.
- Pequena comunicação entre as organizações regionais existentes.
- Não ressarcimento aos hospitais das despesas com a procura de doadores.
- Pagamento irrisório do seguimento pós-transplante.
- Não reconhecimento do transplante de rim e pâncreas pelo MS.
- Não fornecimento de novas medicações imunossupressoras pelo MS.
- Desconhecimento da população e de parte dos profissionais de saúde do significado de morte encefálica.
- Veiculação pela imprensa de notícias falsas sobre tráfico de órgãos.
- Ausência de organizações não governamentais na área de doação.

Figura 5.7. Aspectos negativos dos transplantes no Brasil em 1995.

- **Organização:**
 - emprego de modelo semelhante ao espanhol
 - criação da Organização Nacional (SNT)
 - criação de organizações estaduais (CNCDO)
 - emprego de coordenadores hospitalares de transplante
- **Financiamento:**
 - fundo específico para financiamento dos transplantes
 - pagamento da procura de doadores: módulos
 - pagamento do acompanhamento pós-transplante
- **Legislação**
 - listas de esperas estaduais – controladas pelo governo
 - consentimento informado para a doação
 - proibição de qualquer forma de comércio
 - autorização judicial para transplante com DVNP
 - penalidades para infrações
- **Educação**
 - Cursos de formação de CHTx
 - criação de ONGs na área de doação e transplante
 - disciplina de doação e transplante nas áreas de saúde

Figura 5.8. Medidas sugeridas para se obter uma política de transplantes no Brasil.

3) Terceira fase ou fase profissional dos transplantes

Essa fase inicia-se em 1997, com a entrada em vigor da lei dos transplantes²⁸ e do decreto que a regulamenta²⁹, mudando a forma de consentimento, mas principalmente criando o Sistema Nacional de Transplante (SNT), cujo órgão central tem sede em Brasília, e as centrais estaduais de transplante, denominadas de Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). Nessa fase, apresentada na figura 5.9, todo o controle do transplante no país passa a ser de responsabilidade do governo federal e são tomadas medidas nas quatro áreas consideradas como os pilares de uma política de transplante^{23,25-27}:

Financiamento: Em agosto de 1998, foi estabelecido um fundo federal (FAEC – Fundo de Ações Estratégicas e Compensação) com recursos para o financiamento dos transplantes e da medicação imunossupressora, fora do teto financeiro dos estados. Com os valores desse fundo, todas as atividades relacionadas à doação e ao transplante, inclusive o acompanhamento pós-transplante, passaram a ser ressarcidas.

Legislação: Utilização do consentimento presumido e da decisão obrigatória, proibição do comércio, restrição ao doador vivo não parente (autorização judicial), comunicação prévia ao Ministério Público de todos os transplantes de órgãos com doador vivo, critérios para credenciamento de centros e equipes com renovação a cada dois anos e critérios nacionais de alocação, com listas de espera estaduais, com distribuição pelas centrais estaduais. Foram também estabelecidas as penas no caso de não cumprimento da lei.



Figura 5.9. Fase moderna ou profissional dos transplantes no Brasil.

Organização: Modelo baseado no “modelo espanhol”, mas de forma incompleta, pois foram criadas apenas as organizações nacional e estaduais, sendo deixadas de lado as organizações hospitalares (coordenações hospitalares de transplante).

Educação: Foram iniciados os cursos de formação de coordenadores hospitalares de transplante. Foram realizados, entre 1999 e 2004, 25 cursos de 40 horas em 18 estados e no Distrito Federal, pelo Ministério de Saúde em parceria, inicialmente, com a Universidade de Brasília (UnB) e, após, com a Fundação Nacional de Saúde (Funasa)³⁰.

Como a legislação atribuiu a autoridade para determinação de morte ao Conselho Federal de Medicina (CFM), este, em 1997, publicou uma resolução para o diagnóstico de morte encefálica³¹. Os testes clínicos devem ser realizados por dois médicos não envolvidos com as equipes de remoção ou transplante, sendo necessários dois testes, com intervalo mínimo de 6 horas entre eles, de acordo com a idade, e um teste de imagem. Entretanto, o decreto-lei exige que um dos médicos tenha o título de especialista em neurologia ou em neurocirurgia²⁹. Há uma nova resolução do CFM para o diagnóstico de morte encefálica, já aprovada no plenário, aguardando apenas a modificação do decreto-lei, prevista para ser publicada no primeiro semestre de 2013.

Em 2000, por meio de portarias específicas, foram criadas:

- A Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO), com a finalidade de gerenciar lista única nacional, articular a distribuição de órgãos entre os estados, contemplar as urgências e viabilizar o transporte, por meio de convênio com companhias aéreas comerciais³².

- A coordenação hospitalar de transplante, denominada de Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT). Pela portaria, todos os hospitais com potencial de doação deviam formar essa comissão, que tem o objetivo primário de viabilizar a doação no estabelecimento. Entretanto, não foi determinada a forma de pagamento e de onde viria esse financiamento, e em grande número de hospitais a constituição dessa comissão foi formalizada em documentos, sem que houvesse atuação³³. Em dezembro de 1998, a Santa Casa de Porto Alegre constituiu a primeira coordenação hospitalar de transplante do país, baseada no modelo espanhol.

A partir de então, com o estabelecimento dessa política de transplante no país, houve crescimento no número de doações e de transplantes em mais do que 100% entre 1998 e 2004 (Figura 5.10).

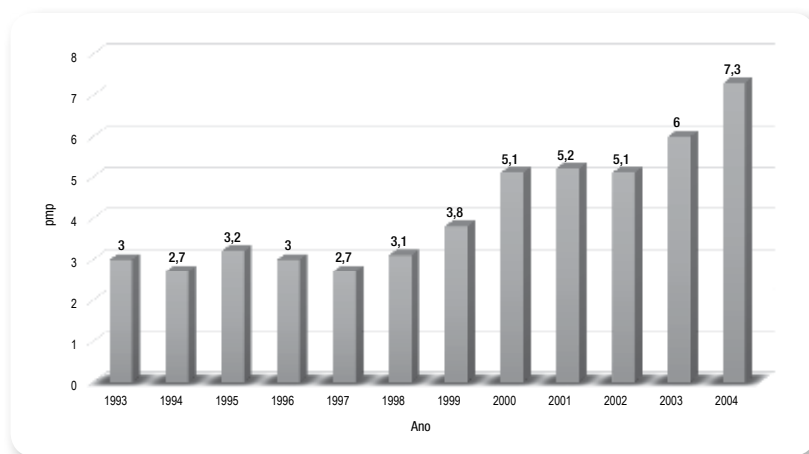


Figura 5.10. Taxa de doadores efetivos (pmp) no Brasil entre 1998 e 2004.
pmp = por milhão de população.

Entretanto, desde 2005, com mudanças na coordenação do SNT, com a modificação na estrutura dos cursos de formação de coordenadores hospitalares e com menor apoio às centrais estaduais de transplante, houve queda na taxa de doadores (Figura 5.11) e consequente diminuição no número de transplantes no país, até junho de 2007.

No segundo semestre de 2007, com um novo coordenador nacional do SNT, com medidas educacionais adotadas pela ABTO (cursos de formação de coordenadores hospitalares e de coordenadores educacionais, encontros com intensivistas e encontros com equipes de transplante) e com atuação destacada de algumas centrais estaduais, inicialmente de Santa Catarina, de São Paulo e do Ceará, e mais tarde do Distrito Federal, do Espírito Santo, do Rio Grande do Norte e do Rio de Janeiro, houve uma retomada da taxa de crescimento de doação e dos transplantes no país em torno de 10% ao ano.

No estado de São Paulo, que utilizava um sistema de alocação baseado no modelo empregado pelo SPIT, foi desenvolvido em 2006, pela Secretaria Estadual de Saúde e pelo

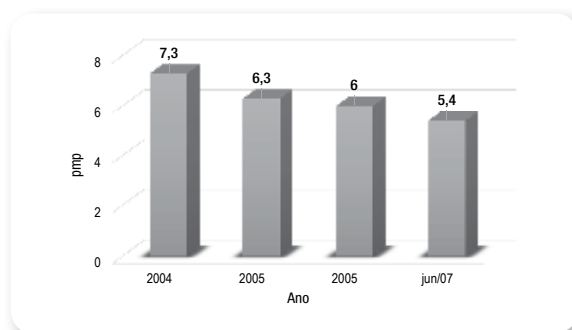


Figura 5.11. Taxa de doadores efetivos (pmp) no Brasil entre 2004 e junho de 2007.

pmp = por milhão de população.

Instituto de Pesquisa Tecnológica um novo sistema na internet, implantando os módulos da Central de Transplantes, laboratórios de histocompatibilidade e equipes de transplantes. Esse programa era mais avançado que o programa utilizado pelo SNT nos demais estados e não se comunicava com o do SNT. Na prática, existiam dois programas informatizados: o do SNT, utilizado em todos os estados, exceto São Paulo, e o programa de São Paulo. A partir de 2009, o SNT passou a utilizar o programa Sistema Informatizado de Gerenciamento (SIG) baseado no de São Paulo, entretanto até o primeiro semestre de 2015 os programas ainda não se intercomunicavam. Um novo sistema mais moderno está sendo desenvolvido na Bahia para o SNT, e a previsão é de que entre em funcionamento até o final de 2015.

Em 2009, após mais de ano de debate entre os vários segmentos interessados, foi publicado o regulamento técnico dos transplantes³⁴, que está sendo aprimorado pelas Câmaras Técnicas do SNT e deve ser republicado no final de 2015.

No regulamento técnico foi prevista a formação de Organizações de Procura de Órgãos (OPO), uma para cada 2 milhões de habitantes, com financiamento do governo federal³⁴. A partir de 2010 as primeiras OPO formadas iniciaram suas atividades. O país passou, então, a utilizar um modelo misto, com OPO (modelo americano) e coordenações hospitalares de transplante (modelo espanhol), e o resultado desse modelo, nos primeiros três anos de funcionamento, parece positivo, entretanto deverá ser avaliado nos próximos anos, para obter dados mais consolidados. Ainda, deve ser assinalado que as OPO têm financiamento federal e algumas também recebem financiamento complementar estadual, enquanto as coordenações hospitalares, quando financiadas, o são pelos hospitais de procura.

SITUAÇÃO ATUAL

Com relação ao financiamento, o gasto federal, por meio do FAEC, com os transplantes e medicamentos foi em torno de 1,5 bilhão de reais em 2012; além desse valor, há os gastos estaduais com a estrutura e o funcionamento das Centrais de Transplante. Embora ainda exista a necessidade de reajustes específicos e complementação anual pelo aumento do número de pacientes com enxerto funcionando e utilizando medicações imunossupressoras, o

financiamento parece adequado e não é um obstáculo para o crescimento dos transplantes, a não ser no caso da profissionalização dos coordenadores hospitalares de transplante.

A legislação necessita de pequenos ajustes, como a publicação de um novo decreto-lei, aguardada há quatro anos, que, de acordo com lei de transplante, deixe a cargo do CFM o diagnóstico de morte encefálica, sem imposições, e que permita a publicação de nova resolução do CFM, já aprovada em plenário sobre o tema. Também o novo regulamento técnico está sendo elaborado com aprimoramentos, como no sistema de alocação de órgãos.

As medidas organizacionais permanecem como um desafio, pois ainda há dificuldades em alguns hospitais na detecção de potenciais doadores, em completar o diagnóstico de morte encefálica, na agilização da sorologia e quanto à disponibilidade de cirurgões para a remoção de órgãos em tempo integral.

Os fatos positivos em relação às medidas organizacionais foram a inauguração do Hospital do Rim e Hipertensão, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), em setembro de 1998, que realiza em torno de 800 transplantes por ano, sendo a instituição de maior número anual de transplantes renais do mundo, e do Hospital Dom Vicente Scherer, no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, em dezembro de 2001, dedicado exclusivamente a procedimentos de transplante¹¹.

As medidas educacionais, tanto para os profissionais envolvidos no processo de doação-transplante quanto para os estudantes da área de saúde e para a população, são fundamentais e devem ser estimuladas. Ressaltam-se:

- A disciplina de doação e transplante da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)³⁵, criada em 2005, com base no modelo de curso de formação educacional de transplante desenvolvido pelo Banco de Órgãos e Transplante, um dos bancos sociais da Federação das Indústrias do Rio Grande do Sul (FIERGS).
- A criação de organizações não governamentais, como a ADOTE, a Transpática, a Doe Vida e a Via Pró-Doações, que têm atuado na área de informação e divulgação do tema doação de órgãos e tecidos¹¹.

Outros eventos na área de educação e da informação devem ser destacados¹¹:

- Três novelas da Rede Globo – “De corpo e alma”, em 1992, abordando o transplante cardíaco; “Laços de família”, em 2001, tratando da doação de medula óssea; e “Mulheres apaixonadas”, em 2003, apresentando a morte encefálica e a doação de órgãos – foram importantes em fornecer informações adequadas à população e responsáveis por um aumento temporário nas doações.
- A decisão da família do guitarrista dos Titãs, Marcelo Fromer, em doar seus órgãos, no dia 14 de junho de 2001, e permitir a divulgação dessa atitude pela imprensa foi outro fato que resultou em percepção positiva da doação de órgãos.
- A apresentação da Escola de Samba Mocidade Independente, no carnaval do Rio de Janeiro, em 2003, com o enredo “Para sempre no seu coração”, elaborado pelo carnavalesco Francisco Espinosa, que abordou o tema doação-transplante.

Com as medidas sendo tomadas, no primeiro semestre de 2007, quando a taxa de doadores estava em 5,4 pmp, foi realizado um planejamento na ABTO para obter em dez anos, a partir de 2017, 20 doadores pmp, com crescimento anual de 1,0 a 1,5 doador pmp/ano, conforme apresentado na figura 5.12. Na figura 5.13, podem ser vistas as taxas de doadores efetivos obtidas até 2014. Observa-se que as metas estabelecidas foram cumpridas até 2013, e em 2014 o crescimento foi menor que o esperado, tornando quase insuperável o desafio de se alcançarem os 20 doadores pmp ainda em 2017.

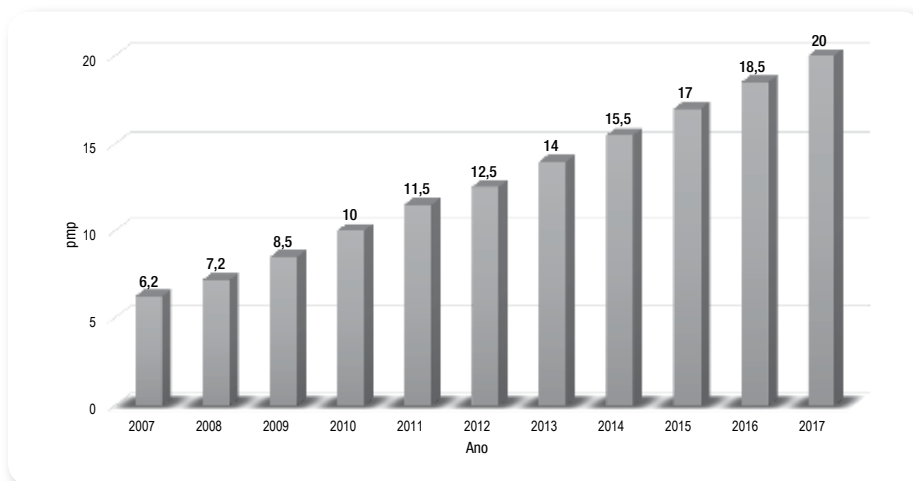


Figura 5.12. Estimativa da taxa de doadores efetivos (pmp) no Brasil para os próximos dez anos, entre 2007 e 2017.

pmp = por milhão de população.

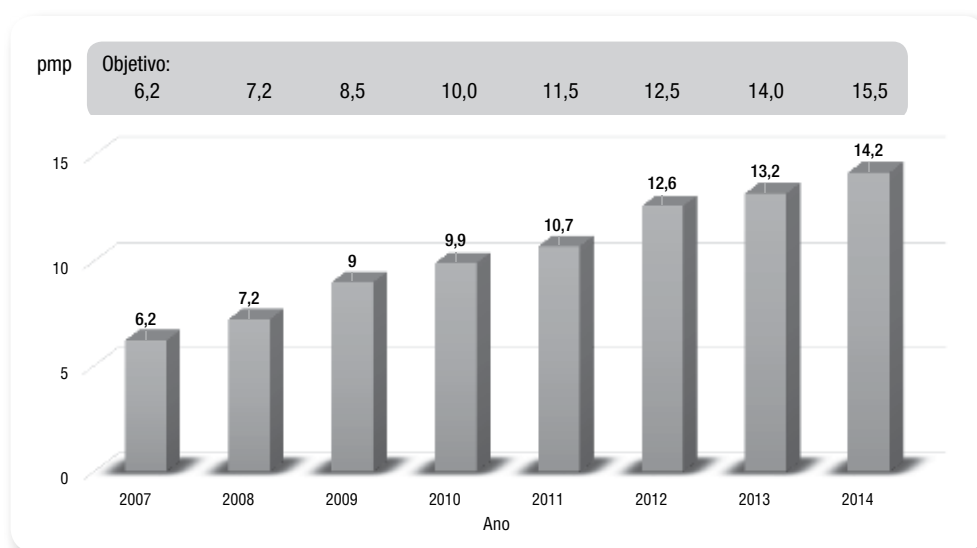


Figura 5.13. Taxa de doadores efetivos (pmp) obtida no Brasil entre 2007 e 2014.

pmp = por milhão de população.

Conforme apresentado na figura 5.14, o Rio Grande do Sul teve importante participação nessas fases do desenvolvimento das organizações de transplante no país. O primeiro marco na transição da fase heroica para a romântica foi a criação da Central de Transplantes do RS em 1987, seguida pela promulgação da lei dos transplantes no RS em 1988, com o registro de doadores mediante a colocação de um selo com um brasão do RS em documento de identidade, e também pelo transporte aéreo de equipes de remoção de coração e rins a partir de 1990. Também, a participação gaúcha foi destacada na proposição de uma política de transplante no país baseada em quatro pilares (legislação, financiamento, organização e educação), assim como na organização e realização de cursos de formação de coordenadores hospitalares de transplante e na criação da primeira coordenação hospitalar de transplante no Brasil, baseada no modelo espanhol, em 1998. Também foram importantes a criação do Banco de Órgãos e Transplante, no modelo dos bancos sociais da FIERGS, com seus cursos de formação de coordenadores educacionais de transplante; a criação das ONG de destacada atuação, como a ADOTE e a ViaVida; e finalmente a instalação da disciplina optativa Doação e Transplante na UFCSPA.

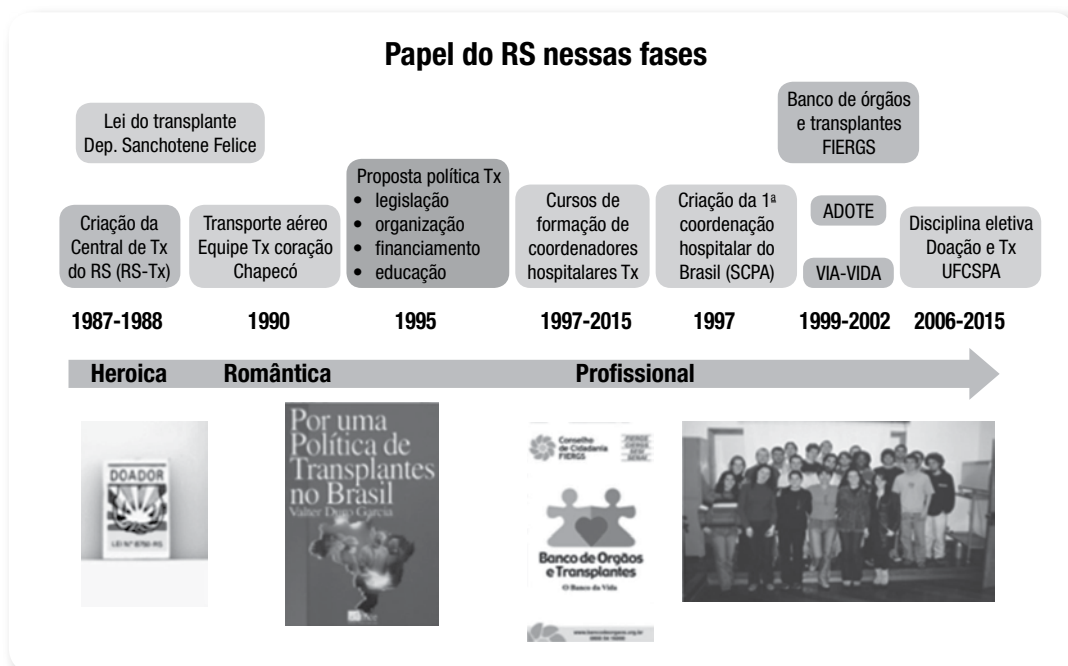


Figura 5.14. O papel do Rio Grande do Sul nas três fases do transplante no Brasil.

CONCLUSÃO

O país possuía desde 2000 um sistema organizacional em três níveis (nacional, estadual e hospitalar), e a partir de 2010, considerando as OPO como organizações supra-hospitalares, se apresenta como um sistema com quatro níveis. Possui 555 estabelecimentos de saúde e 1.376 equipes médicas autorizados pela Coordenação Geral do SNT a realizar transplante.

Avanços recentes

1. Prevenção de comércio
 - I. DVNP: autorizações comissão ética + CNCDO + judicial
 - II. Estrangeiro não residente no país: proíbe ingresso em LE ou Tx com DF
2. Modificação critérios de alocação de rim – aprimoramento
3. Normatização do emprego e alocação de órgãos de doadores limitrofes
4. Hospital-dia para receptores de transplante de órgãos (2008)
5. Ressarcimento investigação par D/R no transplante com doador vivo (2008)
6. Pagamento do seguimento de doadores vivos (consulta anual)
7. Pagamento da investigação de receptores para ingresso em lista de espera
8. Programa informatizado moderno para as centrais de transplante (modelo SP)
9. Reajuste valores de procura de doadores (100%)
10. Capacidade da central nacional – agilização na alocação entre estados

Figura 5.15. Avanços recentes.

Novos desafios

1. Fortalecimento do SNT (**agência?**)
2. GAE e câmaras técnicas com reuniões periódicas e decisões
3. Programa informatizado para todos os centros de transplante
4. Análise resultados dos transplantes: parâmetros mínimos
5. Educação continuada para coordenadores e intensivistas
6. Ações para incrementar doações (projeto > 5 doadores pmp em todos os estados)
7. Criação de centros de transplante nas regiões menos assistidas: N e NE
8. Centros tutores
9. Reajuste valores do transplante:
 1. Acompanhamento pós-transplante (100% defasado)
 2. Intercorrência pós-transplante
 3. Transplante de pâncreas
 4. Testes imunológicos

Figura 5.16. Novos desafios.

O SNT é o órgão responsável pela política de transplantes no Sistema Único de Saúde (SUS). Esse sistema foi criado em 1997 e tem como prioridade evidenciar com transparência todas as suas ações no campo da política de doação-transplante, visando à confiabilidade do sistema e à assistência de qualidade ao cidadão brasileiro.

As CNCDO, que são órgãos executivos nos estados das atividades do SNT, têm a função de coordenar as atividades de transplante no âmbito estadual, bem como todas as ações

que envolvam procura e transplante no estado, atuando no gerenciamento das listas únicas de receptores de órgãos, tecidos e células, e nos processos de captação e distribuição de órgãos e tecidos, além de serem responsáveis pela formulação das políticas de transplantes no âmbito estadual.

Há CNCDO estaduais nos 26 estados e no Distrito Federal e oito centrais regionais, cobrindo quase todo o território nacional. Entretanto, alguns estados (Roraima, Tocantins e Amapá), embora com central de transplante atuando, ainda não iniciaram a procura de doadores e não realizaram transplante de órgãos. A introdução das tutorias pelo SNT, em que equipes e hospitais com experiência em transplante auxiliam no desenvolvimento de programas de transplante, pode preencher essa lacuna e auxiliar na diminuição das desigualdades regionais³⁶.

A formação da lista única estadual, a partir da lei dos transplantes de 1997, e a implantação de novos critérios de alocação para os diversos órgãos e tecidos democratizaram a destinação dos órgãos e tecidos no Brasil.

O programa de transplantes no Brasil se destaca pelo crescimento da taxa de doadores e do número de transplantes realizados nos últimos anos e pelo investimento público no processo de procura e de transplante de órgãos e tecidos, assim como da lisura de todo o processo.

Entretanto, esse programa necessita continuar o seu crescimento e aprimoramento para que a maioria dos pacientes que necessitam de um transplante para salvar ou melhorar a qualidade de sua vida consiga realizá-lo.

REFERÊNCIAS

1. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902; **98**: 859-864.
2. Garcia VD, Garcia CD, Neumann J, Abbud-Filho M. História dos transplantes. In Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos*. Segmento Farma; São Paulo, 2006, pp 3-18.
3. Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944; **78**: 176-199.
4. Brent L, Billingham R, Mitchison A *et al.* Sir Peter B. Medawar. 1915-1987. In Terasaki PI (ed). *History of transplantation: thirty-five recollections*. UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, California, 1991, pp 1-18.
5. Freire VT. Brasileiro já ganhou Nobel. *Folha de S. Paulo* 1996: 14.
6. Hume D, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955; **34** (2): 327-328.
7. Küss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe de rein chez l'homme. *Mem Acad Chir* 1951; **77**: 755-764.
8. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N *et al.* Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. Aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953; **61**: 1419-1423.
9. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956; **160** (4): 277-282.

10. Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogues. *Transplant Bull* 1961; **28**: 65-81.
11. Garcia VD, Pestana JOM, Ianhez LE. História dos transplantes no Brasil. In Garcia VD, Abbud-Filho, Neumann, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos*. 2a ed. Segmento Pharma: São Paulo, 2006.
12. Vasconcelos MSF, Menezes PA, Menezes JAV *et al*. O transplante renal no Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro. Revisão de 380 transplantes. *Jornal Brasileiro de Transplantes* 1998; **1**: 71-83.
13. Campos Freire JG, Sabbaga E, Cabral AD *et al*. Homotransplante renal. Análise dos primeiros 15 casos da Universidade de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 1968; **14**: 133-138.
14. Décourt LV, Zerbini EJ. Transplante de coração humano. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1970; **25**: 207-226.
15. Lima-Gonçalves EL, Bevilacqua RG, Machado MCC *et al*. Aspectos da função hepatocitária em transplantes de fígado experimentais e humanos. *Rev Ass Med Bras* 1970; **16**: 89-94.
16. Okumura M, Ikurou F, Ferrari AA *et al*. Transplante de intestino. Apresentação de um caso. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1969; **24**: 39-54.
17. Teixeira E, Monteiro G, De Cenzo M *et al*. Transplantation of the isolated pancreas: report on the first human case. *Bull Soc Int Chir* 1970; **29**: 337-339.
18. Pêgo-Fernandes PM, Garcia VD. Current status of transplantation in Brazil [editorial]. *Sao Paulo Med J* 2010; **128** (1): 3-4.
19. Ramos OL. SIRC-TRANS [editorial]. *J Bras Nefrol* 1987; **9**: 65.
20. Garcia VD, Abbud-Filho M, Keitel E, Neumann J. Situação atual do processo doação-transplante. In Garcia VD. *Por uma política de transplantes no Brasil*. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2000, pp 19-35.
21. Ferraz AS, Santos CMP, Martins ACP. Implantação, organização e primeiros resultados de um sistema regional de intercâmbio de rins de cadáver baseado em critérios multifatoriais. *J Bras Nefrol* 1990; **12**: 89-92.
22. Garcia VD, Hoefelmann N, Bittar AE, Goldani JC. Transplant coordinators in Rio Grande do Sul, Brazil: initial analysis. *Transplant Proc* 1991; **23** (5): 2519-2520.
23. Garcia VD. A política de transplantes no Brasil. *Rev AMRIGS* 2006; **50** (4): 313-320.
24. Garcia VD, Neumann J, Garcia CD *et al*. Organ transplantation in Brazil: from the past to the present situation. *J Transplant Developed Nations* 2001; **2**: 20-30.
25. Silva HT, Felipe CR, Filho MA *et al*. The emerging role of Brazil in clinical trial conduct for transplantation. *Am J Transplant* 2011; **11** (7): 1368-1375.
26. Garcia VD. Propuesta de organización con respecto al trasplante de órganos y tejidos en Brasil. Memória. Master en Organización y Gestion de Trasplantes. Barcelona. Estudis de Formació Continuada. Universitat de Barcelona. Fundació Bosch i Gimpera. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1995. 116p.
27. Garcia VD, Campos HH, Jota de Paula F *et al*. Proposta de uma política de transplantes para o Brasil. In Garcia VD. *Por uma política de transplantes no Brasil*. 1ª ed. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2000, pp 109-162.
28. Lei nº 9.434, de 04/02/97. *Diário Oficial da União* 1997.
29. Decreto-Lei nº 2.268, de 30/06/97. *Diário Oficial da União* 1997.
30. Garcia VD, Miranda T, Luca L *et al*. Training of transplant hospital coordinators in Brazil. *Transplant Proc* 2007; **39**: 336-338.

31. Resolução CFM nº 1.489, de 08/08/97. *Diário Oficial da União* 1997.
32. Portaria GM/MS nº 901, de 16/08/2000. *Diário Oficial da União* 2000.
33. Portaria GM/MS nº 905, de 16/08/2000. *Diário Oficial da União* 2000.
34. Portaria GM/MS nº 2.600, de 21/10/2009. *Diário Oficial da União* 2009.
35. Garcia CD, Goldani JC, Bitencourt VB *et al.* Discipline of organ donation and transplantation at medical school. *Transplant Proc* 2008; **40**: 1068-1069.
36. Portaria GM/MS no 2.172, de 27/09/2012. *Diário Oficial da União* 2012.

IMPORTÂNCIA DO PROCESSO DOAÇÃO-TRANSPLANTE

Valter Duro Garcia • Adriane Peres Barboza • Gabriela Dallagnese
• Isabel Cristina Wiener Stensmann • Juliane Ioppi
• Lara Ruschel Träsel • Lígia Carolina Facin

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos transplantes e sua aplicação no tratamento das doenças terminais de alguns órgãos converteram-se num dos capítulos de maior êxito na história da medicina, com resultados progressivamente melhores. A sobrevivência dos pacientes nos transplantes de rim é superior a 95% e a dos demais órgãos se aproxima de 90% no primeiro ano¹.

Em virtude desse grande êxito, as indicações para transplante de órgãos estão se tornando cada vez mais liberais, levando a uma expansão no número de potenciais receptores.

Entretanto, esse aumento na demanda não se acompanhou por aumento proporcional na oferta de órgãos para transplante. A escassez de órgãos e tecidos de doadores falecidos continua sendo o principal obstáculo para o total desenvolvimento dos transplantes, levando à elevada taxa de mortalidade na lista de espera de transplantes vitais como os de fígado, coração e pulmão e ao aumento no número de pacientes em lista de espera, com consequente aumento no tempo de espera para os transplantes não vitais, como os de rim e pâncreas.

Essa escassez de órgãos decorre não somente da desproporção entre o número de pacientes aguardando transplante e o número de pessoas que evolui para morte encefálica, mas também da baixa taxa de identificação dos potenciais doadores e de efetivação dos potenciais doadores notificados².

CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES DE ÓRGÃOS

Diferentemente de qualquer outra forma de tratamento, o transplante envolve, além do paciente e da equipe médica, uma terceira figura: o doador. Este é quem disponibiliza os órgãos e tecidos que darão aos receptores a possibilidade de tratamento, sendo, portanto, o elemento mais importante para o sucesso do processo de doação-transplante.

Os órgãos para transplantes podem ser obtidos de doadores vivos ou falecidos, a grande maioria desses em morte encefálica, havendo também um crescente número, nos países desenvolvidos, de doadores em morte circulatória.

DOADOR VIVO

Os transplantes com doadores vivos têm certas limitações, pois a remoção de órgãos, ou de parte deles, não é isenta de risco para o doador. Os órgãos que podem ser doados entre vivos são: rim; menos frequentemente, parte do fígado; e em raras situações, parte do pulmão de dois doadores para um receptor, geralmente pediátrico.

A doação de órgãos intervivos só é permitida, pela legislação brasileira, para maiores de idade, capazes e com o consentimento informado. Candidatos a doadores devem ter, em relação ao receptor, parentesco até o quarto grau ou serem cônjuges; se não estiverem nessa situação, necessitam de aprovação da comissão de ética do hospital, da central de transplantes do estado e, finalmente, de autorização judicial, para prevenir qualquer possibilidade de comércio³.

As células hematopoiéticas para transplante de medula óssea são obtidas exclusivamente de doador vivo e apresentam a particularidade de necessitar de grande semelhança imunológica entre o doador e o receptor [HLA (*human leukocyte antigens*) idêntico, na maioria dos casos]. Os principais doadores são irmãos de sangue, pela maior possibilidade (25%) de serem HLA-idênticos e, quando não disponíveis, essa compatibilidade é procurada na rede de doadores de medula óssea do Brasil (Redome – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea), na qual, em novembro de 2014, havia 3,5 milhões de candidatos a doadores inscritos.

DOADOR FALECIDO EM MORTE ENCEFÁLICA

A morte encefálica é definida como a parada total e irreversível das funções encefálicas. No Brasil, de acordo com a Resolução nº 1.489, de 1997, do Conselho Federal de Medicina (CFM), são necessários para o seu diagnóstico dois exames clínicos, com intervalos variados de tempo de acordo com a idade, realizados por dois médicos não envolvidos com os procedimentos de transplante, e um exame gráfico complementar⁴.

O doador em morte encefálica é o indivíduo com perda total e irreversível das funções encefálicas, mas que mantém os batimentos cardíacos e a pressão sanguínea de forma artificial e temporária. Pode ser classificado como:

- “Tradicional” ou “ideal”;
- “Limítrofe”⁵:
 - “para função”: apresenta risco maior de menor tempo de funcionamento do enxerto; geralmente são idosos;
 - “para transmissão de doença”: apresenta risco maior de transmissão de infecção ou neoplasia; enquadram-se nessa categoria os doadores com sorologia positiva para hepatite B ou C.

DOADOR FALECIDO EM MORTE CIRCULATÓRIA⁶⁻⁸

Doadores em morte circulatória são aqueles que têm a morte declarada de acordo com o critério cardiovascular tradicional. A morte cardiovascular é a cessação irreversível das funções circulatória e respiratória. Três condições são necessárias para ocorrer a morte:

- Não responsividade;
- Apneia;
- Cessação permanente da circulação.

No Brasil, não se tem utilizado o doador em morte circulatória para a obtenção de órgãos, por três motivos:

- 1) Aproveita-se uma fração muito pequena dos potenciais doadores em morte encefálica, a qual deve ser incrementada.
- 2) Há ainda alguns aspectos éticos e legais que precisam ser resolvidos, como:
 - a. Determinação do tempo de emprego das manobras de reanimação cardíaca, antes de considerar como parada cardíaca irreversível;
 - b. Após o diagnóstico da morte, determinação do tempo em parada antes de reiniciar a massagem por outra equipe (5, 10 ou 15 minutos);
 - c. Permissão legal para iniciar a perfusão *in situ*, ou colocar em circulação extracorpórea antes da autorização dos familiares.
- 3) Complexidade organizacional e logística inerente a esse tipo de doação.

Neste capítulo é analisado o processo de doação-transplante apenas para os doadores em morte encefálica.

ETAPAS E PERSONAGENS DO PROCESSO DE DOAÇÃO E TRANSPLANTE

O processo de doação-transplante é um procedimento médico composto por uma série de etapas sequenciais, que transforma os órgãos de uma pessoa falecida em órgãos suscetíveis de serem transplantados. É um processo complexo que envolve dezenas de profissionais e que pode durar de 12 a mais do que 72 horas, tendo a sociedade como fornecedora dos órgãos e tecidos no início e como beneficiada pelos transplantes no final⁹. As etapas desse processo estão apresentadas na figura 6.1.

O processo de doação-transplante começa com a identificação dos potenciais doadores, segue com a realização dos testes de morte encefálica, com a comunicação da morte aos familiares e com a notificação aos profissionais responsáveis pela procura de doadores, os quais iniciam a logística da doação com a entrevista familiar para a autorização da doação, seguindo-se a avaliação do potencial doador nos casos de autorização familiar e com os demais procedimentos, até a remoção dos órgãos. Durante todo esse processo, é realizada a manutenção do potencial doador. Nesse processo, há vários protagonistas:

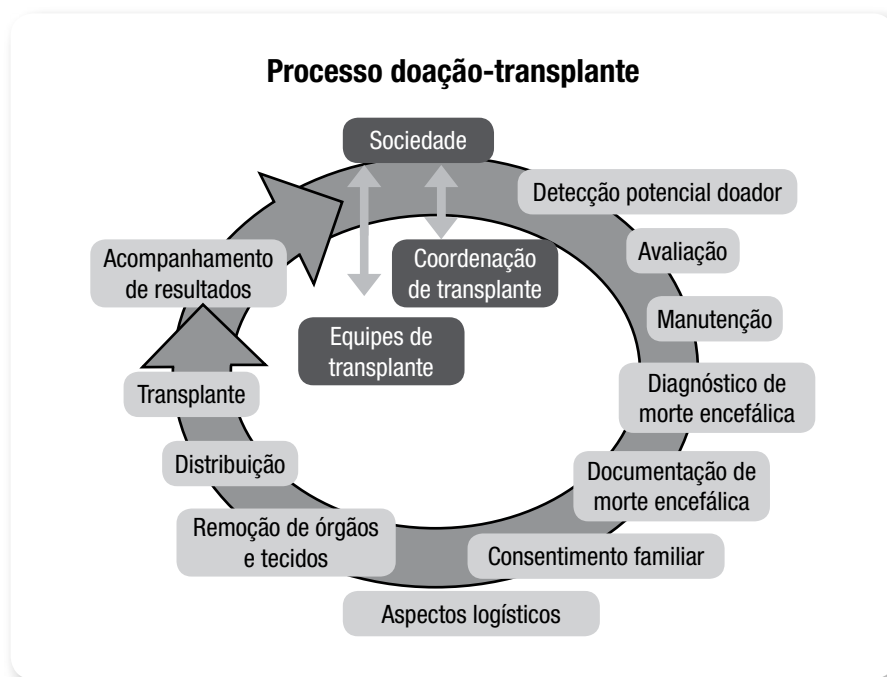


Figura 6.1. Etapas do processo de doação-transplante.

- O médico intensivista ou o médico que atua na emergência desempenha papel preponderante nesse processo:
 - Geralmente abre o protocolo de morte encefálica;
 - É o responsável pela manutenção do potencial doador;
 - Notifica, à coordenação hospitalar de transplante ou à OPO, a abertura do protocolo;
 - Muitas vezes comunica aos familiares o diagnóstico da morte encefálica.
- O coordenador hospitalar de transplante ou o profissional da OPO, que ao receber a comunicação da abertura do protocolo de morte encefálica acompanha o caso, agilizando o diagnóstico de morte encefálica nas situações em que for necessário, revisa o prontuário do potencial doador, conversa com os profissionais de saúde envolvidos no tratamento e notifica o caso à Central de Transplantes. Após o diagnóstico de morte, revisa o protocolo de morte encefálica para assegurar-se de que todas as exigências legais foram cumpridas, entrevista a família e, se houver autorização, assume a logística do caso:
 - Solicita a investigação: bioquímica, hematologia, sorologia e culturas;
 - Envia material para o laboratório de imunologia;
 - Busca informações sobre a história prévia do potencial doador com os familiares;
 - Realiza exame clínico no potencial doador;
 - Em alguns locais, e de forma temporária, auxilia na manutenção do potencial doador;
 - Agiliza e revisa o resultado dos exames;

- De acordo com a central de transplantes e com as equipes de remoção, baseado no que combinou com a família, marca a hora do início da cirurgia de retirada dos órgãos e tecidos;
- Se houver necessidade de necropsia, solicita para a central de transplante a presença do legista no final da cirurgia (em alguns estados) ou o envio do carro do Instituto Médico-Legal (IML) para encaminhar o corpo para aquele departamento;
- Se não houver necessidade de necropsia, entrega o corpo para a família e agradece pela doação;
- Organiza todos os documentos da doação, enviando uma cópia para a central de transplante e arquivando a outra cópia em prontuário específico.
- É o neurologista ou o neurocirurgião que, por determinação do Decreto-Lei nº 2.268, de 1997¹⁰, deve realizar um dos testes clínicos. Entretanto, em vários hospitais de alguns estados eles não estão disponíveis. Nessa situação, várias secretarias estaduais de saúde têm terceirizado esse diagnóstico, mediante várias formas de contrato. Atualmente, a não disponibilidade desse profissional ou a falta de equipamento para a documentação de morte encefálica são obstáculos importantes para a realização do diagnóstico de morte encefálica. Há uma nova resolução do CFM, aprovada em plenário, aguardando desde 2012 a mudança do decreto-lei, prevista ainda para o ano de 2015, determinando os profissionais que farão os exames clínicos de morte encefálica por capacitação, independentemente da especialidade.
- A central de transplante participa, por lei, de toda a logística do processo de doação-transplante. Após a notificação de potencial doador:
 - Preenche o formulário de notificação do potencial doador;
 - Solicita o envio da documentação do diagnóstico de morte encefálica, da autorização familiar e dos exames bioquímicos, sorológicos e culturais do doador, na medida em que forem sendo realizados, e os confere;
 - Se necessário, nos hospitais sem neurologista disponível ou sem equipamento para o exame complementar, providencia a presença do profissional com o equipamento ou, em raros casos e de forma temporária, providencia a transferência do potencial doador para hospital com mais recursos;
 - Realiza a alocação dos órgãos e tecidos, por meio de programa do Ministério da Saúde (Sistema Informatizado de Gerenciamento – SIG);
 - Comunica as equipes de remoção e providencia o seu transporte até o hospital do doador;
 - Acompanha o resultado dos transplantes.
- As equipes de remoção e de transplante devem estar à disposição em tempo integral. Deve-se ressaltar a importância do transporte aéreo e terrestre de qualidade, fornecido pela central de transplante de cada estado, além do seguro de vida para todos os que utilizam esse transporte, pois já houve dois acidentes aéreos com equipes de remoção no país¹¹. No RS há uma Organização de Procura de Órgãos (OPO) composta por cirurgiões e enfermeiras, dedicada à remoção de órgãos abdominais no estado.

- Participam também, de forma direta, os profissionais de saúde das unidades de terapia intensiva (UTI), emergências e centros cirúrgicos, dos laboratórios de histocompatibilidade, dos bancos de sangue, do laboratório geral e dos serviços de imagem.

Portanto, praticamente todos os profissionais do hospital participam de alguma forma no processo de doação-transplante. Entretanto, deve ser salientado que os maiores protagonistas desse processo são o potencial doador e seus familiares.

EPIDEMIOLOGIA DA MORTE ENCEFÁLICA

Há várias formas de analisar a epidemiologia da morte da encefálica^{1,9}:

- Em relação à taxa de mortes:
 - 0,8% a 1,0% das pessoas que morrem;
 - 2% a 3% das pessoas que morrem em hospital;
 - 8% a 15% das pessoas que morrem em unidades de cuidados intensivos.
- Em relação ao número de leitos de UTI:
 - 0,5 a 0,8 de morte encefálica por leito de UTI por ano.
- Em relação à população de determinada região ou país:
 - 50 a 60 pmp (por milhão de população) nos países desenvolvidos¹²⁻¹⁷;
 - 75 a 100 pmp em alguns estados do Brasil¹⁸⁻²¹.

Pode haver grande variação na taxa de morte encefálica entre os hospitais, dependendo de sua complexidade e da presença de serviços de emergência e de neurocirurgia.

A taxa de potenciais doadores nas diferentes comunidades ou países desenvolvidos está em torno de 30 a 50 por milhão de população por ano e está diminuindo graças à menor mortalidade nos acidentes de trânsito, por medidas de prevenção, e nos acidentes vasculares cerebrais, que diminuíram 60% nos últimos 20 anos. Na Espanha essa taxa é em torno de 50 pmp e na Inglaterra e na Suécia é inferior a 40 pmp. No Brasil, alguns estudos baseados em revisão de prontuários dos óbitos em UTI, em revisão no IML de mortes por traumatismo cranioencefálico (TCE) e no registro de potenciais doadores notificados a algumas centrais estaduais sugerem que possa haver maior taxa de morte encefálica, em torno de 70 a 100 pmp/ano¹⁸⁻²⁰, possivelmente relacionada ao número elevado de acidentes de trânsito e de ferimentos por arma de fogo. Portanto, com base em estudos em alguns estados, estima-se uma taxa de no mínimo 70 mortes encefálicas pmp/ano.

Ao analisar a epidemiologia da morte encefálica no Brasil, utilizando os critérios:

- De mortalidade: morrem em torno de 1,3 milhão de pessoas por ano no país; estimando a incidência de 1% de morte encefálica, teríamos 13 mil casos por ano;
- Populacional: com uma população de 200 milhões de habitantes, e estimando a taxa de morte encefálica em pelo menos 70 pmp, teríamos no mínimo 14 mil casos por ano.

Portanto, podemos utilizar 14 mil, como o número provável de possíveis doadores em morte encefálica no país.

DETECÇÃO DO POTENCIAL DOADOR

A identificação de potenciais doadores é o primeiro passo de todo processo de doação-transplante e é provavelmente aquele que traz maior impacto no número final de doadores de órgãos.

No ano de 2014 foram notificados às Centrais Estaduais de Transplantes 9.351 casos de morte encefálica (49,0 pmp), em torno de 67% dos 14 mil casos estimados. Essa taxa variou de 130 pmp no Distrito Federal a 13 pmp em Alagoas e Maranhão. E três estados – Amapá, Roraima e Tocantins – ainda não iniciaram a procura de doadores²⁰. Então, apesar de no Brasil haver, lamentavelmente, mais mortes encefálicas que nos países desenvolvidos, a taxa de detecção dessas mortes, embora crescendo, pois era de 30 pmp em 2007²¹, ainda é baixa, e a meta é ultrapassar 55 pmp em 2017, em torno de 80% da taxa estimada.

A identificação de um potencial doador pela equipe de coordenação hospitalar de transplante ou pela OPO é imprescindível, e nesse sentido se torna necessária a monitorização permanente, de preferência diariamente, nas UTI e emergências, com o objetivo de identificar pacientes que evoluem para morte encefálica.

A detecção de um potencial doador inicia-se em UTI, emergências ou salas de recuperação, com a identificação de um paciente no respirador, em coma profundo, com graduação 3 na escala de Glasgow e causa conhecida. O médico nessa situação inicia o processo, caso o paciente não apresente as condições que impeçam a abertura do protocolo de morte encefálica²².

A não detecção dos potenciais doadores, que abrange a não abertura de protocolo de morte encefálica, pode ocorrer por diversos motivos, como não disponibilidade de profissionais treinados ou capacitados por lei (neurologistas ou neurocirurgiões), falta de equipamentos para realizar as gasometrias necessárias para o teste de apnéia e para documentar a morte encefálica. Em algumas situações ou locais, os testes não são realizados por temor de complicações legais ou por desconhecimento dos benefícios da doação.

Outro obstáculo, além do baixo número de notificações de morte encefálica, é a realização tardia desse diagnóstico, que dificulta o processo, muitas vezes inviabilizando o aproveitamento de maior número de órgãos ou até mesmo a doação.

DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

De acordo com a legislação²³, o diagnóstico de morte encefálica foi atribuído ao CFM, o qual, por meio da Resolução nº 1.489, de 1997, estabeleceu os critérios para o diagnóstico de morte encefálica no Brasil⁴.

Além de dois testes clínicos com intervalo de tempo variável de acordo com a idade, sendo o mínimo de 6 horas, é exigido um exame complementar que demonstre de forma inequívoca a ausência de atividade elétrica cerebral, de atividade metabólica cerebral ou

de perfusão sanguínea cerebral⁴. Os testes clínicos devem ser realizados por dois médicos que não participem das equipes de remoção e/ou transplante. O Decreto-Lei nº 2.268, de 1997, que regulamenta a lei dos transplantes, exige que um dos médicos tenha certificado de neurologista ou de neurocirurgião¹⁰.

A família deve ser comunicada da abertura do protocolo de morte encefálica e pode solicitar a presença de um médico de sua confiança para acompanhar a realização dos testes diagnósticos¹⁰.

Para abrir um protocolo de morte encefálica, são necessárias algumas pré-condições, apresentadas na figura 6.2. Portanto, o diagnóstico só pode ser realizado em UTI, emergências ou salas de recuperação, locais onde há ventiladores.

O paciente deve estar:

- no respirador;
- em coma de Glasgow 3;
- em coma de causa conhecida.

Figura 6.2. Pré-condições para abertura de um protocolo de morte encefálica.

Antes de iniciar os testes clínicos para o diagnóstico de morte encefálica, o médico deve certificar-se de que o paciente não apresenta os fatores tratáveis que possam causar coma, apresentados na figura 6.3.

Ausência de fatores tratáveis que podem causar o coma:

1. Distúrbio hidroeletrólítico, ácido-básico/endócrino e intoxicação exógena grave e não corrigido.
2. Hipotermia severa (temperatura corporal deverá ser $\geq 34^{\circ}$ C)

Figura 6.3. Fatores reversíveis que podem ocasionar o coma.

No exame clínico para o diagnóstico de morte encefálica, o paciente deve estar em coma não reativo, isto é, com ausência de resposta motora supraespinhal a qualquer estimulação, particularmente dolorosa intensa em região supraorbitária, esternal, e nos quatro membros, com ausência de reflexos do tronco cerebral e em apneia, conforme apresentado na figura 6.4⁴.

O teste neurológico deve ser repetido num intervalo de 6 a 48 horas, de acordo com a idade, conforme apresentado na figura 6.5. Os critérios não se aplicam a crianças com menos de 7 dias de vida⁴.

Para adultos e crianças com idade superior a 1 ano, um exame complementar de imagem é requerido para o diagnóstico de morte encefálica, enquanto para crianças com menos de 1 ano de idade são exigidos dois eletroencefalogramas (EEG) com intervalo de 24 a 48 horas⁴. O exame de imagem pode ser realizado no intervalo ou após os exames clínicos. Os exames

de imagem mais utilizados são o Doppler transcraniano, o EEG, a angiografia cerebral e a cintilografia cerebral.

Entretanto, ainda há alguns obstáculos em relação ao conceito de morte encefálica. Uma pesquisa com médicos que trabalhavam em UTI, em Porto Alegre, em 2006, concluiu que 16% desconheciam o conceito de morte encefálica, 29% não foram capazes de determinar a que horas o encéfalo parou de funcionar e 53% não se consideraram seguros para explicar para a família o que significa a morte do encéfalo²⁴. Isso pode explicar, em parte, a não realização dos testes de morte encefálica em provavelmente 30% dos prováveis casos que se estima existirem. Além disso, em 9% dos casos para os quais se abriu o protocolo de morte encefálica no Brasil em 2012, não foi concluído o diagnóstico²⁰, geralmente por falta de neurologista, de aparelho ou de profissional para a realização do exame de imagem.

Exame clínico

- A. Coma não reativo (Glasgow 3)
- B. Ausência de reflexos de tronco cerebral
 - 1. Ausência do reflexo fotomotor
 - 2. Ausência do reflexo corneopalpebral
 - 3. Ausência do reflexo oculocefalógiro
 - 4. Ausência do reflexo vestibulo-calórico
 - 5. Ausência de reflexo de tosse
- C. Teste da apneia

Figura 6.4. Exame clínico para o diagnóstico de morte encefálica.

Idade	Intervalo
7 dias a 2 meses incompletos	48 horas (2 EEG)
2 meses a 1 ano incompleto	24 horas (2 EEG)
1 ano a 2 anos incompletos	12 horas
Acima de 2 anos	6 horas

Figura 6.5. Intervalo de tempo entre os dois testes clínicos para o diagnóstico de morte encefálica, de acordo com a idade.

AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS DOADORES

A avaliação clínica e laboratorial do potencial doador de órgãos e tecidos tem dois principais objetivos²²:

1. Afastar qualquer doença do potencial doador, como neoplasia e infecção, que possa ser transmitida aos receptores.
2. Analisar cada órgão para determinar sua viabilidade e classificá-lo como “ideal” ou “limítrofe”.

Portanto, a avaliação deve compreender uma revisão detalhada da história clínica, um exame físico completo e testes laboratoriais e de imagem²⁵⁻²⁷.

As contraindicações absolutas para a doação, de acordo com o regulamento técnico dos transplantes no Brasil³, estão apresentadas na figura 6.6.

- Sepses refratária
- Sorologia (+) para HIV
- Sorologia (+) para HTLV I e II
- Neoplasias, com exceção:
 - Carcinoma basocelular da pele
 - Carcinoma *in situ* do colo uterino
 - Alguns tumores primitivos do SNC
- Tuberculose em atividade
- Infecções virais e fúngicas graves, exceto hepatites B e C

Figura 6.6. Contraindicações absolutas para doação de órgãos no Brasil.

As contraindicações podem ser consideradas como temporais e como regionais. A idade máxima para a doação, que era de 45 anos no final dos anos 1970, passou para 70 anos no final dos anos 1990, e atualmente, em determinadas situações, se aceitam doadores com idade superior a 80 anos. Na Cidade do Cabo, na África do Sul, um grupo está utilizando, de forma pioneira, rins de doadores anti-HIV(+) em receptores anti-HIV(+), com resultados promissores²⁸. Na Inglaterra e nos Estados Unidos, deixou de ser obrigatória a realização da sorologia para vírus T-linfotrófico humano (HTLV) 1/2 nos candidatos a doadores, considerando a baixa prevalência e o fato de que quando positivos são em sua maioria HTLV-2, o qual não ocasiona doença e tem alta taxa de falsos-positivos. Também na Inglaterra, todos os tipos de tumores primários do sistema nervoso central deixaram de ser contraindicação absoluta, tornando os doadores nessa situação como “límitrofes”²⁹. No Brasil, de acordo com o regulamento técnico do transplante de 2009, ainda em vigor, todas essas condições são consideradas como contraindicações absolutas³.

Nas condições consideradas como contraindicações absolutas, o coordenador hospitalar, a OPO ou a central estadual podem tomar a decisão de suspender o processo, entretanto, nos demais casos considerados como “límitrofes”, a decisão sobre a utilização de determinado órgão é da equipe de transplante.

Nos países onde a legislação permite, como no caso do Brasil, os órgãos de portadores dos vírus da hepatite B e C podem ser implantados em receptores portadores ou imunizados para o mesmo tipo de hepatite, com o consentimento expresso dos receptores. Também, dependendo da política dos centros de transplante, podem ser utilizados alguns órgãos de doadores com sorologia positiva para Chagas³⁰.

A idade avançada é um fator limitante para a doação de coração (até 50 anos ou, em alguns casos, 55 anos), pulmão (até 60 anos) e pâncreas (até 45 ou 50 anos), mas não de fígado e rim, com relação aos quais podem ser utilizados doadores com idade superior a 75 anos.

A falha de um órgão, como no caso de pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, pacientes cirróticos ou ainda pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, que apresentam morte encefálica, obviamente contraindica a doação desse órgão, mas não dos demais, podendo ser efetivada a doação nessas condições.

No Brasil, em 2014, 14% dos potenciais doadores (1.349) não foram efetivados por apresentarem contraindicação médica²⁰ e, provavelmente, um determinado número de possíveis doadores, principalmente idosos, não foi considerado para a doação.

MANUTENÇÃO DOS POTENCIAIS DOADORES

Após sua detecção, o potencial doador deve ter manutenção adequada, pois a morte encefálica provoca uma série de alterações fisiopatológicas que levam à parada cardíaca em questão de horas a alguns dias. Há alteração da hemodinâmica, da função respiratória, do equilíbrio hidroeletrólítico, do equilíbrio hormonal e do controle da temperatura.

A preocupação, após o diagnóstico de morte encefálica, passa a ser com a viabilidade dos órgãos passíveis de serem transplantados. Portanto, o principal objetivo da manutenção é otimizar a perfusão tecidual e a oferta de O₂ aos tecidos e tentar evitar a parada cardíaca, que pode inviabilizar a doação dos órgãos³¹. Entretanto, em algumas situações nas quais a parada ocorreu após o diagnóstico de morte encefálica e a autorização da família, o doador pode ser levado ao centro cirúrgico, se estiver em local próximo, mantendo as manobras de reanimação, com rápida remoção dos rins. Os objetivos gerais da manutenção podem ser vistos na figura 6.7.

- Manter a estabilidade circulatória
- Manter a oxigenação adequada
- Manter o equilíbrio hidroeletrólítico e o equilíbrio ácido-base
- Manter a temperatura corporal
- Manter adequado controle metabólico e hormonal
- Prevenir e tratar complicações infecciosas

Figura 6.7. Objetivos gerais da manutenção do potencial doador.

As condições ideais da manutenção de um potencial doador estão apresentadas na figura 6.8.

No Brasil, em 2014, dos 8.125 potenciais doadores, a parada cardíaca durante o processo foi responsável por 1.156 casos de não efetivação da doação (12%)²⁰, enquanto o objetivo é que essa taxa seja inferior a 5%.

- Pressão arterial média: > 70 mmHg;
- Pressão venosa central: 6 – 10 mmHg;
- Diurese: 100-300 ml/h;
- Temperatura central: $\geq 35^{\circ}\text{C}$;
- PaO_2 : 80-100 mmHg;
- SatO_2 : $\geq 95\%$;
- pH: 7,35-7,45;
- Hemoglobina: 10-12 g/dl;
- Lactato: < 2,0 mg/dl;
- SatVO_2 : > 75%.

Figura 6.8. Condições adequadas na manutenção do potencial doador.

ENTREVISTA FAMILIAR

No Brasil, de acordo com a legislação atual, que utiliza o consentimento informado, a decisão sobre a doação após a morte é dos familiares. Podem autorizar a doação os familiares de primeiro ou segundo grau ou cônjuges, na presença de duas testemunhas³².

A entrevista familiar tem como objetivo oferecer todas as informações e suporte necessário para a tomada de decisão da família com relação à doação.

É importante estabelecer boa relação com a família, baseada na transparência, na empatia, no apoio emocional e na relação de ajuda profissional³⁴. Também se aconselha utilizar elementos de comunicação, como as perguntas abertas, os reflexos de emoção e a escuta ativa.

Foram publicados alguns estudos que analisaram os principais motivos pelos quais famílias de doadores aceitaram ou não doar os órgãos de seu ente querido³³⁻³⁶. Entre as principais razões para permitir a doação figuraram:

- O fato de a família sentir-se bem por ajudar alguém à espera de um órgão.
- A percepção da família de que a morte não foi totalmente em vão.
- O desejo da família de dar um significado à morte do familiar.
- O fato de o indivíduo ter manifestado em vida o desejo de doar.

Por outro lado, as justificativas para a não doação também foram diversas, dentre as quais se destacaram:

- O fato de as pessoas desconhecerem o real conceito de morte encefálica e não acreditarem que ela é, de fato, a morte.
- A insegurança da pessoa que solicita a doação.
- A percepção de que pobres e ricos não têm as mesmas chances de receber um órgão quando necessário.
- O horário e o lugar inapropriados para a solicitação da doação.
- O desconhecimento da vontade prévia do falecido.
- A não permissão de sua religião.

Embora algumas famílias usem a religião como justificativa para a recusa da doação, a maioria das religiões é favorável a essa ação, considerada uma atitude altruísta e de generosidade para com o próximo, uma vez que pode salvar vidas e aliviar sofrimentos.

Com o objetivo de diminuir os índices de recusa por parte da família do doador, alguns aspectos devem ser levados em consideração no momento da entrevista:

- A entrevista deve ser conduzida por profissionais de saúde devidamente treinados para essa finalidade.
- Antes de iniciar a entrevista, deve-se assegurar de que a família foi comunicada da morte. Não se deve, em hipótese alguma, informar a morte no momento da solicitação.
- É conveniente preparar sempre a entrevista. Embora cada entrevista seja diferente, é recomendável seguir uma metodologia com fases sequenciais – início, comunicação da morte, opção da doação e término –, claramente diferenciadas, que não se devem misturar entre si.
- Considera-se apropriado não limitar o número de pessoas que participam da entrevista. Devem estar presentes todos aqueles que são relevantes na decisão, sendo importante manter-se o contato com eles.
- Durante a entrevista, deve-se ouvir com atenção os familiares e evitar interrompê-los.
- O entrevistador jamais deve demonstrar pressa, ou seja, deve-se dar o tempo que a família julgar conveniente para a sua decisão.
- É muito importante estabelecer uma relação de empatia, demonstrando que o entrevistador está ali não só para fazer o pedido de doação, mas também para prestar ajuda aos familiares.
- A solicitação do consentimento para a doação deve ser realizada de forma clara, sem rodeios, como uma opção, um direito, um privilégio ou uma forma de ajuda a outros.
- Independentemente do resultado da entrevista, esta deve terminar com sinais de afeto e condolências, mantendo a relação de ajuda até o último momento.
- Aconselha-se agradecer a família pela doação dias depois, por meio de carta ou ligação telefônica³⁷.

Em 2014, no Brasil, das 5.727 famílias de potenciais doadores em morte encefálica entrevistadas, 2.610 (46%) negaram a doação²⁰. Uma pesquisa de opinião ao Datafolha, em março de 2009, contratada pela ADOTE, uma ONG que trabalha pela doação de órgãos, mostrou que apenas 64% dos entrevistados doariam seus órgãos após a morte. Isso demonstra que o trabalho de conscientização da população, por meio de campanhas de esclarecimento e debates sobre as principais dúvidas acerca do tema doação e transplante, é fundamental para reversão desse quadro.

ASPECTOS LOGÍSTICOS

Uma vez autorizada a doação, é necessário preparar toda a logística intra e extra-hospitalar para proceder à retirada dos órgãos e tecidos.

Na logística intra-hospitalar, deve-se notificar a central estadual, fornecendo todas as informações necessárias, coletar material para HLA, bioquímica, cultura e sorologia e receber e analisar os resultados, no menor tempo possível, assim como agendar o centro cirúrgico, acionar as equipes de retirada e marcar o horário do início da cirurgia de remoção.

A logística extra-hospitalar é realizada pela central estadual, que faz a alocação dos órgãos e, em determinados casos, disponibiliza órgãos para a central nacional distribuir para outros estados.

A figura do coordenador hospitalar de transplante, ou dos profissionais da OPO, é fundamental para que todo o processo se desenvolva de maneira adequada. É ele quem toma as decisões necessárias para que toda a logística funcione adequadamente e facilitando a tarefa de todos os envolvidos, sempre em acordo com a central estadual de transplante.

ALOCAÇÃO DOS ÓRGÃOS E TECIDOS

A alocação dos órgãos e tecidos é de responsabilidade das centrais estaduais, por meio de programa informatizado fornecido pelo Sistema Nacional de Transplante (SNT). Os potenciais receptores em lista de espera têm seus dados clínicos e imunológicos registrados pela equipe de transplante no computador no momento da inscrição.

Quando surge um doador compatível, a central de transplantes emite uma lista dos possíveis receptores, baseada nos critérios previamente estabelecidos, para a alocação de cada órgão.

A transparência desse processo é fundamental para o desenvolvimento dos transplantes, pois a sociedade só doará órgãos se entender que o sistema de doações é justo e beneficia todos, com base em critérios de seleção verificáveis.

REMOÇÃO DOS ÓRGÃOS

Uma extração multiorgânica envolve dezenas de pessoas entre profissionais de saúde de distintos hospitais, aeroportos, ambulâncias etc. Nessa situação é indispensável que as equipes cirúrgicas que vão participar atuem de forma harmônica, facilitando a obtenção do maior número de órgãos viáveis.

Nos casos de morte por causa natural, a declaração de óbito deverá ser fornecida aos familiares antes de se iniciar a remoção dos órgãos e tecidos. Nos casos de morte por causa externa, o corpo deverá ser autopsiado – procedimento obrigatório e independente de doação – e depois ser emitido o atestado de óbito pelo médico legista.

Após a remoção de órgãos ou a necropsia, se realizada, o corpo deve ser condignamente recomposto para ser entregue, em seguida, aos familiares ou responsáveis legais.

TRANSPLANTES

Após a remoção e a distribuição dos órgãos e tecidos, os transplantes são realizados e os receptores passam a ser acompanhados, com a responsabilidade do centro de transplante de fornecer o resultado do seguimento, para se analisar o real benefício do procedimento.

CONCLUSÃO

Tendo em vista a complexidade do processo de doação-transplante, apenas entre 20% e 60% dos possíveis doadores tornam-se doadores efetivos, em decorrência da não detecção ou da não notificação da morte encefálica, ou por causa de contraindicações médicas ou problemas na manutenção do doador falecido ou, ainda, por recusa familiar à doação. O objetivo é ultrapassar 50% na taxa de efetivação^{1,9,15,16,22}. Na maioria dos países desenvolvidos, são efetivados de 15 a 35 doadores pmp/ano, enquanto no Brasil, em 2014, foram efetivados 14,2 doadores pmp²⁰, e a previsão é de atingir 20 doadores pmp em 2017.

Como o processo de doação-transplante é muito complexo, o objetivo da taxa de efetivação dos potenciais doadores notificados é ultrapassar os 50%, e ela tem variado de 15% a 67% na literatura. No Brasil, a taxa de efetivação, em 2014, foi de 29%; apenas Santa Catarina ultrapassou 40%, e nenhum estado atingiu 50% de efetivação²⁰. As principais causas de não efetivação da doação são a não autorização da família, as contraindicações médicas e os problemas na manutenção do potencial doador, resultando em parada cardíaca durante o processo. A meta para 2017 é obter 36% de taxa de efetivação, o que parece difícil, considerando o pequeno crescimento dessa taxa nos últimos anos.

Nos países desenvolvidos a taxa de doadores efetivos varia de 15 a 35 pmp/ano, enquanto no Brasil, em 2014, foi de 14,2 pmp; entretanto, essa taxa vem crescendo em torno de 10% ao ano desde 2007, quando era de 7,4 pmp. A meta é atingir 20 doadores efetivos pmp em 2017, com taxa de notificação de 55% e de efetivação de 36%. Se mantida essa taxa de crescimento, a meta da taxa de notificação (55 pmp) vai ser obtida, mas a meta da taxa de efetivação (36%) provavelmente não será alcançada, o que vai exigir aprimoramento em todas as etapas do processo de doação-transplante.

A sociedade participa de forma decisiva nesse processo, no seu início fornecendo os órgãos e no final beneficiando-se dos transplantes. Portanto, é imprescindível ampliar a conscientização da população sobre o significado e a importância do processo de doação-transplante.

REFERÊNCIAS

1. Garcia VD, Abbud Filho M, Keitel E, Neumann J. Situação atual do processo doação-transplante. In Garcia VD. *Por uma política de transplantes no Brasil*. 1ª ed. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2000, pp 19-35.
2. Scientific Registry of Transplant Recipients. www.srtr.transplant.hrsa.gov. (Accessed May 2013).
3. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Regulamento Técnico dos Transplantes.

4. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.489, de 8 de agosto de 1997. *Diário Oficial da União* 21/08/97.
5. Garcia VD, Noronha I, Senz IA, Pestana JOM. Doadores limítrofe no transplante renal. In Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos*. Segmento Farma Editora: São Paulo, 2006, pp 392-407.
6. Anaise D, Smith R, Ishimaru M et al. An approach to organ salvage from non-heartbeating cadaver donors under existing legal and ethical requirements for transplantation. *Transplantation* 1990; **49** (2): 290-294.
7. Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J et al. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11** (2): 350-358.
8. Daemen JW, Oomen AP, Kelders WP, Kootstra G. The potential pool of non-heart-beating kidney donors. *Clin Transplant* 1997; **11** (2): 149-154.
9. Matesanz R. Meeting the Organ Shortage: An European Consensus Document. *Newsletter Transplant* 1999; **4**: 4-17.
10. Decreto-Lei nº 2.268, 30 de junho de 1997. *Diário Oficial da União* 1º/07/97.
11. Garcia VD, Vasconcelos L, Abbud-Filho V. The riskiest job in medicine [letter to the editor]. *Am J Transplant* 2010; **10** (5): 1334.
12. Nathan HM, Jarrell BE, Broznik B et al. Estimation and characterization of the potential renal organ donor pool in Pennsylvania. Report of the Pennsylvania Statewide Donor Study. *Transplantation* 1991; **51** (1): 142-149.
13. Aranzábal J, Texeira JB, Darpon I et al. Capacidad generadora de donantes de órganos de la Comunidad Autónoma del País Vasco: control de calidad. *Rev Esp Trasp* 1995; **4** (1): 14-18.
14. Evans RW, Orians CE, Ascher NL. The potential supply of organs donors. *JAMA* 1992; **267**: 239-246.
15. Espinel E, Deulofeu R, Sabater R et al. The capacity for organ generation of hospitals in Catalonia, Spain: a multicentre study. *Transplant Proc* 1989; **21**: 1419-1421.
16. Gore SM, Cable DJ, Holland AJ. Organ donation from intensive care units in England and Wales: two year confidential audit of deaths in intensive care. *Br Med J* 1992; **304** (6823): 349-355.
17. Navarro A, Escalante JL, Andrés A. Donor detection and organ procurement in the Madrid region. Group of Transplant Coordinators of the Region of Madrid. *Transplant Proc* 1993; **25** (6): 3130-3131.
18. Pestana JO, Vaz ML, Delmonte CA et al. Organ donation in Brazil. *Lancet* 1993; **341** (8837): 118.
19. Santos ALGA, Silva AAM, Santos RF. Estimativa do número potencial de doadores cadavéricos e da disponibilidade de órgãos e tecidos para transplantes em uma capital do nordeste do Brasil. *J Bras Nefrol* 2006; **28** (1): 25-30.
20. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2014, v. 20, p. 98.
21. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dados globais da captação de órgãos por estado. Registro Brasileiro de Transplantes 2007, v. 2), p. 27.
22. Garcia VD, Miranda T, Pinto JBT. O processo doação-transplante. In Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos*. Segmento Farma: São Paulo, 2006, pp 115-127.
23. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. *Diário Oficial da União*.
24. Schein AE, Carvalho PRA, Rocha TS et al. Avaliação do conhecimento de intensivistas sobre morte encefálica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; **20** (2): 144-148.
25. Andrés A. Donor's selection: organ viability criteria. *Organs and Tissues* 2001; **4**: 147-156.

26. Sanchez Ibanez J, Fischer-Froehlich DL. Donor selection: an update. *Organs and Tissues* 2002; **5**: 169-174.
27. López-Navidad A. La evaluación clínica del donante de órganos. In López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F (ed). *El donante de órganos y tejidos: evaluación y manejo*. Springer-Verlag Ibérica: Barcelona, 1997, pp 162-170.
28. Muller E. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *New Eng J Med* 2010; **363**: 2336-2337.
29. Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA et al. HTLV-1 in solid-organ transplantation: current challenges and future management strategies. *Transplantation* 2012; **94** (11): 1075-1084.
30. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C et al. Screening and treatment of Chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the Chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011; **11** (4): 672-680.
31. Diretrizes AMIB para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador falecido adulto. Parte 1. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; **23** (3): 255-268.
32. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. *Diário Oficial da União*.
33. Ploeg RJ, Niesing J, Sieber-Rasch MH et al. Shortage of donation despite an adequate number of donors: a professional attitude? *Transplantation* 2003; **76** (6): 948-955.
34. Gómez P, Santiago C. La negativa familiar, causas y estrategias. *Rev Esp Trasplant* 1995; **4**: 334-337.
35. Potlecher T, Jacob F, Pain I, Simon S, Pivrotto M. Information des familles des donneurs d'organes facteurs d'acceptation ou de refus du don. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; **12**: 478-482.
36. Frutos MA, Blanca MJ, Rando B et al. Actitud de las familias de donantes y no donantes de órganos. *Rev Esp Trasplant* 1994; **3**:163-169.
37. Comazzi AM. Family follow-up after organ donation. *Organs and Tissues* 1999; **2**: 111-113.

Valter Duro Garcia • Sérgio Roberto Haussen • Amanda Acauan de Aquino
• Gabriel Sartori Pacini • Lucas Matteus Silva de Mello

DEFINIÇÃO DE MORTE

Talvez não exista nenhum aspecto na história da humanidade que tenha resistido tanto às transformações da sociedade quanto o conceito de morte¹. Atualmente, a definição de morte mais aceita, em termos médicos, é o término das funções vitais, considerando que é difícil precisar o exato momento de sua ocorrência, por não constituir fato instantâneo, mas, sim, uma sequência de fenômenos gradativamente processados nos vários órgãos e sistemas de manutenção da vida^{2,3}. Além disso, a utilização de meios artificiais de manutenção e suporte de vida dificultou ainda mais a definição precisa de morte².

Alguns acreditavam que a morte estava relacionada apenas com a parada da respiração e da circulação sanguínea e com a assistolia. Por outro lado, outros acreditavam que, além de o ser humano perder as funções circulatórias e respiratórias, ele também perdia as funções do tronco encefálico e do córtex cerebral. Assim, estabeleceram-se os centros cerebrais mais elevados como condição para a manutenção da vida, por serem eles que possibilitam o mínimo de consciência. Cabe destacar que, mesmo que o cerebelo ou algumas regiões cerebrais estejam funcionando, eles não garantem, por si, a existência de uma pessoa, porque não lhe dão consciência. Daí surgem teorias que defendem a definição de morte orientada para o cérebro como um todo e que se baseiam no fato de que uma constatação menos rigorosa favoreceria o mau uso, e outras que defendem a definição em termos da morte das funções nobres⁴. Sendo assim, seu significado tem evoluído com o passar dos tempos, conforme as novas descobertas da ciência e novos métodos de diagnóstico. Sua evolução conceitual se baseia desde a falta de compreensão dos primatas até a constatação de morte encefálica (ME), passando por fenômenos como putrefação cadavérica, constatação da rigidez e

resfriamento do cadáver, diagnóstico de cessação da respiração, da parada da circulação sanguínea e da assistolia.

A morte é sempre a morte do encéfalo, sendo causada por eventos intra ou extracranianos. Os eventos extracranianos, que ocorrem em 99% dos casos de morte, podem acarretar a morte do encéfalo em decorrência da falta de circulação, com consequente desoxigenação e nutrição cerebral, que pode ocorrer no caso de parada cardiorrespiratória durando tempo suficiente para que o encéfalo “morra”.

MORTE ENCEFÁLICA

Em virtude dos diversos dilemas éticos que surgiram e da escassez de doadores de órgãos para transplantes, surgiu a necessidade de se estabelecerem critérios clínicos e tecnológicos para a constatação da morte encefálica, hoje, no Brasil, previstos na Resolução CFM nº 1.480, de 21 de agosto de 1997^{5,3}. Os critérios são baseados na ausência de atividade cerebral, incluindo o tronco encefálico, e foram disciplinados pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), no uso das atribuições conferidas pela Lei nº 3.268/57^{6,3}, regulamentada pelo Decreto nº 44.045/58⁷ e, ainda, em atenção ao previsto no art. 3º da Lei nº 9.434/97⁸, que considera a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante.

A morte encefálica é a constatação irremediável e irreversível da lesão central nervosa e significa morte clínica, legal ou social. O termo “morte cerebral” não deve ser utilizado, porque o cérebro compreende o telencéfalo e o diencéfalo, não incluindo o tronco encefálico. A completa disfunção do tronco encefálico é essencial para o diagnóstico de ME. A ME representa o estado clínico em que as funções cerebrais (telencéfalo e diencéfalo) e do tronco encefálico foram perdidas de forma irreversível⁹. A ME adquiriu um estatuto próprio e sua definição foi estabelecida por lei e normas complementares. Na ME, constatada por meio de diagnóstico preciso com vários testes e exames, não existe nenhuma atividade do córtex e do tronco cerebral, responsáveis pela respiração do indivíduo, o que a diferencia de vida vegetativa permanente, em que pode haver atividade do tronco cerebral e o paciente pode respirar espontaneamente. Em ambas, o nível de consciência pode ser considerado zero¹⁰. O diagnóstico pode ser estabelecido após a realização de dois exames clínicos por profissionais diferentes que não tenham nenhum vínculo com a equipe de transplantes. É obrigatória, em alguns países, entre eles o Brasil, a realização de exame complementar compatível com ausência de perfusão cerebral, de atividade elétrica cortical ou de metabolismo encefálico. De acordo com a Resolução nº 1.480 do CFM, o intervalo entre os exames clínicos deve ser de, no mínimo, 6 horas para adultos⁹.

Como citado anteriormente, a morte encefálica ocorre por lesão intracraniana ou por evento extracraniano que dure tempo bastante para causar lesão.

De acordo com o Comitê *ad hoc* da Universidade de Harvard, “é um estado em que há perda da capacidade de consciência, junto com perda irreversível da capacidade de ventilar espontaneamente, mesmo mantendo, por certo período, uma função cardíaca evidente”. Nesse contexto, apenas cerca de 1% das mortes registradas é decorrente primariamente de

morte encefálica, sendo a grande maioria por parada cardíaca irreversível. Grande parte dos casos de morte encefálica é decorrente de traumatismo cranioencefálico (TCE) e de acidentes vasculares encefálicos. As demais causas, menos comuns, são tumores do sistema nervoso central (SNC), anoxia pós-parada cardíaca, intoxicações e meningites.

Como citado anteriormente, deve-se observar que existe certa diferença entre conceitos muito utilizados em termos de diagnóstico de morte: morte encefálica e morte cerebral. Esta última pode ser diferenciada de morte encefálica por manter as funções do tronco cerebral preservadas, ao passo que a primeira tem como característica a cessação de todas as funções do encéfalo, incluindo cérebro e tronco encefálico.

TERMINOLOGIA

O termo “morte encefálica” se aplica à condição final, irreversível e definitiva de cessação das atividades do cérebro e do tronco cerebral¹¹. No tronco cerebral, localizam-se diversas estruturas responsáveis pelo controle de nossas funções vitais, tais como da pressão arterial e da atividade cardíaca e respiratória.

O estado vegetativo persistente difere do conceito de morte encefálica, porque nele há perda por anoxia das funções corticais, mas há manutenção das funções do tronco cerebral. Assim, o corpo do indivíduo ainda conserva a capacidade de se manter funcionando, ele ainda abre os olhos, respira espontaneamente e pode viver por semanas, meses ou anos. Ainda há outras diferenças mais aplicáveis entre esses dois estados (ver figura 7.1). Por exemplo, na ressonância magnética funcional do paciente em estado vegetativo, podem estar presentes elementos que sugerem consciência¹²⁻¹⁶, ao passo que na morte encefálica não há nenhum

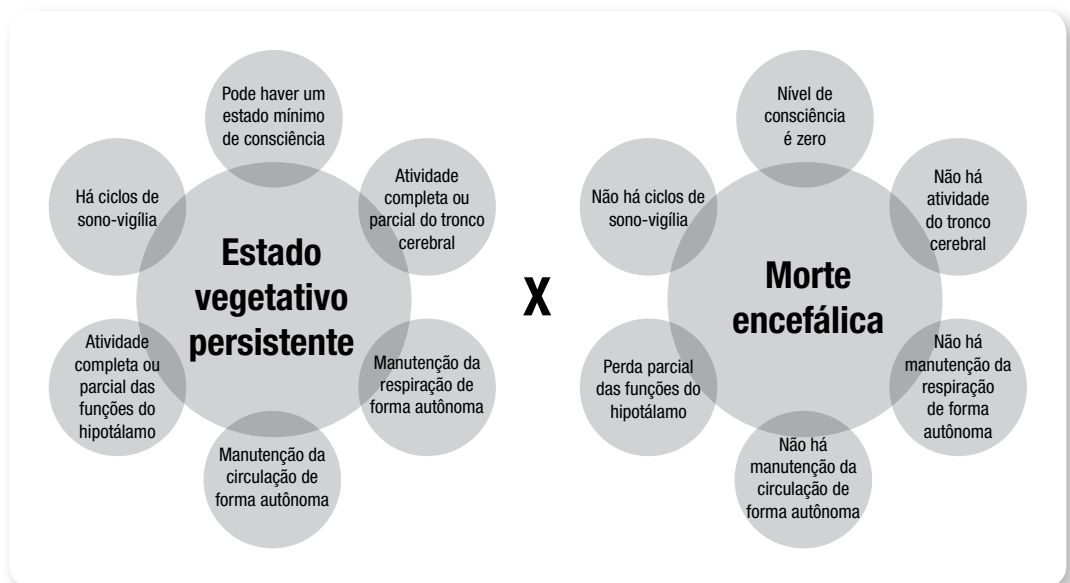


Figura 7.1. Diferenças entre estado vegetativo persistente e morte encefálica.

tipo de atividade encefálica durante esse exame. Ao mesmo tempo, existem vários relatos que descrevem a recuperação pelo menos de consciência mínima depois de muitos meses em estado vegetativo^{11,17}. Assim, não se deve fazer o diagnóstico de estado vegetativo persistente antes de três meses, devendo-se, no mínimo, aguardar por um ano após traumatismo craniano¹¹. No entanto, o importante no paciente em estado vegetativo é a possibilidade de manter os órgãos funcionando por tempo indeterminado, enquanto o paciente em morte encefálica pode ser mantido, com todas as medidas adequadas, apenas por curto espaço de tempo, medido em dias^{11,18}. Por fim, o estado vegetativo persistente distingue-se inequivocamente do estado de morte cerebral, quer por critérios clínicos, quer por critérios laboratoriais. Igualmente, o prognóstico é completamente distinto, por isso eles requerem abordagens clínicas e terapêuticas totalmente diversas¹⁹.

HISTÓRICO

A morte é a indelével certeza da condição humana, embora quase sempre recalcada, constituindo intrínseca peculiaridade do *Homo sapiens*, o único vivente que tem consciência de sua própria finitude²⁰. Sem embargo, a morte está longe de ser um tema de fácil abordagem e manejo, sobretudo nos dias atuais – mas não somente hoje²¹. Muitas vezes tem sido vedada, nos mais distintos ambientes e lugares, a questão da morte como assunto de debate, tornando-a um genuíno tabu, em relação ao qual se adota a esquiva como atitude principal²¹.

Não é à toa que o conceito de morte ainda é discutido – e, provavelmente, será para sempre discutível²⁰. O grande avanço nesse âmbito, no século XIX, foi a caracterização da morte pela cessação dos batimentos cardíacos – a morte clínica anteriormente mencionada –, enquanto, atualmente, a irreversibilidade de uma parada cardíaca, após reanimação, ou a morte encefálica podem ser consideradas conceitos preponderantes de óbito. Todavia, mesmo o conceito de morte encefálica, conforme discutido, é sujeito a controvérsias em alguns dos seus aspectos^{7,22}.

Em 1740, o anatomista Jacques Benigne Winslow publicou o artigo “A incerteza dos sinais da morte e do perigo do enterro e das dissecações prematuras”, colocando em dúvida o conceito de morte, pois o único sinal seguro de morte seria a putrefação (decomposição).

Em 1819, René Théophile Hyacinthe Laënnec inventou o estetoscópio, o qual permitiu aos médicos avaliarem as funções cardiorrespiratórias com precisão. Tal instrumento, entretanto, levou muitos anos para ser aceito como útil para os médicos.

Com o desenvolvimento das técnicas e cuidados intensivos e sua ampla aplicação, a partir dos anos 1950, chegou a ser uma situação comum nos hospitais ter pacientes em estado de coma profundo e inconscientes, com graves lesões cerebrais, sendo mantidos com respiração artificial por meio de ventiladores mecânicos. Esse estado tem sido reconhecido há muitos anos e tem sido preocupação da classe médica estabelecer critérios de diagnóstico com tal rigor que, uma vez cumpridos, o ventilador mecânico possa ser desconectado com a segurança de que não havia nenhuma possibilidade de recuperação.

A capacidade técnica de manter artificialmente as funções vitais tem-se constituído em tema de grande interesse público, assim como o dilema de quando desconectar o ventilador.

No final dos anos 1950, na França, surgiram os relatos iniciais de *coma dépassé*² (além coma) e de “morte do sistema nervoso”²⁰. Tratava-se de pacientes com lesões estruturais do cérebro, geralmente traumáticas, em coma profundo, com apneia persistente, sem reflexos do tronco cerebral e com o cérebro eletricamente silencioso (eletroencefalograma – EEG plano). Pareciam cadáveres, mas, se a respiração artificial fosse mantida, apresentavam batimentos cardíacos. A desconexão do ventilador não produzia movimentos respiratórios, sugerindo que os neurônios do tronco cerebral estavam mortos, sendo incapazes de responder ao mais potente estímulo habitual: a hipercapnia.

Foi também descrita pela primeira vez, na autópsia de uma pessoa cuja respiração e batimentos cardíacos haviam sido mantidos por meio de um ventilador por vários dias, a autólise maciça do cérebro⁷, comprovando que esse cérebro já estava morto há alguns dias.

O papa Pio XII, em 1958, declarou que todo pronunciamento sobre a morte é de responsabilidade da medicina, e não da Igreja. Disse, ainda, que concerne ao médico dar uma precisa e clara definição de morte e do momento em que ocorreu e que não é obrigatório continuar empregando medidas extraordinárias por tempo indefinido em casos sem esperança²³.

A contribuição francesa nesse sentido foi decisiva. No começo de 1959, um grupo de neurofisiologistas e neurocirurgiões de Lyon^{24,25} descreveu uma condição que eles chamaram de “morte do sistema nervoso”, caracterizada por coma apneico, ausência de reflexos e tronco encefálico e cérebro eletricamente silenciosos. Esses autores consideraram esse estado como equivalente às “preparações coração-pulmão” dos fisiologistas, justificando, portanto, desconectar o respirador.

Poucos meses mais tarde, dois neurologistas, Mollaret e Goulon²⁶, que trabalharam no Hospital Claude Bernard, em Paris, estudaram 23 pacientes com lesões intracranianas estruturais e outros três com sequelas neurológicas após parada cardíaca, descritos na mesma condição do *coma dépassé*, para se referir a um único estado de coma profundo. Esses autores se referem às dificuldades de definir “a última fronteira da vida”.

Mollaret e Goulon, em 1959, descreveram a situação de *coma dépassé*, em que se encontra um cérebro morto em um corpo vivo. Desde então, muitos autores têm tentado demonstrar como se define e se diagnostica a morte encefálica²⁶.

Morte encefálica é uma definição que começou a ser utilizada na década de 1960, nos Estados Unidos e na maior parte da Europa, para justificar o desligamento dos ventiladores mecânicos. Uma pessoa diagnosticada com morte encefálica pode ser sustentada pelo respirador por algumas horas, dias e, mais recentemente, por períodos mais longos de tempo. Mediante esses avanços tecnológicos, muitas pessoas com morte encefálica mantêm seus corações batendo “naturalmente”²⁷.

Quase uma década após a descrição de *coma dépassé* por Mollaret e Goulon em 1959, o Comitê *ad hoc* da Escola Médica de Harvard, em 1968, estabeleceu os critérios de coma irreversível para o diagnóstico de morte encefálica, os quais estão apresentados na figura 7.2.

Havia a necessidade de repetição dos testes em 48 horas e a exclusão de hipotermia e de uso de drogas depressoras do SNC²⁹. Embora todos os indivíduos que preencheram o “critério de Harvard” estivessem mortos, observou-se que muitos deles não mantiveram a circulação sanguínea por tempo suficiente para permitir um período de observação de 48 horas. Isso levou à suposição de que esse critério era muito excludente³⁰. Cinco anos antes do estabelecimento dos “Critérios de Harvard”, um cirurgião belga, Guy Alexandre, propôs um grupo de critérios diagnósticos de morte encefálica, vindo a realizar o primeiro transplante renal com um doador em morte encefálica²⁸.



Fonte: Adaptada do Comitê *ad hoc* da Escola Médica de Harvard.

Figura 7.2. Critérios propostos pelo Comitê *ad hoc* da Escola Médica de Harvard para diagnóstico de coma irreversível.

Na caracterização da morte encefálica, inúmeros simpósios e congressos foram realizados com o objetivo de elaborar documentos nesse sentido, como a “Declaração de Sidney”, em 1968, que estabeleceu que: “A dificuldade é que a morte encefálica é um processo gradual de nível celular, já que a capacidade dos tecidos de suportar a falta de oxigênio é variável. Sem dúvida, o interesse clínico não reside no estado de conservação dos tecidos isolados, e sim no interesse da pessoa. Essa conclusão tem que se basear no juízo clínico, complementado por instrumentos auxiliares, dentre os quais é o eletrencefalógrafo o mais útil. Em geral, nenhuma prova instrumental isolada é inteiramente satisfatória no estado atual da medicina e nenhum método técnico pode substituir o juízo global do médico”.

No mesmo ano, o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), vinculado à Organização Mundial da Saúde (OMS) e à Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco), reuniu-se em Genebra e estabeleceu critérios sobre morte encefálica, aprovados por unanimidade, em declaração conjunta por todos os países que ali compareceram, fundada sobre “o que se deve entender por morte do doador”, em casos de transplantes. Tais critérios são apresentados na figura 7.3.

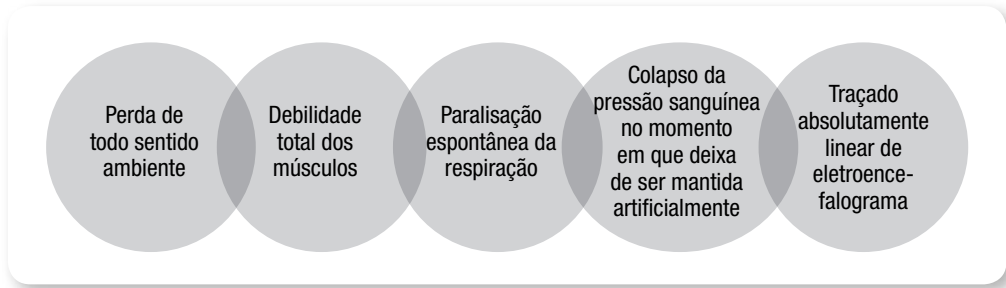


Figura 7.3. Sinais de morte.

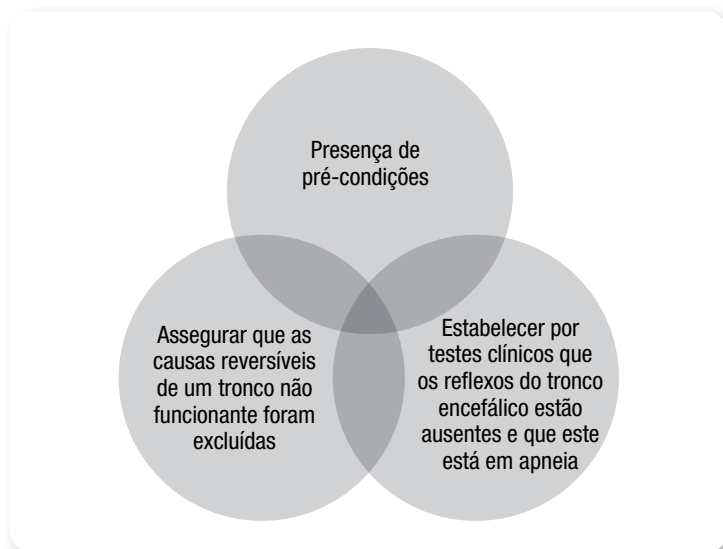
Depois das experiências dos primeiros transplantes é que a OMS, a Organização Mundial dos Médicos, a Escola Médica de Harvard e outras instituições deram uma nova definição de morte – a de morte encefálica –, legitimada no ano de 1969²⁹.

Em 1971 são publicados os denominados Critérios de Minnesota³⁰, por considerarem os Critérios de Harvard demasiado restritivos. Admitiu-se como desnecessária a abolição dos reflexos espinhais e o EEG passou a ser opcional. Foi proposto um tempo de 4 minutos para o teste de apneia, e as avaliações deveriam ser repetidas após 12 horas. Foram, ainda, introduzidos os conceitos de causa conhecida e irreparável, além da exclusão de fatores metabólicos. O tronco cerebral foi considerado como o componente crítico, em termos de lesão e de observação. Também, na União Soviética, foram publicados em 1971 os critérios de morte encefálica e coma supraterminal³¹.

Em 1974, o médico chefe do Departamento de Saúde e Segurança Social pediu aos Colégios Reais da Inglaterra que considerassem a definição de morte encefálica e seu diagnóstico. A questão surgiu no contexto do estabelecimento da morte de possíveis doadores de órgãos, mas teve maior interesse para todas as situações clínicas em que as funções vitais eram unicamente mantidas por meios mecânicos. Em resposta àquela solicitação, foi escrito um documento, aprovado, unanimemente, pela Conferência dos Colégios Reais e Faculdades do Reino Unido.

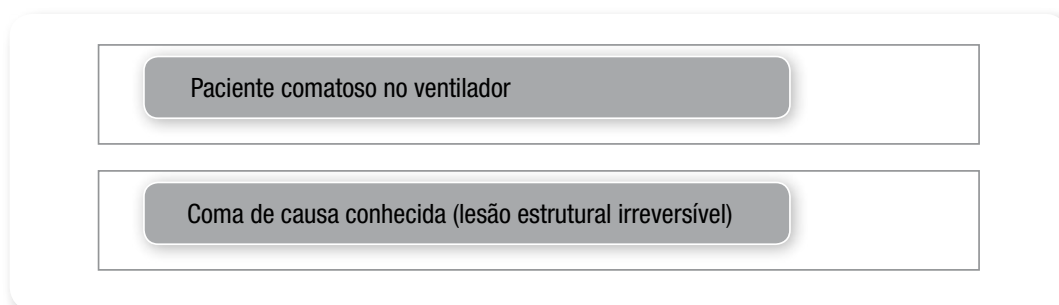
O critério de morte encefálica elaborado pela Conferência dos Colégios Reais e Faculdades do Reino Unido, em 1976, ficou conhecido como Código UK e envolve três passos (Figura 7.4):

Os testes devem ser repetidos de 6-48 horas. Não são exigidos exames gráficos ou de imagem. A seguir, estão os requisitos para o diagnóstico de morte encefálica pelo Código UK (Figuras 7.5 a 7.7):



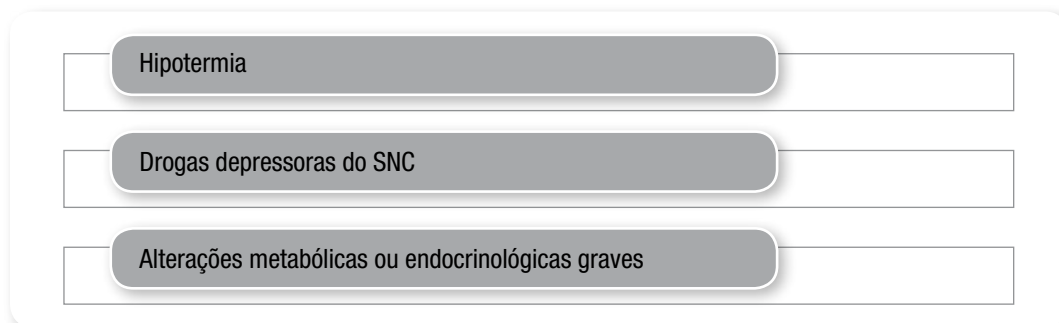
Fonte: Adaptada do Código UK.

Figura 7.4. Três passos do Código UK.



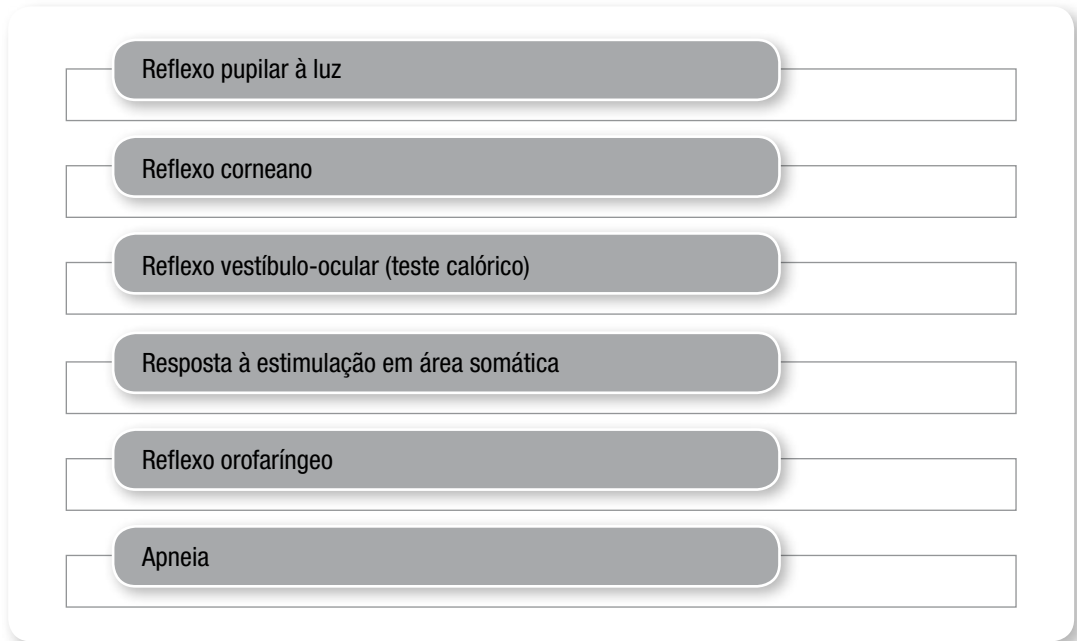
Fonte: Adaptada do Código UK.

Figura 7.5. Pré-condições para diagnóstico de morte encefálica segundo o Código UK.



Fonte: Adaptada do Código UK.

Figura 7.6. Exclusões para diagnóstico de morte encefálica segundo o Código UK.



Fonte: Adaptada do Código UK.

Figura 7.7. Testes para diagnóstico de morte encefálica segundo o Código UK – Ausência de reflexos do tronco cerebral.

Em 1977, é lançado nos Estados Unidos um estudo colaborativo, prospectivo, sobre morte encefálica, do qual resulta, em 1981, o relatório da Comissão Presidencial sobre Assuntos Éticos³². Nele, encontram-se as bases legais e filosóficas de morte encefálica, em adição à base médica, na perspectiva dos Estados Unidos. É, então, defendido o conceito de morte holocerebral. Em termos técnicos, o EEG é desejável, permitindo a repetição das provas clínicas nos adultos às 6 horas, e caso não haja recurso a meios complementares de diagnóstico confirmatórios, a repetição será às 12 horas. Em caso de anoxia, a repetição das provas deve ser efetuada após 24 horas. O documento obriga a exclusão de doentes em descorticação, descerebração ou com crises convulsivas. Advoga, ainda, a exclusão e compensação de falência hemodinâmica (choque)³².

Em 1981, a Comissão Presidencial para o Estudo dos Problemas Éticos em Medicina publicou, nos Estados Unidos, um Ato Uniforme para a Declaração de Morte: “um indivíduo que apresenta cessação irreversível das funções respiratórias e circulatórias ou cessação irreversível de todas as funções do cérebro, incluindo o tronco cerebral, está morto”.

CAUSAS DE MORTE ENCEFÁLICA

A morte encefálica pode ser causada basicamente por três fatores: aumento da pressão na caixa craniana, perda importante de massa encefálica e falta de circulação encefálica. Esses sintomas decorrem de inúmeras causas e tendem a aparecer em conjunto.

A primeira evidência que leva à investigação de morte encefálica é o estado de coma do paciente. Sendo assim, é importante conhecer a causa desse estado para que se torne possível a realização de testes para o diagnóstico de ME³². As principais causas de morte encefálica, responsáveis por mais de 80% dos casos, são o TCE e os acidentes vasculares cerebrais, seguidos por encefalopatia anóxica e por tumor primário do SNC. O TCE pode ser dividido didaticamente em mecanismo, gravidade e morfologia³³.

O mecanismo descreve a lesão desse trauma como penetrante ou contusa (fechada).

A gravidade é o parâmetro baseado na escala de Glasgow, uma escala numérica que mede o nível de consciência do paciente e pode variar de 15 (trauma leve) a 3 (trauma grave)³⁴.

A morfologia do TCE pode ser dividida em lesões extracranianas, fraturas do crânio e lesões intracranianas. As primeiras podem ser causa de hematomas subgaleais e de sangramentos importantes no couro cabeludo, os quais são especialmente problemáticos na infância. As fraturas podem ser lineares, cominutivas – quando o osso é esmagado ou estilhaçado – ou com afundamento. Esse último tipo de fratura tem grande ligação com lesões de dura-máter e intracranianas. Essas lesões podem ser focais – como hematomas extra e subdurais – ou difusas – como edema, concussão ou ingurgitamento cerebral. Esse segundo tipo de lesão é mais frequente em crianças, uma vez que seus encéfalos imaturos têm maior quantidade de água e, além disso, há desproporção entre seus troncos e cabeças, o que possibilita movimento pendular maior³⁴.

É importante ressaltar que o TCE geralmente causa morte encefálica quando existem complicações que criam falta de oxigenação do cérebro, isto é, quando há choque hipovolêmico, hematomas que elevam a pressão intracraniana e herniações que comprimem o bulbo, causando parada cardiorrespiratória com duração de mais de 45 minutos.

Outras causas de morte encefálica são relacionadas também a problemas na vascularização encefálica, sendo, na maioria dos casos, obstruções dos vasos, como tumores e trombos, ou inflamações que interrompem a circulação sanguínea ou líquórica, como meningites. Essas complicações tornarão a pressão dentro da caixa craniana maior que a pressão sistólica, impedindo o fluxo arterial.

Além do mais, diversos acontecimentos podem causar parada cardiorrespiratória, que, por consequência, prejudica a irrigação encefálica e, de acordo com o tempo de permanência nesse estado, pode vir a resultar em morte do encéfalo.

DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

Segundo a Resolução do CFM nº 1.489, de 8 de agosto de 1997⁵, para fazer o diagnóstico de morte encefálica, deve-se, primeiramente, conhecer a causa da morte do paciente. Posteriormente, poderão ser realizados os testes que comprovarão essa hipótese.

No Brasil, o CFM é que determinou os critérios de diagnóstico, por meio da Resolução nº 1.480, previamente citada (ver figura 7.8):



Fonte: Adaptada do Conselho Federal de Medicina.

Figura 7.8. Testes clínicos exigidos pelo CFM para o diagnóstico de morte encefálica.

Art. 1º A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias.

Art. 2º Os dados clínicos e complementares deverão ser registrados no “Termo de Declaração de Morte Encefálica” (ver figura 7.8). Podem ser feitos acréscimos ao presente termo, que deverão ser aprovados pelos CRMs, sendo vedada a supressão de qualquer item.

Art. 3º A morte encefálica deverá ser consequência de processo irreversível e de causa conhecida.

Art. 4º Os parâmetros clínicos a serem observados para o diagnóstico de morte encefálica são: coma aperceptivo com ausência de atividade motora supraespinal e apneia.

Art. 5º Os intervalos mínimos entre as duas avaliações clínicas são definidos pela faixa etária (Tabela 7.1).

- Art. 6º Os exames complementares deverão demonstrar de forma inequívoca:
- a) ausência de atividade elétrica cerebral ou
 - b) ausência de atividade metabólica cerebral ou
 - c) ausência de perfusão sanguínea cerebral.

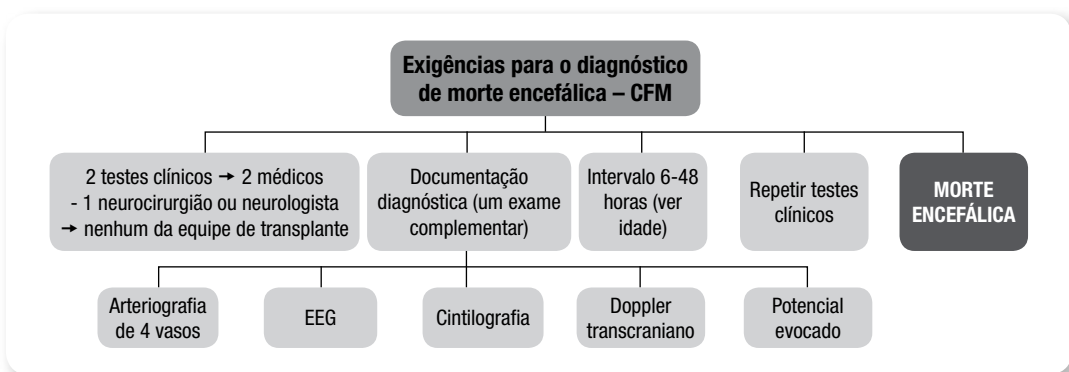
Tabela 7.1. Intervalo de tempo entre os testes e tipo de exame complementar exigido, de acordo com a idade

Idade	Intervalo entre testes clínicos	Exame complementar
7 dias a 2 meses incompletos	48 horas	2 EEG com intervalo de 48 horas
2 meses a 1 ano incompleto	24 horas	2 EEG com intervalo de 24 horas
1 ano a 2 anos incompletos	12 horas	Qualquer; se EEG: 2 com intervalo de 12 horas
Acima de 2 anos	6 horas	Qualquer

O DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para ter certeza de que o resultado do coma do paciente é a morte encefálica, a legislação brasileira define que devem ser feitos testes clínicos, conforme apresentado anteriormente, a fim de comprovar esse estado do paciente. Os testes devem ser realizados por dois médicos, que não devem participar, posteriormente, das equipes de remoção ou transplante de seus órgãos, e um deles deve possuir título de especialista em neurologia ou neurocirurgia³⁵. Essa última exigência, não citada na resolução do CFM, foi publicada no Decreto-Lei nº 2.268, que regulamenta a Lei nº 9.434, de 1997.

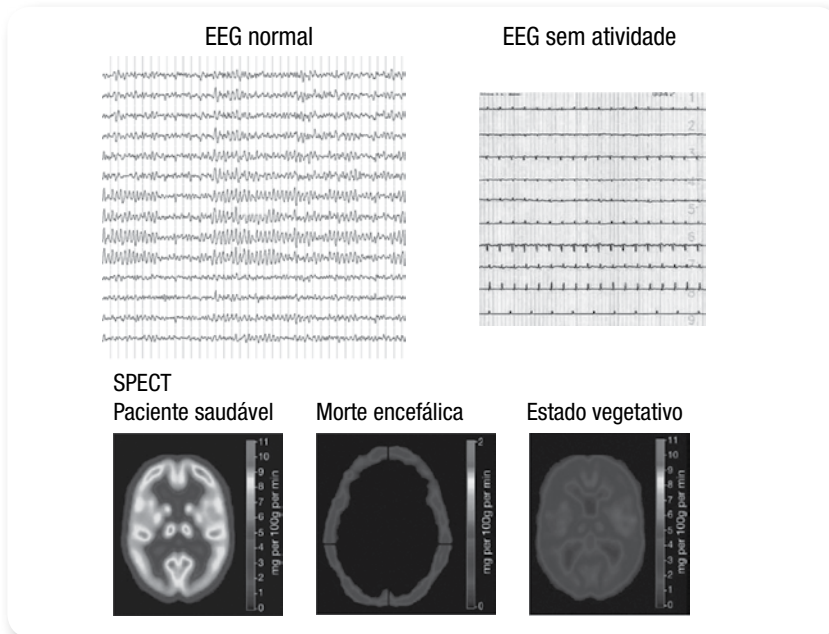
Devem ser realizados pelo menos dois testes clínicos (Tabela 7.1), os quais necessitam ser repetidos após um intervalo mínimo de 6 a 48 horas entre os testes, dependendo da idade, devendo ser realizado um teste documental⁵ (ver figura 7.9 e tabela 7.1). Os critérios para o diagnóstico de morte encefálica não são válidos para crianças com menos de 7 dias de vida, em razão da imaturidade do tronco encefálico.



Fonte: Adaptada do Conselho Federal de Medicina.

Figura 7.9. Exigências do CFM para o diagnóstico de morte encefálica.

O exame complementar (ver figura 7.10) deverá demonstrar, de forma clara, a ausência de atividade elétrica cerebral, ou de atividade metabólica cerebral ou, ainda, de perfusão sanguínea cerebral.



Fonte: Acervo do Dr. Valter Duro Garcia. Copyright© 2005 Nature Publishing Group. Nature Reviews, Neuroscience.

Figura 7.10. Exames complementares: comparação morte encefálica com indivíduo normal.

COMPROVAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

Após o primeiro exame, realizado em intervalo determinado segundo a idade do paciente (Tabela 7.1), é feito, então, um segundo teste, cujo objetivo é confirmar o diagnóstico de morte encefálica. Esse teste de comprovação é feito após um período determinado, para que o paciente possa reagir ou apresentar algum estímulo significativo, o qual possibilite a exclusão desse diagnóstico. Caso o paciente permaneça com a atividade cerebral constante em relação à atividade do primeiro exame, faz-se o segundo teste, a fim de comprovar o diagnóstico sugerido pelos médicos anteriormente. Essa comprovação é feita por meio da repetição dos exames clínicos, cujo intervalo varia de acordo com a idade do paciente.

Após a realização desses exames, os dados clínicos e complementares devem ser registrados no “Termo de declaração de morte encefálica” (Figura 7.11) e o paciente é declarado como morto. Com isso, é obrigatória a notificação à central de transplantes vinculada à unidade hospitalar. Isso consta no art. 9º da Resolução do CFM nº 1.489, de 8 de agosto de 1977, que diz o seguinte: “Constatada e documentada a morte encefálica, deverá o Diretor-Clínico da instituição hospitalar, ou quem for delegado, comunicar tal fato aos responsáveis legais do paciente, se houver, e à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos a que estiver vinculada a unidade hospitalar onde o mesmo se encontrava internado”.

TERMO DE DECLARAÇÃO DE MORTE ENCEFÁLICA
(Res. CFM nº 1.480 de 08/08/97)

Nome: _____
 Pai: _____
 Mãe: _____
 Idade: _____ anos _____ meses _____ dias Data de nascimento: ____/____/____
 SEXO: M F RAÇA: A B N Registro Hospitalar: _____

A. CAUSA DO COMA

A.1. Causa do coma:

A.2. Causas do coma que devem ser excluídas durante o exame

- a) Hipotermia () SIM () NÃO
 b) Uso de drogas depressoras do sistema nervoso central () SIM () NÃO

Se a resposta for sim a qualquer um dos itens, interrompe-se o protocolo

B. EXAME NEUROLÓGICO – Atenção: verificar o intervalo mínimo exigível entre as avaliações clínicas, constantes da tabela abaixo:

IDADE	INTERVALO
7 dias a 2 meses incompletos	48 horas
2 meses a 1 ano incompleto	24 horas
1 ano a 2 anos incompletos	12 horas
Acima de 2 anos	6 horas

(Ao efetuar o exame, assinalar uma das duas opções SIM/NÃO, obrigatoriamente, para todos os itens abaixo)

Elementos do exame neurológico	Resultados	
	1º exame	2º exame
Coma aperceptivo		
Pupilas fixas e arreativas	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ausência de reflexo corneopalpebral	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ausência de reflexos	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ausência de respostas às provas calóricas	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ausência de reflexo de tosse	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Apneia	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO
Ausência de reflexos oculocefálicos	() SIM () NÃO	() SIM () NÃO

C. ASSINATURAS DOS EXAMES CLÍNICOS – (Os exames devem ser realizados por profissionais diferentes, que não poderão ser integrantes da equipe de remoção e transplante).

1 - PRIMEIRO EXAME DATA: ____/____/____ HORA: ____:____ NOME DO MÉDICO: _____ CRM: _____ FONE: _____ END.: _____ ASSINATURA: _____	2 - SEGUNDO EXAME DATA: ____/____/____ HORA: ____:____ NOME DO MÉDICO: _____ CRM: _____ FONE: _____ END.: _____ ASSINATURA: _____
--	---

D. EXAME COMPLEMENTAR – Indicar o exame realizado e anexar laudo com identificação do médico responsável.

1. Angiografia cerebral	2. Cintilografia radioisotópica	3. Doppler transcraniano	4. Monitorização da pressão intracraniana	5. Tomografia computadorizada com xenônio
6. Tomografia por emissão de fóton único	7. EEG	8. Tomografia por emissão de pósitrons	9. Extração cerebral de oxigênio	10. Outros (citar) _____

Fonte: Adaptada do Conselho Federal de Medicina.

Figura 7.11. Termo de declaração de morte encefálica no Brasil.

CRITÉRIOS DE MORTE ENCEFÁLICA

A irreversibilidade da morte encefálica é caracterizada por:

- Causa do coma conhecida e de gravidade suficiente para explicar a perda da função encefálica;
- Exclusão de fatores irreversíveis, como sedação, hipotermia e choque;
- Persistência da ausência de todas as funções cerebrais por tempo apropriado de observação ou tentativa terapêutica: 6 horas com teste complementar ou 12 a 24 horas sem exame confirmatório, em alguns países. No Brasil, o exame complementar de imagem é obrigatório. Os testes de ausência de função cerebral estão demonstrados nas figuras 7.12 e 7.13 e os exames complementares, na figura 7.14.

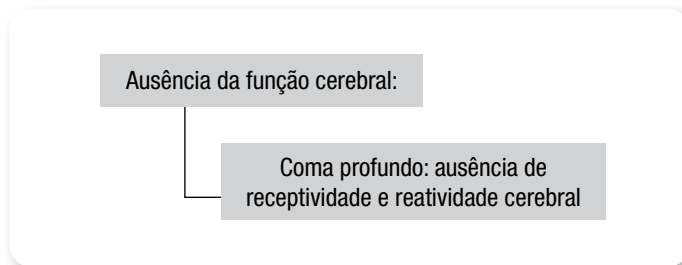
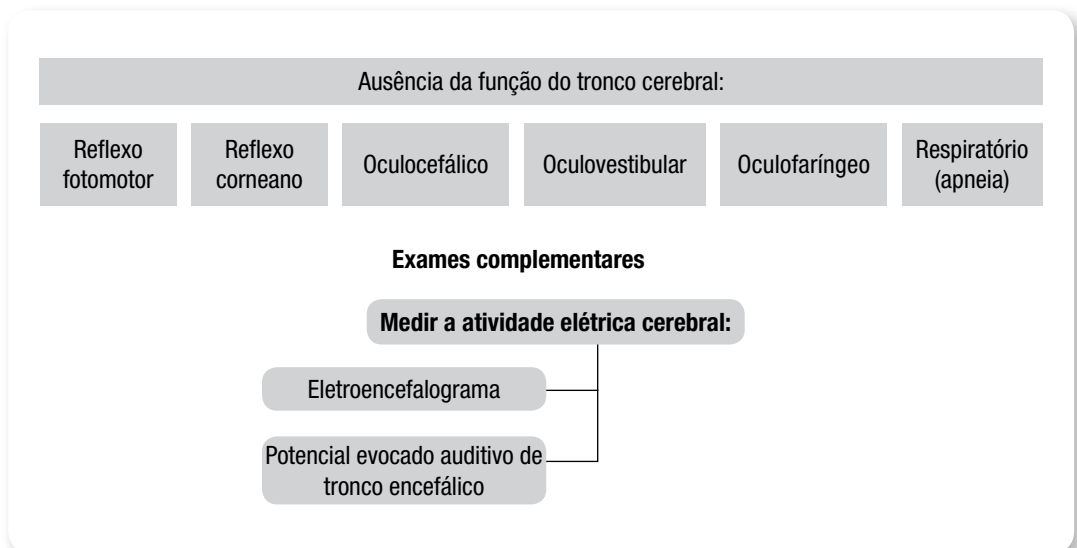
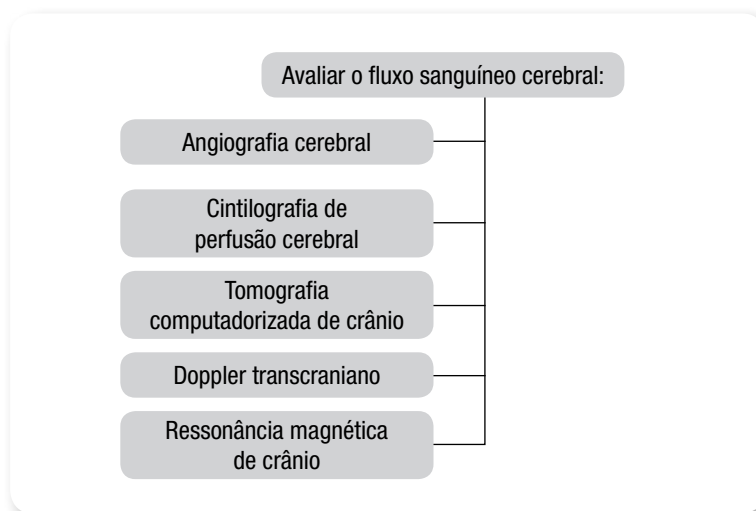


Figura 7.12. Testes de ausência de função cerebral.



Fonte: Adaptada do Conselho Federal de Medicina.

Figura 7.13. Testes de ausência de função do tronco cerebral.



Fonte: Adaptada do Conselho Federal de Medicina.

Figura 7.14. Exames complementares.

NOVA RESOLUÇÃO DO CFM

Foi aprovada em plenário, mas ainda sem data para publicação, pois aguarda a revogação do Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997, e a publicação de novo decreto substituindo aquele, a nova resolução do CFM a respeito das condutas relativas à morte encefálica.

O que a nova resolução propõe:

- Tempo de estabilização de 6 horas;
- Um teste de apneia; atualmente dois testes são exigidos;
- Dois testes com intervalo mínimo de 1 hora, enquanto na atual o intervalo é de 6 horas;
- Exame complementar, que continua sendo exigido;
- Profissionais capacitados para diagnóstico.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de morte encefálica é muito importante, tanto do ponto de vista ético quanto econômico. É inaceitável, por motivos econômicos e sociais, manter cuidados intensivos em um corpo morto. Essa situação resulta em despesa financeira desnecessária e em sofrimento emocional adicional aos familiares. Além disso, limita a disponibilidade de leitos nas UTI para o atendimento de pacientes com lesões reversíveis e tende a desmotivar a equipe que está cuidando de pacientes sem perspectiva de melhora. Portanto, há razões de ordem científica, moral, social, econômica e religiosa para reconhecer que um corpo em morte encefálica está, de fato, morto.

Por fim, cabe reafirmar o valor do diagnóstico da morte do indivíduo com divulgação entre os profissionais de saúde e para a população, salientando que é utilizado em pratica-

mente todos os países desenvolvidos e é aceito pela igreja católica, conforme um pronunciamento do Papa João Paulo II em Roma, em 27 de agosto de 2000, durante o XVIII Congresso Internacional da Sociedade de Transplante. Salientamos, ainda, que o principal motivo que faz com que ocorra essa discussão a respeito do diagnóstico de morte encefálica é a sua extrema importância no processo de doação de órgãos. Nele há uma vida que se perde e uma família que sofre; no entanto, com o trabalho dos profissionais da saúde, essa tristeza pode encontrar um pequeno consolo ao dar vida a oito pessoas e ao devolver a alegria para as famílias de cada uma delas.

“Se um dia um médico determinar que meu cérebro parou de funcionar e que, portanto, a minha vida acabou, peço que não se esforcem em introduzir vida artificial em meu corpo através de aparelhos.

Em vez disso, deem minha visão a um homem que nunca tenha visto o alvorecer, nem o rosto de uma criança, ou o amor nos olhos de uma mulher.

Deem meu coração para uma pessoa cujo coração não tenha sentido outra coisa em sua vida senão infinitos dias de dor.

Deem meus rins para alguém que dependa de uma máquina para sobreviver, semana após semana.

Tomem meu sangue, meus ossos, meus músculos e nervos do meu corpo e descubram um modo de fazer com que uma criança parálitica, através deles, possa caminhar.

Explore cada canto do meu cérebro.

Tomem dali as minhas células e, se necessário, deixam-nas crescer para que um garotinho possa gritar bem alto, com sua própria voz, o gol marcado pelo seu time.

Que através delas uma garota surda consiga ouvir o som da chuva batendo contra sua janela.

Queimem o que restou de mim e que as cinzas sejam sopradas ao vento para, quem sabe, ajudar as flores a crescer.

E se você realmente libertar alguma coisa, que sejam então os meus defeitos, minhas fraquezas e todos os preconceitos contra o meu semelhante.

Deem meus pecados ao diabo.

Deem minha alma a Deus.”

Autor desconhecido

REFERÊNCIAS

1. Morte encefálica: Curso de Formação de Coordenadores Educacionais de Transplante. [Citado maio 2015]. http://www.srvprod.sistemafiergs.org.br/portal/page/portal/bancossociaisrs/banco_orgaos_transplantes/saiba_mais/morte_encefalica.pdf.
2. Pazin-Filho A. Morte: considerações para a prática médica. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2005; **38** (1): 20-25.

3. Meneses EA, Souza MFB, Baruzzi RM *et al.* Análise bioética do diagnóstico de morte encefálica e da doação de órgãos em hospital público de referência do Distrito Federal. *Rev Bioét* 2010; **18** (2): 397-412.
4. Morais IM. Autonomia pessoal e morte. *Rev Bioét* 2010; **18** (2): 289-309.
5. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.480, de 8 de agosto de 1997. Dispõe sobre a caracterização de morte encefálica. CFM: Brasília, 1997. [Citado agosto 2011]. http://www.portalm medico.org.br/resolucoes/CFM/1997/1480_1997.htm.
6. Brasil. Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957. Dispõe sobre os Conselhos de Medicina e dá outras providências. Conselho Federal de Medicina: Brasília. [Citado agosto 2011]. http://www.portalm medico.org.br/leis/mostra_leis.asp?id=168.
7. Brasil. Decreto nº 44.045, de 19 de julho de 1958. Aprova o regulamento do Conselho Federal de Medicina e Conselhos Regionais de Medicina a que se refere a Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957. Conselho Federal de Medicina: Brasília. http://www.portalm medico.org.br/decretos/mostra_decreto.
8. Brasil. Lei nº 9.434, de 2 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. *Diário Oficial da União* 1997, seção I.
9. Morato EG. Morte encefálica: conceitos essenciais, diagnóstico e atualização. *Rev Med Minas Gerais* 2009; **19** (3): 227-236.
10. Oliveira RA. Terminalidade da vida em situação de morte encefálica e de doença incurável em fase terminal. *Rev Bioét* 2005; **13** (2).
11. Sorondo MS. The Signs of Death. *The Proceedings of the Working Group of 11-12 September 2006*. The Pontifical Academy of Sciences: Vatican City, 2007. (Scripta Varia 110)
12. Dolce G, Lucca LF, Candelieri A *et al.* Visual pursuit in the severe disorder of consciousness. *J Neurotrauma* 2011; **28** (7): 1149-1154.
13. Heiss WD. PET in coma and in vegetative state. *Eur J Neurol* 2012; **19** (2): 207-211.
14. Machado C, Estevez M, Redriguez R *et al.* Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 2010; **75** (8): 751-752.
15. Newcombe VF, Williams GB, Scoffings D *et al.* Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81** (5): 552-561.
16. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K *et al.* Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010; **32** (7): 1145-1151.
17. Formisano R, D'Ippolito M, Riseti M *et al.* Vegetative state, minimally conscious state, akinetic mutism and Parkinsonism as a continuum of recovery from disorders of consciousness: an exploratory and preliminary study. *Funct Neurol* 2011; **26** (1): 15-24.
18. Fisher CE, Appelbaum PS. Diagnosing consciousness: neuroimaging, law, and the vegetative state. *J Law Med Ethics* 2010; **38** (2): 374-385.
19. Carneiro AV, Antunes JB, Freitas AF. Relatório EVP. 2005, p 20.
20. Freud S. Nossa atitude para com a morte. In *Obras psicológicas completas de Sigmund Freud*. v. XIV. Imago: Rio de Janeiro, 1974.
21. Schramm FR. Morte e finitude em nossa sociedade: implicações no ensino dos cuidados paliativos. *Rev Bras Cancerol* 2002; **48** (1): 17-20.
22. Kipper DJ. O problema das decisões médicas envolvendo o fim da vida e propostas para a nossa realidade. *Rev Bioét* 1999; **7** (1): 59-70.

23. Papa Pio XII. The prolongation of life: an address of Pope Pius XII to an International Congress of Anesthesiologists. *The Pope Speaks* 1958; **4**: 393-8.
24. Jouvét M. Diagnostic électro-sous-cortico-graphique de la mort du système nerveux central au cours de certains comas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959; **3**: 52-53.
25. Wertheimer P, Jouvét M, Descotes J. A propos du diagnostic de la mort du système nerveux dans les comas avec arrêt respiratoire traités par respiration artificielle. *Presse Med* 1959; **67** (3): 87-88.
26. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. *Rev Neurol (Paris)* 1959; **101**: 3-15.
27. Orlando JMC. Morte encefálica: um conceito a ser difundido. In Orlando JMC. *UTI: muito além da técnica...: a humanização e a arte do intensivismo*. Atheneu: São Paulo, 2001, pp 215-218.
28. Machado C. The first organ transplant from a brain-dead donor. *Neurology* 2005; **64** (11): 1938-1942.
29. Lock M. Death in technological time: locating the end of meaningful life. *Med Anthropol Q* 1996; **10** (4): 575-600.
30. Haag BW, Stuart FP. The organ donor: brain death, selection, criteria, supply and demand. In Flye MW (ed). *Principles of organ transplantation*. W.B. Saunders: Philadelphia, 1989, pp 176-193.
31. Raudam EI, Miagi MA, Kaasik AA *et al.* [Supraterminal coma and criteria of brain death]. *Sov Med* 1971; **34** (12): 59-63.
32. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA* 1981; **246** (19): 2184-2186.
33. Garcia VD, Miranda T, Pinto JBT. O processo de doação-transplante. In Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos*. Segmento Farma: São Paulo, 2006, pp 115-127.
34. Carvalho LFA, Affonseca CA, Guerra SD *et al.* Traumatismo cranioencefálico grave em crianças e adolescentes. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; **19** (1): 98-106.
35. Brasil. Decreto-Lei nº 2.268, de 30 de junho de 1997. *Diário Oficial da União* 1997.

MANUTENÇÃO DO POTENCIAL DOADOR EM MORTE ENCEFÁLICA

Valter Duro Garcia • Fernanda Paiva Bonow
• Diogo Bolsson de Moraes Rocha • Leticia Thaís Nogueira

INTRODUÇÃO

A manutenção do potencial doador é, em última análise, a continuidade do tratamento do paciente em estado crítico, promovido antes do diagnóstico de morte encefálica (ME). Contudo, ocorre uma mudança significativa nos objetivos a serem alcançados¹. Os objetivos gerais da manutenção de potenciais doadores após diagnóstico de morte encefálica são:

- Manutenção do estado circulatório e metabólico ideais;
- Avaliação e melhoria da função de cada órgão;
- Maximização do número de órgãos para transplante; e
- Melhoria da qualidade do enxerto².

Nesse sentido, a detecção de potenciais doadores e a notificação aos órgãos competentes prematuramente podem ser consideradas os primeiros passos nessa etapa, pois somente depois disso é que é possível iniciar o manejo do potencial doador³.

CONSEQUÊNCIAS DA MORTE ENCEFÁLICA

A morte encefálica cursa com alterações na fisiologia e na bioquímica celular dos sistemas orgânicos, com repercussões clínicas importantes, tais como instabilidade hemodinâmica, hipotermia, coagulopatia e distúrbios hormonais, hidroeletrólíticos e imunológicos. É um estado inflamatório que leva a perturbações celulares e moleculares capazes de afetar a função dos órgãos potencialmente disponíveis para transplante⁴.

Do ponto de vista cardiovascular, o momento que precede a herniação cerebral é marcado por extremas elevações da pressão intracraniana, acompanhada da tríade de Cushing (bradicardia, hipertensão arterial e bradipneia), o esforço final do organismo para manter a perfusão cerebral. A falência desse mecanismo promove a progressão da isquemia, que, ao atingir a medula, acaba interrompendo a atividade vagal e levando a uma resposta autonômica simpática maciça, chamada de tempestade autonômica. Essa estimulação simpática, de curta duração, caracteriza-se por taquicardia, hipertensão, hipertermia e aumento acentuado do débito cardíaco. Quando ela cessa, o resultado é a perda do tônus simpático, com profunda vasodilatação e depressão da função cardíaca, que, se não tratadas, podem progredir para assistolia em torno de 72 horas^{5,6}.

O aumento de catecolaminas, com a necrose de miócitos, pode causar alterações de condução cardíaca e arritmias. Em nível celular, a tempestade autonômica pode gerar queda na produção de adenosina trifosfato (ATP), liberação de radicais livres e manifestações difusas em vários órgãos⁷:

- Coração: infartos focais, edema e infiltrado de fibras musculares;
- Pulmões: perda de integridade do endotélio capilar pulmonar;
- Rins: necrose celular difusa;
- Fígado: por apresentar grande reserva fisiológica, é pouco acometido diretamente.

O pulmão é muito suscetível aos eventos que se seguem à morte encefálica. O aumento da permeabilidade vascular, como resposta às alterações inflamatórias, pode evoluir para edema pulmonar neurogênico. De forma associada, insuficiência ventricular esquerda aguda e reposição volêmica excessiva aumentam a pressão atrial esquerda e a pressão da artéria pulmonar, favorecendo a transudação e o edema⁸.

As alterações endócrinas são múltiplas: perda da capacidade de secreção de vasopressina (*diabetes insipidus* central), cursando com poliúria e espoliação de eletrólitos, aumento na secreção de renina e aldosterona (retenção de sódio), perda do controle termorregulador do hipotálamo levando à hipotermia, disfunção na porção anterior da hipófise com decréscimo da secreção de outros hormônios (cortisol, insulina e hormônios tireoidianos)^{7,9}.

No fígado ocorre depleção dos estoques de glicogênio e redução da perfusão sinusoidal hepática. Alterações das transaminases e das bilirrubinas são incomuns¹⁰.

Os distúrbios da coagulação são frequentes. A lesão do tecido cerebral libera tromboplastina tecidual e outros substratos ricos em plasminogênio. Esses fatores, somados a hemorragia, transfusões, diluição dos fatores de coagulação, acidose e hipotermia, favorecem o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada⁷.

O quadro 8.1 traz as alterações fisiopatológicas mais frequentes no potencial doador após a morte encefálica¹.

Quadro 8.1. Alterações fisiopatológicas mais frequentes no potencial doador em ME

Alteração	Causa	Incidência aproximada
Hipotermia	Lesão hipotalâmica; taxa metabólica reduzida; vasodilatação e perda de calor	Invariável se não prevenida
Hipotensão	Vasoplegia; hipovolemia; fluxo sanguíneo coronário reduzido; disfunção do miocárdio	81%-97%
<i>Diabetes insipidus</i>	Lesão na hipófise posterior	46%-78%
Coagulação intravascular disseminada	Liberação de tromboplastina; coagulopatia	29%-55%
Arritmias	Tempestade autonômica; lesão no miocárdio; fluxo sanguíneo coronário reduzido	25%-32%
Edema pulmonar	Lesão no leito capilar; redistribuição aguda do fluxo sanguíneo	13%-18%

Fonte: Adaptado de: McKeown *et al.*, 2012¹.

CUIDADOS E MONITORIZAÇÃO

O potencial doador de órgãos deve receber todos os cuidados de um paciente internado em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Sondas e cateteres inseridos em condições não ideais (por exemplo: quebra da assepsia durante procedimento de emergência) devem ser retirados ou substituídos. Tratamentos desnecessários – como a administração de sedativos, de manitol, de diuréticos – devem ser interrompidos. Linhas para monitorização de pressão arterial devem ser inseridas em membros superiores, evitando erros de leitura ocasionados pela manipulação da aorta abdominal na abordagem cirúrgica. Linhas de acesso venoso não devem ser inseridas pela veia femoral, pelo risco de trombose da veia íliaca, aumentando o risco de embolia pulmonar, principalmente após manipulação cirúrgica. Sondagem nasogástrica deve ser realizada para esvaziamento do estômago e prevenção de aspiração^{1,11}.

Os seguintes parâmetros devem ser aferidos em um potencial doador de órgãos: temperatura corporal central, frequência cardíaca por monitorização eletrocardiográfica contínua, pressão arterial por cateter arterial, pressão venosa central, saturação de oxigênio arterial e débito urinário. Inicialmente, além da monitorização-padrão de UTI, os candidatos à doação cardíaca podem ser mais bem avaliados por ecocardiografia, com o objetivo de identificar anomalias estruturais que impossibilitem o transplante e estabelecer a fração de ejeção. Entretanto, a doação cardíaca não deve ser excluída com base somente na ecocardiografia inicial. Os corações dos pacientes jovens podem recuperar a função ventricular ainda no doador ou no período pós-transplante^{12,13}.

A cineangiocoronariografia é capaz de detectar patologias que passam despercebidas por outros exames e deve ser considerada especialmente na avaliação de doadores cardíacos masculinos com idade superior a 45 anos e femininos com idade superior a 50 anos^{1,12}. Também pode ser útil no caso de doadores hipertensos, usuários de cocaína, diabéticos,

tabagistas, dislipidêmicos ou com disfunção cardíaca verificada na ecocardiografia. Apesar de a cineangiocoronariografia ser útil nessas situações citadas, a doação de coração não deve ser inviabilizada pela indisponibilidade dela¹².

Uma vez estáveis, os potenciais doadores devem ser monitorados até a efetivação ou não da doação. Já nos doadores cujos parâmetros de estabilidade hemodinâmica não se encontram nos níveis normais ou pioram com a evolução apesar do tratamento inicial, está indicado o cateterismo da artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz). Assim, pode-se avaliar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e o débito cardíaco, para orientar o uso de drogas vasoativas e ajustar o balanço hídrico^{13,14}. As metas a serem atingidas com o cateter de Swan-Ganz no potencial doador hemodinamicamente estável devem ser: índice cardíaco $> 2,5$ L/min/m²; pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg; pressão arterial média > 65 mmHg ou pressão arterial sistólica > 90 mmHg¹⁴.

Sempre que possível, o ideal é utilizar a monitorização de parâmetros dinâmicos para avaliar a responsividade do doador a volume, como a variação respiratória da pressão de pulso arterial (ΔPp) e a variação da pletismografia de pulso ($\Delta Pplet$)¹⁴.

Os exames laboratoriais também devem ser solicitados rotineiramente, com algumas variações conforme a rotina de cada unidade ou alguma condição específica do potencial doador. Recomendam-se controle de gasometria arterial, glicemia e eletrólitos a cada 6 horas; dosagem de creatinina, ureia, enzimas hepáticas, bilirrubinas e isoenzima MB da creatinina quinase (CKMB) a cada 24 horas; e controle de hematócrito, hemoglobina, plaquetas e provas de coagulação basais na vigência de sangramentos. Urocultura e duas hemoculturas devem ser coletadas na abertura do protocolo de ME, e outros culturais conforme os achados clínicos^{12,14}. Radiografia de tórax com volume corrente de 12 mL/kg deve ser realizada a cada 24 horas ou antes, se houver suspeita de piora clínica. A broncoscopia deve ser feita em todos os potenciais doadores de pulmão¹².

Os objetivos a serem alcançados por meio de adequada manutenção de um potencial doador de órgãos estão relacionados no quadro 8.2. Os cuidados de terapia intensiva estão associados a aumento na efetivação de doadores para transplante e a maior número de órgãos por doador quando os objetivos terapêuticos são alcançados^{11,15,16}.

CONTROLE TÉRMICO

Uma das consequências da morte encefálica é a perda de perfusão arterial no hipotálamo. Como resultado dessa alteração, o organismo perde a capacidade de controlar a temperatura corporal. A prática atual recomenda o aquecimento do potencial doador a uma temperatura acima de 35 °C, idealmente entre 36 °C e 37,5 °C, tanto antes da operação de retirada de órgãos quanto durante ela. O monitoramento minucioso da temperatura central é de extrema importância para a manutenção desses parâmetros, sendo locais de aferição recomendados a artéria pulmonar, o esôfago, a nasofaringe e a membrana timpânica^{1,3,14}.

Quadro 8.2. Objetivos terapêuticos na manutenção do potencial doador em ME^{12,14,17,18}

Frequência cardíaca: 60 a 120 bpm
Pressão arterial média: ≥ 65 mmHg e < 95 mmHg
Pressão venosa central: 4 a 8 mmHg*
Débito urinário: 1 a 3 mL/kg/h
Temperatura corporal: > 35 °C (ideal entre 36 °C e 37,5 °C)
Pressão parcial de oxigênio arterial: ≥ 90 mmHg
Saturação de oxigênio arterial: $\geq 95\%$
PaO ₂ : FiO ₂ > 300
Fração de ejeção: $> 50\%$
pH arterial: $> 7,2$
Glicemia: < 180 mg/dL
Sódio sérico: 130 a 150 mEq/L
Uso de doses baixas de vasopressores: Dopamina ≤ 10 µg/kg/min Noradrenalina ≤ 10 µg/min

* A PVC abaixo de 4 mmHg sugere a necessidade de infusão de volume para corrigir a hipovolemia, porém não deve ser avaliada isoladamente para definir os rumos do tratamento; o ideal é acompanhar sua evolução¹⁴.

Desde o início do manejo do potencial doador, recomenda-se tomar medidas de prevenção da hipotermia, pois esse quadro é de difícil reversão. Tais medidas incluem o aquecimento do ambiente e do leito do potencial doador, o uso de mantas térmicas, o aquecimento de gases no ventilador mecânico (entre 42 °C e 46 °C) e a infusão de líquidos aquecidos a 43 °C¹⁴.

Caso a hipotermia se instale, além das medidas citadas anteriormente, são necessárias condutas de reaquecimento, como irrigação gástrica e colônica com soluções cristaloides aquecidas e infusão de cristaloides em veia central a 150-200 mL/h, em temperatura de 43 °C. Não devem ser realizadas irrigações vesicais, pleurais ou peritoneais¹⁴.

SUPORTE CARDIOVASCULAR E HEMODINÂMICO

No coração, pode ocorrer necrose de miócitos, localizados principalmente no subendocárdio do ventrículo esquerdo, com alterações isquêmicas observadas no eletrocardiograma. Estudos em modelos animais de morte encefálica mostraram que a isquemia da medula espinhal resulta em desativação do sistema nervoso simpático, causando vasodilatação, diminuição nos níveis plasmáticos de catecolaminas e perda da estimulação cardíaca. O somatório desses eventos (disfunção orgânica cardíaca e vasodilatação sistêmica), associado a hipovolemia e alterações neuro-hormonais, contribui para a instabilidade hemodinâmica do potencial doador, fator esse associado à menor sobrevida dos enxertos a longo prazo^{13,19,20}.

Os objetivos principais do suporte hemodinâmico de um potencial doador em morte encefálica são:

- Manter a euvolemia;
- Manter a normotensão;
- Otimizar o débito cardíaco a fim de garantir gradientes de pressão de perfusão e fluxo sanguíneo adequados para os órgãos, com as menores doses possíveis de drogas vasoativas¹⁹.

Inicialmente, deve-se identificar a causa da descompensação hemodinâmica e tratá-la especificamente. O quadro 8.3 apresenta as principais causas de instabilidade hemodinâmica no potencial doador, divididas nos mesmos três grupos: volume (hipotensão), disfunção cardíaca e resistência vascular periférica (vasodilatação). Esse esquema auxilia no diagnóstico diferencial de tais situações nos potenciais doadores, bem como na definição da terapia básica do distúrbio subjacente. A hipovolemia é a causa mais comum de hipotensão^{14,19}.

A hipotensão é frequente, atingindo até 80% dos doadores, e a forma sustentada, apesar do uso de drogas vasoativas, pode ocorrer em 20% deles. É comum a identificação de potenciais doadores hipovolêmicos recebendo drogas vasoativas sem ressuscitação com volume adequado e de pacientes com *diabetes insipidus* sem uso de vasopressina ou desmopressina¹⁹.

A correção inicial da volemia deve ser feita com expansões de 20 a 30 mL/kg de cristalóide, sem evidências científicas para o uso de colóides no momento. Solução salina a 0,45% ou outras soluções hipotônicas podem ser usadas após normalização da pressão arterial média (PAM), para tratar ou reduzir a incidência de hipernatremia. A falha na correção da hipernatremia do doador foi associada com pior evolução em transplante hepático. É importante frisar que todas as soluções administradas devem ser aquecidas a 43 °C, para reduzir o risco de hipotermia^{2,14}.

Deve-se avaliar a função dos órgãos do doador com o objetivo de verificar se há contraindicações e se eles são adequados ou não para doação. Essa informação pode guiar a reposição hídrica e melhorar a sobrevida do enxerto. Como exemplo, o rim beneficia-se com restauração hídrica volumosa, já o pulmão exige balanço hídrico cuidadoso. Entretanto, mesmo quando o pulmão for um dos órgãos a serem doados, persiste a recomendação de tratar a hipovolemia, porém evitando a administração excessiva de líquidos para minimizar a ocorrência de edema pulmonar. A escolha dos fluidos intravenosos e da taxa de administração também deve levar em consideração a terapia pregressa e a poliúria resultante de *diabetes insipidus*. O controle da PVC é importante, pois elevações de PVC superiores a 2 mmHg após infusão de 500 a 1.000 mL de cristalóide sugerem interrupção da infusão. Transfusões de concentrados de hemácias devem ser realizadas quando necessário, com o objetivo de manter Hb > 7 g/dL em doadores estáveis e Hb > 10 g/dL em doadores com instabilidade hemodinâmica^{1,14,16,17}.

Quando a instabilidade persiste apesar da reposição volêmica, está indicado o uso de drogas vasoativas. Estudos recentes não observam relação entre as exigências vasopressoras do doador e o resultado do transplante. Aproximadamente 70% a 90% dos doadores respondem bem a reposição volêmica e doses baixas de vasopressores. Estão indicados agentes inotrópicos (dopamina, dobutamina e epinefrina) e vasopressores (epinefrina, norepinefrina e vasopressina), dependendo da avaliação clínica individual.

Quadro 8.3. Principais causas de instabilidade hemodinâmica no potencial doador

a) Hipovolemia absoluta
Dano inicial: <ul style="list-style-type: none"> • Ressuscitação inadequada • Perda para o interstício • Diminuição da pressão oncótica após ressuscitação com cristaloides
Tratamento da hipertensão intracraniana: <ul style="list-style-type: none"> • Restrição hídrica, diuréticos, manitol
Hiperglicemia (diurese osmótica)
<i>Diabetes insipidus</i> central
Diurese por hipotermia
b) Disfunção cardíaca:
Doença cardíaca preexistente
Dano inicial: <ul style="list-style-type: none"> • Contusão miocárdica • Tamponamento cardíaco • Isquemia miocárdica ou infarto
Processo de morte encefálica: <ul style="list-style-type: none"> • Dano por catecolaminas • Lesão de isquemia – reperfusão
Alterações metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> • Acidose, hipotermia, hipofostatemia, hipocalcemia, hipóxia e endocrinopatia da morte encefálica
Insuficiência cardíaca por sobrecarga hídrica
Arritmias: <ul style="list-style-type: none"> • Catecolaminas, isquemia, hipocalemia e hipomagnesemia
c) Vasodilatação
Choque medular
Depleção de catecolaminas
Perda do controle vasomotor e da autorregulação
Insuficiência adrenal relativa por trauma ou doença grave
Endocrinopatia da morte encefálica
Sepse adquirida
Hipotermia tratada com reaquecimento

Doadores que apresentem fração de ejeção abaixo de 45% são prováveis candidatos à terapia com inotrópicos. Não há droga de escolha para o doador de órgãos, apesar de existir tendência a preferir o uso da norepinefrina e vasopressina em relação à dopamina. A vasopressina pode ser usada como hormônio, como vasopressor, ou como ambos, podendo levar à normalização da pressão e do débito cardíaco, facilitando a retirada das demais medicações inotrópicas ou vasopressoras, resultando em maior número de órgãos viáveis para transplante. Além disso, essa droga parece melhorar a sensibilidade vascular às catecolaminas e deve ser iniciada sempre que houver necessidade de vasopressor^{2,3,13,14,19,21}.

As catecolaminas parecem ser imunomoduladores, atuando na inibição do mecanismo de regulação positiva de moléculas de adesão e contribuindo para a diminuição do estado inflamatório da morte encefálica. Altas doses de agentes únicos devem ser evitadas. A associação de drogas parece diminuir seus efeitos deletérios e proporciona atuação em diferentes mecanismos responsáveis pela instabilidade¹³. Por exemplo, estudos sugerem associação da dopamina com maior mortalidade e maior incidência de arritmias no doador, sem evidências de melhor sobrevida do enxerto ou do receptor no transplante renal²¹. Por outro lado, altas doses de norepinefrina estão associadas à disfunção de enxertos cardíacos e a maior mortalidade¹.

Quando as condutas acima falham no controle na estabilidade hemodinâmica, a terapia hormonal deve ser considerada, conforme descrito a seguir. A hidrocortisona exerce no doador efeito semelhante ao objetivado em pacientes criticamente enfermos com insuficiência adrenal relativa por trauma ou sepse¹⁷.

As arritmias cardíacas são comuns e atribuíveis à necrose do sistema de condução cardíaco secundária ao impulso simpático (tempestade autonômica), distúrbios metabólicos e anormalidades de eletrólitos. Essas arritmias são altamente resistentes ao tratamento com antiarrítmicos e ocorrem frequentemente durante a herniação cerebral, com o início do suporte vasoativo ou como evento terminal dentro de 48 a 72 horas após a morte encefálica. Sempre que possível, o tratamento inicial consiste na correção de suas causas. A terapia antiarrítmica padrão para arritmias ventriculares (lidocaína ou amiodarona) e supraventriculares (amiodarona) é indicada. Bradiarritmias, consequência de alterações vagais no tronco cerebral, geralmente não respondem à atropina e devem ser tratadas com isoproterenol ou epinefrina. Se houver parada cardíaca, manobras de ressuscitação cardíaca devem ser instituídas, uma vez que a recuperação da função cardíaca do potencial doador pode conduzir a um transplante bem-sucedido^{14,19}.

SUPORTE RESPIRATÓRIO

A manutenção de adequado suporte ventilatório é fundamental para o sucesso do transplante de órgãos. Os pulmões podem ser lesionados em decorrência de trauma, de embolia gordurosa ou de pneumonite por aspiração³. A ventilação mecânica deve ser mantida, objetivando uma pressão de platô menor que 30 cmH₂O, volume corrente entre 6 e 8 mL/kg de peso ideal e pressão positiva final da expiração (PEEP) de 8 a 10 cmH₂O^{11,17,22}. Ou seja, deve ser utilizada ventilação protetora para todos os potenciais doadores com pulmões normais¹⁹. O uso de PEEP ajuda a evitar a formação de atelectasias, facilita a oxigenação, diminui o trabalho cardíaco, é sinérgico ao manejo de edema pulmonar e reduz a lesão pulmonar ligada à ventilação mecânica. Contudo, valores elevados de PEEP podem levar à redução do débito cardíaco e à hipotensão arterial¹⁹.

A frequência respiratória deve ser ajustada para obter valores de pH sanguíneos próximos ao normal. Medidas de controle de hipertensão intracraniana, como a hiperventilação, devem ser suspensas, tendo em vista que, após a morte encefálica, tais medidas são

fúteis, e o metabolismo cerebral é abolido, diminuindo a produção de CO_2 . A hiperventilação é lesiva aos pulmões e acarreta alcalose respiratória com efeitos sistêmicos indesejados (por exemplo: desvio à esquerda da curva de dissociação da hemoglobina, vasoconstrição do território esplênico, broncoespasmo)²². A fração inspirada de oxigênio deve ser a menor possível para manter a pressão parcial de oxigênio arterial maior que 90 mmHg, principalmente em potenciais doadores de pulmão¹¹.

No quadro 8.4, estão expressos os objetivos para o controle do potencial doador de pulmão^{12,19}.

Quadro 8.4. Objetivos na manutenção do doador de pulmão^{12,17}

Fração inspirada de $\text{O}_2 < 0,40$
Pressão parcial de O_2 arterial ≥ 80 mmHg
$\text{SaO}_2 \geq 95\%$
$\text{PaO}_2: \text{FiO}_2 > 300$
Pressão parcial de CO_2 arterial de 35 a 40 mmHg
pH arterial de 7,30 a 7,45
Volume corrente de 6 a 8 mL/kg
PEEP de 8 a 10 cm de H_2O
Pressão de platô < 30 cm H_2O
Prevenção de atelectasias
Manutenção de PVC entre 6-8 mmHg
Manutenção de pressão capilar pulmonar entre 8-12 mmHg
Antibioticoterapia conforme culturas de secreções

Medidas de toaleta respiratório e recrutamento alveolar devem ser empregadas para diminuir o risco de atelectasias e infecções. Deve ser realizada mudança de decúbito do doador a cada 2 horas, mantendo sempre a cabeceira elevada entre 30° e 45° e a pressão do balonete do tubo entre 20 e 30 cm H_2O ¹². Aspiração de secreções traqueais e culturas devem ser realizadas. O tubo endotraqueal deve ser posicionado o mais proximal possível na traqueia, evitando lesões a áreas de anastomose pós-transplante. Casos refratários a essas medidas podem se beneficiar de avaliação radiológica e broncoscópica^{11,12}.

Doadores com lesão pulmonar ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) devem ser ventilados seguindo o mesmo princípio de pacientes com doença pulmonar sem diagnóstico de morte encefálica. Nesses casos, como provavelmente não haverá doação do pulmão, o objetivo é reduzir a liberação de substâncias inflamatórias que potencializam a disfunção dos demais órgãos e garantir a melhor oxigenação possível. Para isso, deve-se tentar normalizar a gasometria, obter saturação arterial acima de 90% e evitar atelectasias ou hiperdistensão alveolar. Em casos de insuficiência respiratória progressiva, deve-se escalonar o tratamento, iniciando com aumento do PEEP, manobras de recrutamento alveolar, posição prona, considerando óxido nítrico e ventilação de alta frequência^{17,19}.

SUPORTE HEPÁTICO

A morte encefálica ocasiona mudanças hemodinâmicas agudas no fígado. Mesmo após a normalização da pressão arterial, respostas sistêmicas continuam a afetar esse órgão. Tanto antes da cirurgia de retirada dos órgãos quanto durante o procedimento, ocorre aumento na produção de citocinas e na resposta a elas por parte do fígado. O uso de metilprednisolona é indicado, pois, conforme descrito a seguir, reduz a liberação dessas substâncias antes e durante a cirurgia¹.

CONTROLE DA FUNÇÃO PANCREÁTICA

O manejo visando especificamente à doação de pâncreas envolve, além da manutenção dos aspectos gerais abordados ao longo deste capítulo, o uso de baixas doses de vasopressores e o controle glicêmico. Uma tendência mundial que afeta o transplante do pâncreas é o aumento da taxa de obesidade, o que diminui a disponibilidade de órgãos em condições ideais para transplante¹.

REPOSIÇÃO DE FLUIDOS E CONTROLE DE ELETRÓLITOS

Em virtude das alterações fisiopatológicas próprias da morte encefálica, do uso de soluções salinas para reposição hídrica e das perdas urinárias, anormalidades nos níveis de sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo são frequentes. Por isso, recomendam-se dosagens eletrolíticas até a cada 6 horas e tratamento vigoroso das alterações para manter a homeostase do potencial doador¹⁷.

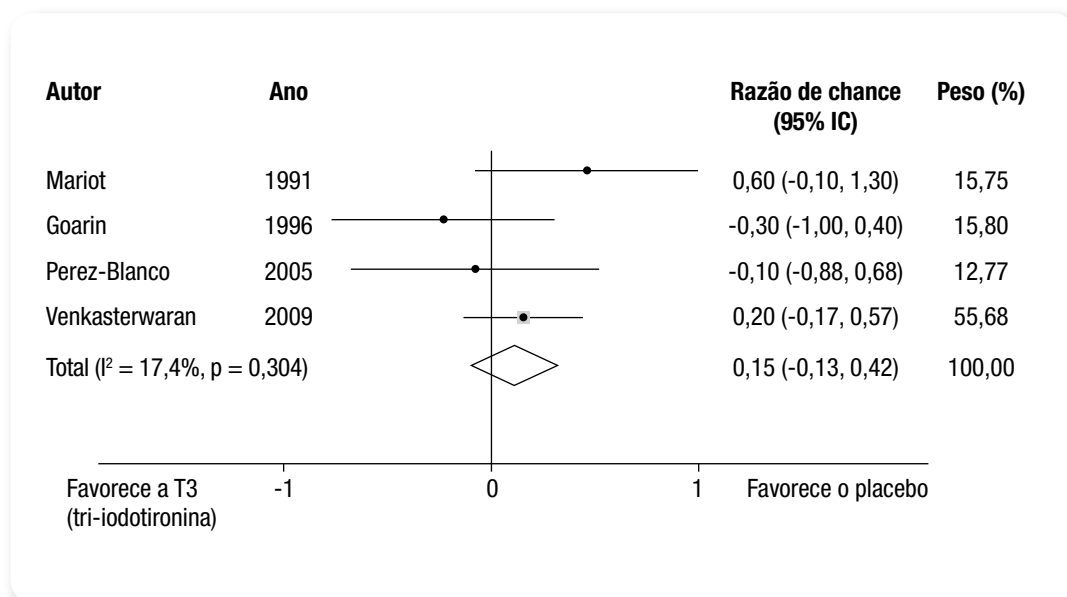
SUPORTE HORMONAL

Terapia de suporte hormonal é uma alternativa nos casos de choque refratários às medidas de reposição volêmica, ao uso de vasopressores e nos casos de hiperglicemia. A falência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que ocorre após a morte encefálica, resulta na depleção das reservas de cortisol, de hormônios da tireoide e, mais comumente, de vasopressina¹⁹. Segundo estudos recentes, as terapias de suporte hormonal mais eficazes são as que utilizam uma combinação de vários agentes, sendo os principais T3/T4, corticosteroides, ADH (hormônio antidiurético) e insulina^{23,24}. Ainda são necessários mais estudos para determinar os benefícios isolados de cada um desses medicamentos e em relação a cada órgão separadamente^{23,25}.

A deficiência de hormônio antidiurético resulta na instalação de um quadro de *diabetes insipidus*, que cursa com poliúria, hipovolemia secundária, hiperosmolaridade e hipernatremia, levando à hipotensão refratária e à disfunção orgânica^{11,19,22}. Esse quadro deve ser tratado o mais precocemente possível com acetato de desmopressina/vasopressina (DDAVP) ou vasopressina, sendo este último indicado para casos de poliúria refratária à desmopressina ou com instabilidade hemodinâmica associada²⁶.

A redução dos níveis de hormônios da tireoide, por diminuição da sua interação positiva com os receptores alfa e beta, pode contribuir para o surgimento da hipotensão e prejudica a função mitocondrial e a produção de ATP, levando à transição para o metabolismo anaeróbico. A diretriz da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), de 2011, para a manutenção de potenciais doadores indicou a reposição de hormônios tireoidianos em todos os potenciais doadores por via endovenosa (preferencialmente) ou, na ausência dessa apresentação, por via enteral. Segundo os autores, a administração desse hormônio resulta em maior estabilidade hemodinâmica e maior utilização de coração para o transplante¹⁷.

Apesar de estudos retrospectivos indicarem a reposição de T3 ou T4 com base nos achados fisiológicos descritos, faltam estudos randomizados que comprovem a eficácia dessa prática². De fato, a terapia de reposição dos hormônios tireoidianos ainda é alvo de grande controvérsia. Duas análises retrospectivas de grande porte – de 2003 e de 2014 – apontaram maior número de órgãos aptos para transplante no caso de doadores tratados com terapia de reposição hormonal^{23,27}. Por outro lado, uma metanálise de 2013 avaliou quatro diferentes estudos sobre o uso de triiodotironina intravenosa no manejo do doador em morte encefálica e demonstrou que não houve benefícios hemodinâmicos advindos dessa terapia²¹, conforme mostrado na figura 8.1. Assim, a eficácia e a validade da terapia com hormônios tireoidianos ainda estão em discussão. Esse tratamento apresenta benefícios significativos nos casos de utilização do coração em doadores hemodinamicamente instáveis, sendo indicado nessa situação²³.



Fonte: Extraída de: Rech *et al.*, 2013²¹.

Figura 8.1. Comparação do uso de triiodotironina intravenosa com placebo na manutenção de doadores em morte encefálica.

A insuficiência adrenal cursa com redução nos níveis séricos de cortisol. A suplementação com doses elevadas de cortisol demonstrou-se benéfica no controle da lesão pulmonar do doador e para manutenção da estabilidade hemodinâmica^{11,17,19,22}.

O uso da metilprednisolona está associado à diminuição da inflamação no coração, no rim e no fígado, além de oferecer benefícios para os pulmões, como melhora na oxigenação e menor extravasamento de fluido extravascular pulmonar. Sendo assim, sua administração resulta em mais órgãos obtidos por doador. A dose recomendada é de 15 mg/kg/dia como bólus, preferencialmente logo após o diagnóstico de ME^{1,3}.

A disfunção endócrina do pâncreas, embora não esteja diretamente ligada à morte encefálica, é frequente nos doadores. O estado hiperglicêmico pode ser secundário a diversos fatores, como ao aumento das catecolaminas, ao uso de esteroides, à utilização de soluções glicosadas e à resistência insulínica periférica. Altas taxas de glicose podem levar a danos diretos das células beta do pâncreas e a disfunções secundárias ao estado de hiperosmolaridade, diminuindo a taxa de sobrevida dos enxertos^{11,22}. A utilização de insulina contínua está indicada para doadores com glicemia > 180 mg/dL¹⁷.

No quadro 8.5, estão apresentadas as drogas mais utilizadas em terapia de reposição hormonal^{3,12}.

Quadro 8.5. Drogas utilizadas em terapia de reposição hormonal^{3,17}

Droga	Bólus	Infusão
Triiodotironina (T ₃)	4 µg	3 µg/h
Levotiroxina (T ₄)	EV: 20 µg VO: 1-2 µg/kg	10 µg/h
Metilprednisolona	15 mg/kg	Repetir dose em 24h
Vasopressina	1 U	0,5-2,4 U/h
DDAVP	1-2 µg IV a cada 4h (pode ser de h/h se necessário)	
Insulina	10 U	Manter glicemia entre 80-180 mg/dL (taxa de infusão mínima de 1 U/h)

REMOÇÃO DE ÓRGÃOS

Durante a cirurgia de retirada de órgãos, o suporte cardiopulmonar deve ser máximo até que cada órgão seja preservado e resfriado. A estabilidade hemodinâmica deve ser mantida durante o procedimento, que consiste em cirurgia abdominal e torácica. Taquicardia transitória e hipertensão podem ocorrer durante a incisão cirúrgica e representam os reflexos medulares que provocam franca estimulação simpática por meio de respostas vasoconstritoras e estimulação adrenal. O controle da temperatura recebe importância ímpar em virtude da grande perda de calor por meio das grandes incisões. A ocorrência de espasmos e de reflexos musculares comuns na morte encefálica pode ser evitada com o uso de relaxante muscular. A administração de fluidos deve ser mantida durante todo o ato cirúrgico,

visto que há significativa perda por evaporação e por sangramento decorrente da extensa dissecação dos tecidos com transecção de canais linfáticos e perda de fluidos do terceiro espaço. Somente após a canulação e a perfusão dos órgãos, os suportes hemodinâmico e ventilatório são retirados¹¹.

REFERÊNCIAS

1. McKeown DW, Bonser RS, Kellum JA. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth* 2012; **108** (Suppl 1): i96-107.
2. Dikdan GS, Mora-Esteves C, Koneru B. Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues. *Transplantation* 2012; **94** (5): 425-441.
3. Youn TS, Greer DM. Brain death and management of a potential organ donor in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2014; **30** (4): 813-831.
4. Tuttle-Newhall JE, Collins BH, Kuo PC, Schoeder R. Organ donation and treatment of the multi-organ donor. *Curr Probl Surg* 2003; **40** (5): 266-310.
5. Wilhelm MJ, Pratschke J, Laskowski IA *et al.* Brain death and its impact on the donor heart-lessons from animal models. *J Heart Lung Transplant* 2000; **19** (5): 414-418.
6. Hevesi ZG, Lopukhin SY, Angelini G, Coursin DB. Supportive care after brain death for the donor candidate. *Int Anesthesiol Clin* 2006; **44** (3): 21-34.
7. Rech TH, Rodrigues Filho EM. Manuseio do potencial doador de múltiplos órgãos. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; **19** (2): 197-204.
8. D'Império F. Morte encefálica, cuidados ao doador de órgãos e transplante de pulmão. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; **19** (1): 74-84.
9. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A *et al.* High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2003; **31** (4): 1113-1117.
10. Smith M. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004; **23** (9 Suppl): S217-S222.
11. Irwin RS, Rippe JM. *Irwin and Rippe's: intensive care medicine*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2008.
12. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD *et al.* Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Parte III: recomendações órgãos específicas. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; **23** (4): 410-425.
13. Dare AJ, Bartlett AS, Fraser JF. Critical care of the potential organ donor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; **12** (4): 456-465.
14. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD *et al.* Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido: parte I. Aspectos gerais e suporte hemodinâmico. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; **23** (3): 255-268.
15. Pratschke J, Weiss S, Neuhaus P, Pascher A. Review of nonimmunological causes for deteriorated graft function and graft loss after transplantation. *Transpl Int* 2008; **21** (6): 512-522.
16. Malinoski DJ, Patel MS, Daly MC *et al.* The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: results from the United Network for Organ Sharing Region 5 prospective donor management goals study. *Crit Care Med* 2012; **40** (10): 2773-2780.

17. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD *et al.* Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido: parte II. Ventilação mecânica, controle endócrino metabólico e aspectos hematológicos e infecciosos. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; **23** (3): 269-282.
18. Franklin GA, Santos AP, Smith JW *et al.* Optimization of donor management goals yields increased organ use. *Am Surg* 2010; **76** (6): 587-594.
19. Wood KE, Becker BN, McCartney JG *et al.* Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; **351** (26): 2730-2739.
20. Potter CD, Wheeldon DR, Wallwork J. Functional assessment and management of heart donors: a rationale for characterization and a guide to therapy. *J Heart Lung Transplant* 1995; **14**: 59-65.
21. Rech TH, Moraes RB, Crispim D *et al.* Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013; **95** (7): 966-974.
22. Frontera JA. How I manage the adult potential organ donor: donation after neurological death (part 2). *Neurocrit Care* 2010; **12** (1): 111-116.
23. Novitzky D, Mi Z, Sun Q *et al.* Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation* 2014; **98** (10): 1119-1127.
24. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM *et al.* Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care* 2014; **18** (4): R158.
25. Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M *et al.* Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2014; **113** (3): 346-359.
26. Nuñez JR, Del Rio F, Lopez E *et al.* Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool. *Transplant Proc* 2005; **37** (9): 3651-3654.
27. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA *et al.* Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003; **75** (4): 482-487.

MANUTENÇÃO DO POTENCIAL DOADOR EM MORTE CIRCULATÓRIA

Valter Duro Garcia • Fernanda Paiva Bonow
• Diogo Bolsson de Moraes Rocha • Leticia Thaís Nogueira

Apesar do aumento considerável do número de transplantes realizados mundialmente, a diferença entre o número de pacientes em lista de transplantes e o número de órgãos alocados cresce a cada ano¹. A falta de doadores é o principal fator limitador para que mais transplantes sejam realizados. A doação após parada cardiorrespiratória (PCR), cujo doador é denominado doador em morte circulatória, tornou-se não uma alternativa à doação após morte encefálica (ME), mas um complemento a ela, visando atenuar a falta de órgãos para transplante².

A doação em morte circulatória caracteriza-se pela doação de órgãos do indivíduo cuja morte é declarada após a cessação irreversível das funções circulatórias e respiratórias. Essa estratégia de doação foi utilizada antes do estabelecimento do conceito de morte encefálica, durante os anos 1960, porém não apresentou resultados convincentes à comunidade científica da época. Com o estabelecimento do conceito de ME no final dos anos 1960, a doação após PCR foi abandonada e os interesses voltaram-se para a utilização de doadores após o diagnóstico de morte encefálica³.

Nos últimos 20 anos, com a estabilização, ou mesmo diminuição do número de doadores em ME, e com o emprego de novas técnicas e soluções de preservação, o interesse pela doação em morte circulatória ressurgiu em alguns centros de transplantes. Inicialmente, foram utilizados apenas os rins e, alguns anos depois, o fígado e o pulmão; e mais recentemente o coração tem sido transplantado.

Atualmente, o número de transplantes realizados com órgãos de doadores em morte circulatória tem aumentado consideravelmente em grandes centros de transplantes europeus e norte-americanos, e os resultados obtidos com esses doadores têm sido, a curto, médio e longo prazo, semelhantes ou mesmo melhores do que os obtidos com doadores em ME³⁻⁶.

A doação em morte circulatória surge, portanto, em um cenário de escassez de órgãos e tende a abranger uma parcela significativa do *pool* de doadores⁷.

Os desafios para o início de um programa de doação após morte circulatória são de natureza ética, legal e logística, e incluem:

- A decisão sobre que tipo de doador em morte circulatória utilizar;
- O tempo necessário para o reinício das manobras de reanimação/preservação por outra equipe, após a certificação da morte pela equipe;
- A permissão legal para o início das manobras de preservação antes da autorização familiar;
- A disponibilidade imediata de equipe de preservação e de remoção no hospital, com equipamentos e materiais adequados para o procedimento⁸.

CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES

Os doadores em morte circulatória foram divididos primeiramente em quatro tipos (I-IV) e dois grupos (morte controlada e não controlada), segundo a Classificação de Maastrich. Posteriormente, com a Classificação de Maastrich modificada, um quinto tipo foi incluído, conforme a tabela 9.1^{9,10}.

Tabela 9.1. Sistema de Classificação de Maastrich para doação em morte circulatória

Sistema de Classificação de Maastrich		
Categoria I	Reanimação sem sucesso antes de chegar ao hospital	Morte não controlada
Categoria II	Reanimação sem sucesso no hospital	Morte não controlada
Categoria III	Parada cardiorrespiratória aguardada (após a retirada de suporte ou não)	Morte controlada
Categoria IV	Parada cardiorrespiratória em um doador com morte encefálica	Morte controlada/não controlada*
Categoria V	Parada cardíaca não esperada em paciente crítico	Morte não controlada

Fonte: Adaptada de: Kootstra *et al.*, 1995¹⁰.

* Alguns autores consideram a categoria IV como morte controlada, pois a retirada de órgãos segue-se à morte resultante da retirada planejada do suporte cardiorrespiratório de manutenção de vida⁹. Porém, a parada cardíaca que caracteriza essa categoria é um evento inesperado, o que é característico de morte não controlada, havendo a possibilidade da dupla nomeação.

Doadores em morte controlada

Doadores em morte controlada são os que estão em ventilação mecânica, com lesão neurológica incompatível com a recuperação, em relação aos quais há decisão de suspender as medidas de suporte.

Os doadores em morte circulatória da categoria III, com morte controlada, estão internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e são mantidos vivos pela utilização de medidas de suporte com ventilação mecânica e nutrição enteral. Esses indivíduos possuem dano neurológico irreversível na ausência de morte encefálica, ou doença musculoesquelética em

estágio terminal ou, ainda, lesão grave da medula espinhal, e nesse contexto a morte é considerada iminente após a retirada das medidas de suporte de vida, ou mesmo na não retirada desse suporte. Nessa situação, em países com legislação que permite a retirada de suporte de vida, as medidas básicas desse suporte são suspensas após o consentimento familiar, esperando-se pela morte do indivíduo por falência cardiopulmonar. Esse tipo de doação controlada é utilizado nos Estados Unidos e em alguns países europeus, principalmente os anglo-saxões, entretanto, em outros países, particularmente de origem latina, não é atualmente utilizado e, possivelmente, não será nos próximos anos, por causa de aspectos legais^{9,11}.

Doador em morte não controlada

Doadores em morte não controlada são aqueles que apresentam parada cardíaca irreversível inesperada.

Os doadores do grupo de morte não controlada são usualmente pacientes mais jovens e são encontrados no contexto dos atendimentos de emergência com suporte de vida cardíaco avançado (ACLS)⁴. Na sua maioria, são pacientes vítimas de PCR atendidos por unidade móvel de emergência e têm o diagnóstico de morte estabelecido no contexto pré-hospitalar (categoria I) ou, após insucesso de medidas de reanimação, no contexto intra-hospitalar (categoria II). Os indivíduos da categoria IV são aqueles em que a PCR ocorre no cenário de morte encefálica previamente diagnosticada¹¹.

No Brasil, não há legislação específica vigente que autorize a doação em morte circulatória não controlada, pois deve haver autorização legal e aceitação pela sociedade para a manipulação do corpo, após o diagnóstico de morte, com a finalidade de doação sem prévia autorização da família. As questões que envolvem aspectos de desenvolvimento sociocultural da sociedade e a organização do sistema de saúde nos casos de doação não controlada são essenciais para o desenvolvimento de programas de doação em morte circulatória.

A doação não controlada só pode ocorrer em centros onde as instalações para perfusão e remoção de órgãos estão imediatamente disponíveis, ou seja, perto ou dentro de um centro de transplante, ao passo que quase qualquer UTI ou departamento de emergência pode ser capaz de apoiar uma doação controlada⁸.

MANEJO DO POSSÍVEL DOADOR NA DOAÇÃO NÃO CONTROLADA

A doação não controlada apresenta um conjunto diferente de desafios. Por sua própria natureza, a lesão isquêmica quente já está estabelecida no momento em que o potencial para a doação é reconhecido, e medidas para evitar a sua progressão devem ser instituídas ao mesmo tempo em que são realizadas a avaliação do potencial de doação, a mobilização de uma equipe para a perfusão de órgãos e a aproximação da família a fim de obter permissão para prosseguir⁸.

Nos casos dos doadores em morte não controlada, pertencentes às categorias I, II, IV e V de Maastricht, quando se desiste das manobras de reanimação cardiopulmonar, o paciente é declarado morto. Aguardam-se alguns minutos, em torno de 5 a 10, para assegurar-se de

que houve a morte do encéfalo e, então, outra equipe médica, agora vinculada à procura de doadores, reinicia as manobras de reanimação, conforme apresentado na figura 9.1^{3,4}.



Fonte: Autores.

Figura 9.1. Logística do processo de doação na morte não controlada.

Então, dependendo das condições e da complexidade do hospital, há duas possibilidades:

1. Canulação da artéria femoral até a aorta, com cateter de tripla luz e duplo balonete. Os balonetes obstruem a aorta acima e abaixo das artérias renais, fazendo com que a administração rápida de grande volume de soro fisiológico gelado irrigue apenas os rins. Pode-se também instalar diálise peritoneal com solução fria, para resfriar o abdome. Nesse tempo, em torno de 2 horas, localiza-se a família, comunica-se a morte e solicita-se a doação.
 - Se a família nega, as manobras são suspensas, os equipamentos são retirados e, dependendo da causa da morte, o corpo é entregue à família ou encaminhado ao departamento médico-legal.
 - Se a família autoriza, o corpo é levado imediatamente para o centro cirúrgico e os rins são removidos.
2. Instalada circulação extracorpórea, e como na situação anterior, entrevista-se a família. Se houver autorização, podem ser removidos os pulmões, o fígado, os rins e, mais recentemente, até o coração.

Na situação de morte circulatória não controlada, haverá a doação se o paciente demonstrava esse desejo antes da morte, nos países que utilizam o consentimento presumido, ou se a família permitir quando entrevistada, enquanto as manobras para manter os órgãos viáveis estão sendo realizadas. Os órgãos obtidos nesse contexto tendem a sofrer maiores lesões isquêmicas que os da doação controlada³. A cirurgia para a retirada dos órgãos utiliza a técnica rápida em bloco para minimizar o tempo de isquemia quente, principal determinante da função do enxerto após a PCR. Os órgãos mais sensíveis à isquemia, como coração, fígado, pâncreas e pulmões, são afetados de forma importante pelo prolongamento do tempo de isquemia¹¹.

MANEJO DO POSSÍVEL DOADOR NA DOAÇÃO CONTROLADA

A decisão de suspender o tratamento nos casos de morte circulatória controlada deve ser tomada previamente, e independentemente da possibilidade de doação, pela família e a equipe médica. Somente após essa decisão, a equipe que assiste o paciente comunica a equipe de procura de doadores sobre o possível doador, para que esta entreviste a família sobre a possibilidade de doação. O manejo do possível doador antes do consentimento familiar tem como princípio terapêutico somente o tratamento da doença de base. Qualquer mudança terapêutica prematura não tem respaldo do ponto de vista ético^{3,9}.

Após a obtenção do consentimento, os esforços concentram-se na preservação da função orgânica e melhora do transporte de oxigênio para a periferia. Os objetivos terapêuticos na doação após PCR são os mesmos da doação após ME nos indivíduos da categoria III⁹. Da mesma forma, os testes laboratoriais e os critérios médicos de exclusão para a doação após morte cerebral aplicam-se à doação após PCR. Entretanto, diversamente dos doadores após ME, na doação após PCR os doadores não passam pelo estresse hemodinâmico típico, não desenvolvem *diabetes insipidus* e não necessitam de ressuscitação hídrica e/ou de terapia de reposição hormonal³.

No caso de doação controlada, a terapia previamente descrita deve ser mantida até que as medidas de suporte de vida sejam retiradas. O objetivo dessa etapa é a morte do paciente na ausência de sofrimento. Em alguns protocolos, o paciente é extubado por aproximadamente 10 minutos para avaliação respiratória e hemodinâmica. Para minimizar o tempo de isquemia quente, a retirada de suporte deve ocorrer preferencialmente no bloco cirúrgico⁹. A retirada de suporte, a administração de medicamentos como a morfina para minimizar o sofrimento, a monitorização de sinais vitais, a documentação clínica e a certificação de morte devem ser feitas pelo médico assistente do paciente, independente da equipe de transplante^{3,9}. A equipe de anestesia pode ajudar nesse processo¹¹.

Os critérios de Wisconsin podem ser utilizados como ferramenta para auxiliar nesse momento (Tabela 9.2). Por meio deles, pode-se prever a chance de ocorrer a assistolia em 1 hora, com acurácia de 84%. Em certas circunstâncias, é razoável seguir o protocolo de doação após PCR mesmo no contexto de grande probabilidade de sustentação de respiração espontânea prolongada, se o paciente ou a família do paciente apresentarem grande desejo pela doação¹².

As intervenções *premortem*, tanto cirúrgicas (inserção de cânulas femorais para a preparação de recuperação dos órgãos) quanto farmacológicas (administração de heparina, opioides e fentolamina), devem seguir os protocolos e políticas de cada centro e equipe de remoção de órgãos¹¹. Entretanto, drogas para facilitar a doação de órgãos (por exemplo, heparina) não podem ser administradas até que a morte seja certificada, já que elas não seriam do interesse do paciente¹³.

Tabela 9.2. Critérios de Wisconsin para a predição de assistolia após a retirada das medidas de suporte de vida

Critérios	Pontos
Respiração espontânea após 10 min	
FR > 12 rpm	1
FR < 12 rpm	3
Volume corrente > 200 mL	1
Volume corrente < 200 mL	3
Força inspiratória > 20 mmHg	1
Força inspiratória < 20 mmHg	3
Ausência de respirações espontâneas	9
IMC (kg/m²)	
< 25	1
25-29	2
> 30	3
Vasopressores	
Nenhum	1
Único	2
Múltiplos	3
Idade do paciente	
0-30	1
31-50	2
> 51	3
Intubação	
Tubo endotraqueal	3
Traqueostomia	1
Oxigenação após 10 min	
Saturação O ₂ > 90%	1
Saturação O ₂ 80%-90%	2
Saturação O ₂ < 80%	3
Escore: 8-12 – alto risco de permanecer em ventilação espontânea; 13-18 – risco moderado de ventilação espontânea após extubação; 19-24 – baixo risco de ventilação espontânea após extubação.	

Fonte: Adaptada de: Lewis et al., 2003¹².

CONCLUSÃO

Os critérios para morte encefálica começaram a ser moldados em 1959 e foram definidos em 1968. Essa forma de doação, utilizada rotineiramente na grande maioria dos países, levou a grande aumento no número de transplantes realizados no mundo. Porém, estamos chegando a um momento em que a demanda de transplantes não mais consegue ser suprida

por pacientes em morte encefálica, o que tem aberto espaço para maior discussão sobre o uso de órgãos doados por pacientes em morte circulatória.

Entretanto, a doação com morte circulatória controlada, que poderia fornecer maior número de doadores, apresenta dificuldades culturais e legais em muitos países, principalmente os de origem latina. Nos países em que tem sido empregada, como na Inglaterra e na Holanda, a doação após morte circulatória controlada permite às famílias a opção de satisfazer o desejo de um parente que está morrendo e que já havia manifestado o desejo de tornar-se um doador de órgãos, mas que não atende a critérios neurológicos para a confirmação da morte⁸.

A doação nos casos de morte circulatória não controlada, com menores dificuldades éticas e legais, apresenta uma logística mais complicada, mas deve ser a única forma de obtenção desse tipo de doador em muitos países, inclusive o Brasil. E essa doação, embora com dificuldades (legais, organizacionais e financeiras), tem o potencial de aumentar o número de órgãos transplantáveis.

No Brasil, ainda não há legislação específica a respeito de doação em morte circulatória. A única possibilidade atual é a utilização do doador em morte circulatória na categoria IV, ou seja, quando há parada cardiorrespiratória em um doador com morte encefálica e a família autoriza a doação de órgãos. A questão a ser discutida é se um programa de doação em morte circulatória deveria ser iniciado agora, utilizando doadores com morte circulatória não controlada, ou somente quando não se puder mais aumentar a doação em morte encefálica.

REFERÊNCIAS

1. United Network for Organ Sharing. www.unos.org/.
2. Gomez-de-Antonio D, Varela A. Non-heart-beating donation in Spain. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **59** (1): 1-5.
3. Frontera JA. How I manage the adult potential organ donor: donation after cardiac death (part 2). *Neurocrit Care* 2010; **12** (1): 111-116.
4. Nuñez JR, Del Rio F, Lopez E *et al.* Non-heart-beating donors: an excellent choice to increase the donor pool. *Transplant Proc* 2005; **37** (9): 3651-3654.
5. Devey L, Wigmore SJ. Non-heartbeating organ donation. *Br J Surg* 2009; **96**: 833-835.
6. Nishikido M, Noguchi M, Koga S *et al.* Kidney transplantation from non-heart-beating donors: analysis of organ procurement and outcome. *Transplant Proc* 2004; **36** (7): 1888-1890.
7. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD *et al.* Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Parte II. Ventilação mecânica, controle endócrino metabólico e aspectos hematológicos e infecciosos. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; **23** (3): 269-282.
8. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012; **108**: i108-i121.
9. Dare A, Bartlett AS, Fraser JF. Critical care of the potential organ donor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; **12**: 456-465.

10. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP, et al. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; **27**: 2893-2894.
11. Irwin RS, Rippe JM. *Irwin and Rippe's: intensive care medicine*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2008.
12. Lewis J, Peltier J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation after cardiac death evaluation tool. *Prog Transplant* 2003; **13**: 265-273.
13. Ridley S, Bonner S, Bray K *et al.* UK guidance for non-heart-beating donation. *Br J Anaesth* 2005; **95** (5): 592-595.

Alexandre Augusto Messias • Alexandre Losekann
• Fernanda Martinho Soares • Isabel Cristina Feltes

A doação com doador vivo é uma importante forma de transplante no mundo, sendo os principais transplantes que utilizam esse método: renal, hepático e pulmonar.

O transplante renal, em números absolutos, supera os outros transplantes praticados no Brasil, portanto tem grande número de doadores vivos em comparação com o transplante de outros órgãos¹. Por essa razão, este capítulo tratará da avaliação do doador vivo, especificamente renal.

Os doadores vivos desempenham papel crítico no transplante renal. Nos Estados Unidos, o número de doadores vivos superou o de doadores falecidos em 2001, e esse número continua a aumentar².

No Brasil, em se tratando de transplante renal, a taxa de doadores vivos tem decaído nos últimos anos, em detrimento de uma maior conscientização e maior doação por parte das famílias de doadores falecidos¹. A figura 10.1 demonstra o aumento significativo de doação renal de doador cadáver, bem como a queda da doação de doador vivo, no período entre 2007 e 2014.

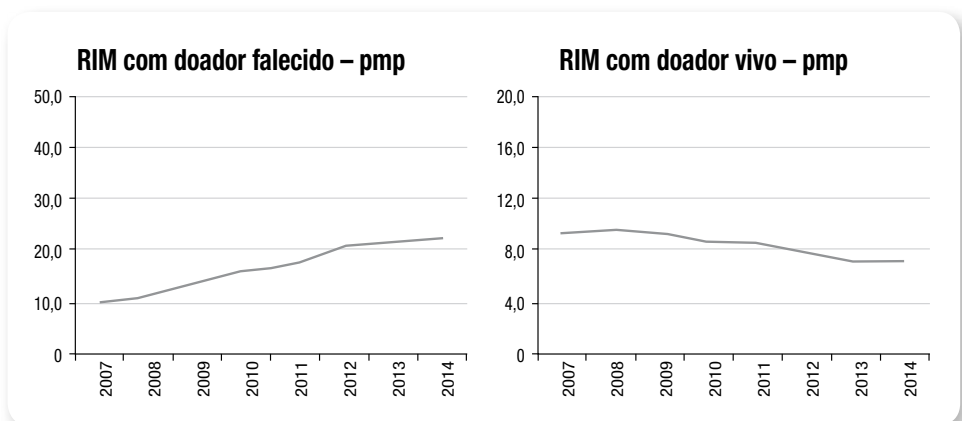


Figura 10.1. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, 2014.

Infelizmente, existe grande limitação quando se trata de doação entre vivos, pois a maioria dos estudos envolvendo a avaliação desses doadores está limitada a doadores saudáveis, fornecendo pouca informação sobre diferentes subconjuntos de potenciais doadores, tais como aqueles que são idosos, obesos, hipertensos ou têm outras comorbidades potencialmente associadas à doença renal³.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO DOADOR VIVO

Avaliação imunológica do doador vivo

O primeiro passo para avaliar qualquer doador, seja ele falecido ou vivo, é a avaliação da compatibilidade do sistema sanguíneo ABO e a histocompatibilidade imunológica entre receptor e doador. A Sociedade Europeia de Nefrologia e Transplante Renal recomenda fortemente que seja realizada, pelo menos, uma tipagem molecular para o antígeno de leucócitos humanos (HLA) de receptores e doadores, a fim de evitar erros na classificação do antígeno HLA. A preferência para a doação intervivos, idealmente, é uma combinação de HLA idêntico entre doador e receptor⁴. Isso explica o fato de a maioria das doações bem-sucedidas ocorrer entre parentes de primeiro grau⁵.

Critérios para a seleção de doadores vivos

Os critérios utilizados para a seleção de doadores visam otimizar a relação risco/benefício para que ocorra a doação. De maneira geral, é recomendado a todos os possíveis doadores que pratiquem exercícios físicos regularmente, bem como percam peso e parem de fumar, quando necessário. Além disso, o risco individual do processo de doação deve ser cuidadosamente discutido com o doador, considerando-se a individualidade de cada doador, utilizando, idealmente, *checklists* padronizados para garantir que o doador esteja ciente de cada possível risco⁴.

A avaliação do doador deve ser realizada por um médico independente, não membro da equipe de transplante e não envolvido no cuidado diário do receptor, e, quando possível, por um psicólogo. Desse modo, diante de qualquer dúvida em relação à segurança do doador, especialmente aqueles mais jovens, o processo de doação deve ser interrompido⁴. As decisões sobre quais possíveis doadores de rim podem de fato doar afetam os resultados de saúde de ambos: doadores e receptores³.

A decisão de proceder à avaliação baseia-se nas características do doador e do receptor (incluindo idade, relacionamento, comorbidades) e a disponibilidade de doadores vivos alternativos⁵.

Fatores de risco para o doador

Historicamente, a presença simultânea de mais de um fator de risco (hipertensão, obesidade, proteinúria, intolerância à glicose, hematúria) opõe-se à doação, como ainda é

recomendado pela Sociedade Europeia de Nefrologia. Porém, hoje, os programas de avaliação de doadores vivos, principalmente nos Estados Unidos, estão mais propensos a aceitar doadores com comorbidades antes não aceitas, como hipertensão arterial tratada e história de nefrolitíase, desde que certos critérios adicionais sejam atendidos. Em contraste, outros critérios médicos são mais restritivos em outras áreas, como a idade do doador jovem e a baixa taxa de depuração de creatinina³.

A seguir serão descritas as características clínicas avaliadas em doadores vivos que visam à proteção do doador, pois são consideradas fatores de risco para o desencadeamento de doença renal pós-transplante.

Hipertensão

De acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Nefrologia e Transplante Renal, os potenciais doadores devem apresentar pressão arterial < 140/90 mmHg em pelo menos três ocasiões, sem medicação anti-hipertensiva, para serem considerados normotensos. Além disso, quando há hipertensão primária, é necessário que o controle da pressão seja alcançado com dois medicamentos anti-hipertensivos, no máximo, e com pressão arterial ambulatorial < 130/85 mmHg, para que não seja considerada uma contraindicação para a doação de rim. Porém, doadores hipertensos com evidência de lesão de órgão-alvo, tais como hipertrofia ventricular esquerda, retinopatia hipertensiva e microalbuminúria, devem ser recusados⁴.

Não há dados na literatura que confirmem que a maior incidência de hipertensão e dislipidemia se traduzirá em maior morbidade e mortalidade cardiovascular a longo prazo em doadores vivos⁵. Por isso, a decisão de excluir possíveis doadores com hipertensão bem controlada e sem diminuição da função renal ou proteinúria permanece controversa, pois os riscos não estão claros⁵.

Hiperlipidemia e história familiar de doença cardiovascular não constituem critério de exclusão para doação de rim para a maioria dos programas americanos³.

Obesidade

É recomendação que índice de massa corporal acima (IMC) de 35 kg/m² seja considerado uma contraindicação à doação, visto que há muitos dados que sugerem associação entre obesidade e doença renal^{6,7}. Por isso, é crucial o aconselhamento de doadores com sobrepeso e obesidade para perda de peso antes da doação e depois dela⁴.

Pacientes obesos, definidos como IMC acima de 30 kg/m², quase universalmente desenvolvem proteinúria após nefrectomia, bem como apresentam taxa muito maior de insuficiência renal em comparação com aqueles com IMC inferior a 30 kg/m²⁶.

Além disso, doadores com IMC > 30 kg/m² têm maior incidência de hipertensão e dislipidemia em comparação com aqueles com IMC < 30 kg/m². Consequentemente, a obesidade grau 1 será responsável por grande parte da exclusão de doadores vivos nas próximas décadas, considerando a alta prevalência de obesidade em todo o país⁵.

Intolerância à glicose e *diabetes mellitus*

Tolerância diminuída à glicose não é uma contraindicação absoluta para doação, por outro lado, *diabetes mellitus* é uma contraindicação à doação, exceto em circunstâncias excepcionais⁴.

Os testes de intolerância à glicose são realizados pela maioria dos programas americanos como forma de rastreamento em pessoas com glicemia de jejum aumentada, forte histórico familiar de diabetes ou história de diabetes gestacional. Doadores com glicose de jejum anormal, teste de intolerância à glicose positivo ou *diabetes mellitus* tipo II são excluídos dos programas de doação³.

Proteinúria

A proteinúria evidente é uma contraindicação para doação intervivos (24 horas de proteína total > 300 mg ou índice proteinúria-creatinúria em amostra urinária > 300 mg/g). Possíveis doadores vivos com proteinúria persistente devem ser submetidos à avaliação adicional (mais de três medições com três meses de intervalo) para verificar o risco da doação intervivos, considerando-se a albuminúria moderada (30-300 mg/24h) um alto risco para a doação⁴.

Hematúria

Hematúria persistente de origem glomerular é uma contraindicação para a doação em vida, visto que a presença desse sinal pode indicar doença renal no possível doador, podendo sobrecarregar o rim não doado e trazendo sérios prejuízos à saúde do doador⁴. Porém, é possível aceitar doadores com hematúria isoladamente, desde que a avaliação urológica e a biópsia renal tenham resultados negativos³.

Idade

Atualmente, a doação intervivos com doadores idosos, com idade superior a 60 anos, não é uma contraindicação, se for considerada apenas a idade isoladamente, não havendo, portanto, idade superior máxima para ser doador⁴. Por outro lado, o limite mínimo de idade aumentou, considerando que muitos programas americanos apenas aceitam doadores maiores de 18 anos, salvo algumas exceções, visto que quanto mais jovem o doador, maior a chance de ocorrer doença renal, principalmente após a doação³.

Hiperlipidemia e história familiar de doença cardiovascular não constituem critério de exclusão para doação de rim para a maioria dos programas americanos³.

Contraindicações absolutas e relativas utilizadas nos centros dos Estados Unidos encontram-se no quadro 10.1. A avaliação em doadores vivos em perspectiva com uma ou mais contraindicações relativas, no entanto, pode ser muito mais variável. Estão incluídas nessas contraindicações relativas: obesidade grau 1 (IMC de 30-35 kgm²), nefrolitíase e hipertensão arterial bem controlada com menos de três medicamentos e sem provas de dano a órgãos-alvo⁸.

Quadro 10.1. UNOS, 2010.

Contra-indicações absolutas	Contra-indicações relativas
Idade menor que 18 anos	Idade entre 18-21 anos
Hipertensão com PA > 130/90 mmHg em pessoas com menos de 50 anos, evidência de lesão a órgãos-alvo, não caucasiano, em uso de 3 ou mais medicações anti-hipertensivas	Obesidade (IMC de 30-35 kg/m ²)
<i>Diabetes mellitus</i>	Nefrolitíase
Teste de tolerância à glicose alterado: TOTG 2h > 140	História de malignidade distante
História de trombose ou embolismo	História passada de distúrbio psiquiátrico
Contra-indicações psiquiátricas	Doença renovascular
Obesidade (IMC > 35 kg/m ²)	Doença da membrana basal fina
Doença arterial coronariana	Cirurgia valvar prévia
Doença valvar sintomática	Doença cardíaca valvar moderada, contanto que o ecocardiograma não tenha outros achados patológicos
Doença pulmonar crônica com prejuízo de oxigenação ou ventilação	Apneia leve do sono sem hipertensão pulmonar
Malignidade recente ou câncer com longo tempo de recorrência	
Anormalidades urológicas para doadores renais	
Clearance de creatinina < 80 mL/min/1,73 m ² ou taxa de filtração glomerular projetada para 80 anos com um dos rins retirados < 40 mL/min/1,73 m ²	
Doença vascular periférica	
Proteinúria > 300 mg/24h	
Infecção por HIV	
Hepatite B ou hepatite C	

Um fluxograma para a avaliação atual do doador vivo está apresentado nas figuras 10.2 e 10.3. Por mais que existam variáveis em cada centro de avaliação, todos seguem uma abordagem significativamente semelhante.

O doador vivo clinicamente complexo

O termo “doador vivo clinicamente complexo” se refere àqueles doadores com múltiplas comorbidades, como as citadas anteriormente, e nesses casos a tomada de decisão torna-se um problema pela falta de diretrizes adequadas, de dados ou de consenso médico. Doadores com idade avançada, obesidade, micro-hematúria assintomática, proteinúria, hipertensão, doença renal por calcificação, história de doença maligna e com infecções virais crônicas compreendem esse termo⁹.

Em um estudo feito nos Estados Unidos, no Hospital de Stanford⁵, constatou-se que 47% de possíveis doadores, avaliados entre 2007 e 2009, foram excluídos, sendo os critérios de exclusão as razões médicas, psicossociais ou de histocompatibilidade. Daqueles

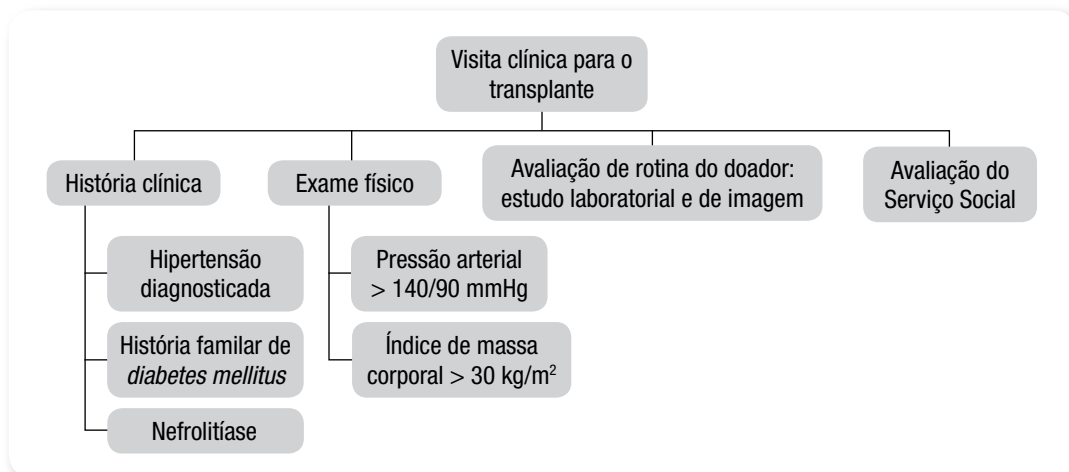


Figura 10.2. Lapasia *et al.*, 2011.

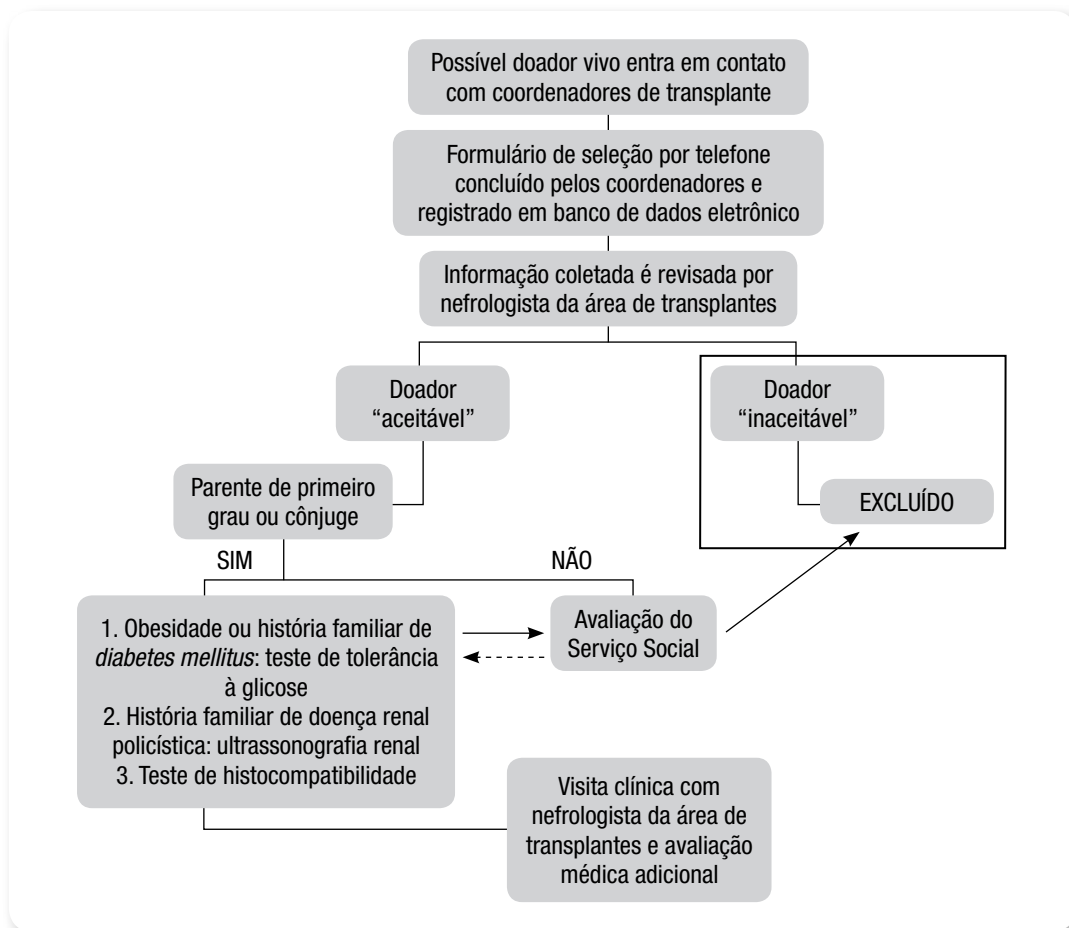


Figura 10.3. Lapasia *et al.*, 2011.

potenciais doadores excluídos por razões médicas, que compõem uma parcela significativa, a maioria foi excluída por causa de obesidade, hipertensão, nefrolitíase ou intolerância à glicose. Por isso, estudos de longo prazo são necessários para caracterizar os riscos para doadores com muitas comorbidades, assim como os potenciais riscos e benefícios concedidos aos destinatários.

Essas razões para exclusão estão associadas com o aumento de morbidade para doadores ou destinatários. No entanto, uma abordagem excessivamente conservadora também impedirá uma oportunidade realista para o transplante renal, especialmente para aqueles pacientes com doença renal terminal que são mais velhos e têm múltiplas comorbidades e apenas um potencial doador vivo⁵.

Apesar dos avanços em diálise e transplante, a morbidade e a mortalidade em pacientes com doença renal terminal (DRT) continuam a ser elevadas. O benefício de sobrevivência e melhoria na qualidade de vida com transplante tem sido bem documentado¹⁰⁻¹⁴. Grave escassez de órgãos e longos tempos de espera na lista de doadores falecidos aumentaram a pressão para a seleção de doadores vivos “não tradicionais”, ou seja, aqueles que possuem mais de uma comorbidade, considerados clinicamente complexos⁵.

Avaliação renal do doador

É essencial para a doação de rim que os rins do doador estejam livres de doenças ou deformidades que prejudiquem a função do órgão, visto que ambos, doador e receptor, passarão a viver com apenas um rim, sendo de extrema importância o seu funcionamento pleno.

Usa-se a tomografia computadorizada (TC) em espiral, bem como a angiografia por ressonância magnética (RM), para avaliação da anatomia de artérias renais. Além disso, deve-se avaliar a taxa de filtração glomerular, sendo o corte para a exclusão do doador os valores inferiores a 80 mL/min/1,73 m²³.

É aceitável que se admita um potencial doador com história de nefrolitíase, desde que não haja pedras presentes e os exames metabólicos estejam dentro da normalidade³.

A doença renal policística (DRP) não constitui uma contraindicação absoluta para a doação, desde que os exames de TC e ultrassom (US) do doador, relacionado a um receptor com DRP, estejam normais e que o doador tenha mais de 30 anos de idade³.

Doadores vivos com função renal diminuída

É recomendado que todos os potenciais doadores de rim tenham suas taxas de filtração glomerular avaliadas, as quais deverão se manter acima de um nível satisfatório após a doação, no tempo de vida do doador⁴.

Aconselhamento de risco ao doador

O risco de longo prazo de insuficiência renal ou hipertensão relacionadas com a doação de rim é geralmente descrito para os doadores como “baixo”. O termo “baixo risco” é

utilizado principalmente considerando as preocupações médico-legais em dizer “risco nulo”, pois doadores podem, eventualmente, desenvolver complicações como insuficiência renal, podendo ser impossível determinar se a complicação é relacionada, de fato, à doação de rim³. No entanto, os dados existentes¹⁵⁻¹⁸ sugerem que, em jovens doadores saudáveis, não há nenhum risco aumentado de insuficiência renal em comparação com controles não nefrectomizados³.

O seguimento de longo prazo de doadores de rim vivos é essencial, pois os dados resultantes dele poderão ser usados para melhorar a avaliação de estratégias em programas de transplante¹⁹. No entanto, ainda existe pouca informação sobre resultados de doação entre os subgrupos de pacientes com condições que podem afetar a função renal a longo prazo, tais como idade avançada, hipertensão e intolerância à glicose³.

A ÉTICA NA DOAÇÃO INTERVIVOS

O transplante de doador vivo oferece ótimos resultados de sobrevivência aos receptores²⁰⁻²², porém os riscos ao doador geram decisões ética e emocionalmente complexas para os receptores^{20,23,24}. Potenciais pacientes apresentam grandes preocupações relativamente aos problemas de saúde a longo prazo e encargos financeiros para seus doadores, à possibilidade de falha do enxerto, aos conflitos familiares, aos sentimentos de culpa e ao endividamento, além de sentirem medo de iniciar discussões com os potenciais doadores²⁵⁻³¹.

O tipo de doação intervivos mais amplamente aceito e praticado no Brasil é aquele em que os receptores do órgão são familiares ou cônjuges, ou seja, em que há envolvimento emocional significativo entre doador e receptor. Por isso, o acompanhamento psicossocial é indispensável, pois vários dilemas éticos podem surgir no momento dessa decisão, como a possibilidade de coerção dos demais familiares para que o transplante ocorra. Nesse caso, a avaliação médica pode auxiliar a evitar isso, encontrando uma razão médica plausível para que a doação não ocorra contra a vontade do doador³².

Além disso, há outras situações em que as pessoas, por exemplo, se sentem compelidas a doar, independentemente das consequências para si mesmas, como nos casos de pais que querem salvar seus filhos. Desse modo, cabe aos médicos a responsabilidade de impedir que as pessoas façam sacrifícios potencialmente fatais, a menos que a chance de sucesso seja proporcionalmente grande³³.

Na Coreia do Sul, doações de doador vivo não relacionado são permitidas. Nesse caso, um potencial doador vivo, com idade superior a 16 anos, que pretende doar seu órgão pode selecionar o destinatário específico. Os menores de 19 anos (com idade mínima de 16 anos) podem doar seu órgão para familiares consanguíneos dentro de quatro graus de relacionamento. Desse modo, a doação entre membros familiares compõe a grande maioria dos transplantes intervivos, abrangendo mais de 90% dos doadores. Porém, há uma legislação e uma entidade que avaliam as doações para investigar a suspeita de tráfico de órgãos, que é proibido³⁴.

A maioria dos países asiáticos, especialmente Japão, Coreia do Sul, Taiwan e Hong Kong, apresenta a doação com doador vivo, principalmente renal e hepático, como um processo comum, pois a taxa de doadores vivos é relativamente maior que a de doadores cadáveres³⁴.

Diferentemente, em países europeus, a maioria dos órgãos para a doação vem de doadores cadáveres, por causa, principalmente, de requisitos legais adicionais³⁵ utilizados para evitar a venda de órgãos e da preocupação ética que a cerca. Por exemplo, a lei alemã permite que apenas os membros da família com grau próximo de parentesco possam doar diretamente órgãos vivos para outros membros da família³⁶, não sendo permitido o transplante de órgãos vindos de doador anônimo.

Um estudo realizado em fevereiro de 2013³⁷, com busca de 1.325 artigos, identificou seis temas principais em relação às expectativas e às atitudes de pacientes para transplante renal intervivos: (1) priorizando a própria saúde; (2) culpa e responsabilidade; (3) ambivalência e incerteza; (4) buscando decisão válida; (5) necessidade de suporte social; (6) recrutamento de doadores cautelosos³⁷.

(1) Priorizando a própria saúde

Melhor sobrevivência do enxerto: transplante de rim de doador vivo foi tido como o melhor caminho a seguir³⁸, isso porque o enxerto de doador vivo é qualitativamente melhor que o de um doador cadáver, além do conforto para os pacientes em saber a origem e a qualidade de vida do rim do doador³⁷.

Aceitando o risco: os riscos para o doador foram percebidos como mínimos e pensa-se que uma pessoa pode dispensar um rim³⁷.

Desesperada aversão à diálise: alguns sentiram desespero por um doador vivo, acreditando que eles estavam esperando em vão³⁹ o transplante na lista, enfrentando a morte iminente em diálise, ou que já não podiam mais lidar com a diálise. Os participantes pré-diálise esperavam uma doação preemptiva para evitar a diálise³⁷.

(2) Culpa e responsabilidade

Pondo em risco a saúde do doador: participantes esperavam que a culpa, constantemente, surgiria em sua mente²⁵ se seu doador fosse prejudicado. Os participantes mais velhos sentiram que eram egoístas²⁵, podendo encurtar a vida de uma pessoa jovem. Pais acreditavam que era seu dever inerente proteger seus filhos³⁷.

Antecipando o arrependimento do doador: participantes temiam que o doador pudesse culpar o destinatário e ressentir-se com ele, por causa de sua²⁷ má decisão, se o doador experimentasse problemas de saúde ou se arrependesse de seu sacrifício desnecessário se o enxerto falhasse. Alguns estavam relutantes em aceitar seus parceiros²⁷ renais pensando que seus filhos poderiam vir a necessitar de um transplante, particularmente no caso de a DRP ter sido diagnosticada na família³⁷.

Causando transtorno ao doador: participantes sentiram-se culpados por causar ao doador perdas financeiras, interrupção de carreira, restrições alimentares, dor ou autoestima

prejudicada por causa da cicatriz. Eles acreditavam que aqueles que tinham ocupações com o trabalho²⁹ ou crianças, bem como aspirações desportivas, não deveriam arriscar sua saúde nem ficar tempo longe de seus compromissos³⁷.

(3) Ambivalência e incerteza

Duvidando de transplante de urgência: alguns acharam difícil considerar o transplante preemptivo se estavam assintomáticos e continuavam a produzir urina e a viver uma vida normal. Alguns acreditavam que sua função renal voltaria⁴⁰ com a aderência à medicação ou à diálise, ou que a doação de rins poderia ser um último recurso⁴¹ se sua doença se tornasse ameaçadora^{37,42}.

Informações insuficientes: alguns sentiram que havia informação insuficiente sobre os critérios de aceitação de doadores, questões financeiras e de seguros, riscos para o doador, procedimentos cirúrgicos, programa de intercâmbio e possibilidade de doadores no exterior. Participantes de diversas origens culturais e linguísticas sentiram que as informações fornecidas eram difíceis de entender. Pacientes turcos, marroquinos e cabo-verdianos na Holanda explicaram que precisavam pesquisar muito mais para obter informações⁴² e contaram que não sentiam ter tempo suficiente com o seu médico para discutir suas preocupações. Famílias poderiam ajudá-los a compreender a informação, mas alguns pensavam que os membros da família podem ser relutantes ou incapazes de participar de sessões de educação³⁷.

Confrontado por desconhecimento: doação em vida era pouco conhecida, por exemplo, pelos participantes mexicanos e era vista como “estranha”, “fora do comum” ou “algo para os ricos”⁴⁰.

Incerteza prognóstica: apesar de saber que os riscos para o doador foram baixos, consideraram-se as consequências potencialmente graves. Alguns estavam preocupados que o doador pudesse morrer durante a cirurgia, ter expectativa de vida encurtada ou desenvolver insuficiência renal e exigir diálise⁴³. Também temiam que a doação pudesse causar complicações de gravidez e fertilidade. Alguns preferiam um transplante de doador falecido para poupar seu ente de possíveis danos³⁷.

(4) Buscando decisão válida

Uma obrigação familiar: doação entre parentes de sangue foi entendida como “justa”⁴⁴ e obrigatória.

Aliviando o fardo familiar: doação de rins entre vivos era esperada para aliviar as restrições e os encargos do cuidador, quando este era um membro da família, permitindo que ele tivesse possibilidade de viajar e socializar³⁷.

Benefícios recíprocos para os doadores: alguns acreditavam que o doador pode ter maior autoestima por ajudar um ente querido⁴⁵. Alguns destinatários sentiram que esses benefícios para o doador poderiam ser mais bem comunicados durante a tomada de decisões²⁷.

Aprovação religiosa: muçulmanos, cristãos e budistas participantes acreditavam que a doação de doador vivo era compatível com os valores altruístas de sua religião^{42,46,47}. Alguns estavam preocupados que sua comunidade religiosa pudesse condenar uma doação

inter-religiosa. Alguns participantes muçulmanos argumentaram que suas crenças não proibiam a doação em vida, e a noção de integridade física era irrelevante, pois “é a alma que vai a Deus, não o corpo”⁴⁶.

Respeitando a autonomia do doador: participantes acreditavam que os doadores motivados tinham o “direito de doar”⁴⁸ e se sentiriam decepcionados se sua oferta fosse rejeitada. Recusar uma oferta, portanto, poderia ser percebido como “egoísta”⁴⁸.

Segurança externa: participantes queriam garantias de seu médico de que o doador “ficaria bem”⁴². Advogados de pacientes foram descritos como uma valiosa fonte de apoio emocional³⁷.

(5) Necessidade de suporte social

Evitando conflitos de família: alguns sentiam que, aceitando ou rejeitando a oferta de um parente, poderiam inflamar o conflito familiar. Alguns participantes esconderam seus sentimentos para preservar relações³⁷.

Endividamento implacável: participantes sentiram que ficariam eternamente em dívida com o doador, particularmente os doadores de irmão, e seriam incapazes de recusar o que o doador pedisse, por medo de parecerem ingratos. Jovens participantes diziam sentir que aceitar o rim de seus pais implicaria maior controle deles sobre suas vidas. Eles preferiam a “neutralidade”⁴⁹ e o anonimato da doação de um falecido³⁷.

Isolamento emocional: participantes sentiam que havia suporte limitado para lidar com depressão, ansiedade, resultados incertos do enxerto e culpa, assim como para entender e aceitar seu diagnóstico. Eles explicaram que ocultaram suas “misérias”³⁹ de seus doadores, familiares ou prestadores de cuidados de saúde³⁷.

(6) Recrutamento de doadores cautelosos

Autodefesa: os participantes acreditavam que ser honesto e informar os membros da família sobre a possibilidade da doação de doador vivo era respeitoso, mas também maximizaria suas chances de encontrar um doador. Alguns acreditavam que os clínicos poderiam transmitir, mais eficazmente, a necessidade “legítima”⁴² de doação aos potenciais doadores. Alguns sentiram que deveriam promover sua própria causa com uma boa história⁴² ou oferecendo incentivos³⁷.

Falta de autoconfiança: participantes não tinham confiança em encontrar doador vivo disposto, particularmente se eles já tinham sido recusados no passado. Os participantes não tinham certeza de como abordar o tema e estavam preocupados em enganar ou desinformar potenciais doadores. Pacientes pré-diálise eram incertos sobre sua capacidade de justificar a necessidade de transplante preemptivo para um doador em potencial sem urgência médica imediata³⁷.

Evitando coerção do doador: alguns participantes preferiam “esperar e ver”⁴² se surgia um doador voluntário; outros preferiam uma abordagem indireta, fazendo uso do humor, fornecendo informações ou, “cautelosamente, deixando surgir o assunto”⁵⁰ na conversa.

Vulnerabilidade emocional: esperava-se ser “emocionalmente doloroso”⁴⁰ iniciar discussões com potenciais doadores, porque os participantes acreditavam que a recusa seria devastadora. Os participantes pensavam que pedir os levaria a sentir como se estivessem “implorando”⁴², e isso foi considerado “patético”⁴², “estranho”⁴² e embaraçoso.

Uma avaliação culturalmente sensível, orientar as famílias para ter estratégias educacionais e psicossociais que ajudem a resolver problemas interpessoais, de culpa e de conflito de decisão, além de ajudar os pacientes a encontrar uma abordagem pessoalmente aceitável para engajar-se em discussões com os potenciais doadores; e reconhecer e dar resposta às preocupações dos pacientes pode encorajar a tomada de decisões, aumentar o acesso à doação de rins de doador vivo e melhorar o bem-estar psicossocial do receptor. Aprimorada educação e questões psicossociais e apoio podem ajudar a esclarecer, validar e elucidar as preocupações dos pacientes sobre resultados da doação, sobre a culpa e as tensões de relacionamento, além de incentivar o recrutamento de doadores³⁷.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). *Registro Brasileiro de Transplantes* 2014.
2. U.S. Department of Health and Human Services. *Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1995-2004*. Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation: Rockville, MD, 2005.
3. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM *et al*. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 2007; 7 (10): 2333-2343.
4. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH *et al*. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant* 2014. <http://ndt.oxfordjournals.org>. (accessed November 2014).
5. Lapasia JB, Kong SY, Busque S *et al*. Living donor evaluation and exclusion: the Stanford experience. *Clin Transplant* 2011; 25 (5): 697-704.
6. Praga M, Hernández E, Herrero JC *et al*. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58 (5): 2111-2118.
7. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C *et al*. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144 (1): 21-28.
8. UNOS. The Organ Procurement and Transplantation Network. United Network of Organ Sharing (UNOS). 2010.
9. Caliskan Y, Yildiz A. Evaluation of the medically complex living kidney donor. *J Transplant* 2012; 2012.
10. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK *et al*. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (6): 1293-1296.
11. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1859-1865.

12. Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am J Transplant* 2005; **5** (4 Pt 2): 843-849.
13. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA *et al.* Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; **270** (11): 1339-1343.
14. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9** (11): 2135-2141.
15. Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; **340** (8823): 807-810.
16. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE *et al.* Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993; **43** (5): 1110-1115.
17. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M *et al.* Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; **64** (7): 976-978.
18. Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002; **2** (10): 959-964.
19. Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM *et al.* Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995; **60** (4): 322-327.
20. Kanellis J. The CARI guidelines. Justification for living donor kidney transplantation. *Nephrology* 2010; **15**: S72-S79.
21. Lumsdaine JA, Wray A, Power MJ *et al.* Higher quality of life in living donor kidney transplantation: prospective cohort study. *Transpl Int* 2005; **18** (8): 975-980.
22. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; **333** (6): 333-336.
23. Truog RD. The ethics of organ donation by living donors. *N Engl J Med* 2005; **353**: 444-446.
24. Scheper-Hughes The tyranny of the gift: sacrificial violence in living donor transplants. *Am J Transplant* 2007; **7** (3): 507-511.
25. Gordon EJ. "They don't have to suffer for me": why dialysis patients refuse offers of living donor kidneys. *Med Anthropol Q* 2001; **15** (2): 245-267.
26. Pradel FG, Mullins CD, Bartlett ST. Exploring donors' and recipients' attitudes about living donor kidney transplantation. *Prog Transplant* 2003; **13** (23): 203-210.
27. Waterman AD, Stanley SL, Covelli T *et al.* Living donation decision making: recipients' concerns and educational needs. *Prog Transplant* 2006; **16** (1): 17-23.
28. Zimmerman D, Albert S, Llewellyn-Thomas H, Hawker GA. The influence of socio-demographic factors, treatment perceptions and attitudes to living donation on willingness to consider living kidney donor among kidney transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21** (9): 2569-2576.
29. Kranenburg LW, Richards M, Zuidema WC *et al.* Avoiding the issue: patients' (non)communication with potential living kidney donors. *Patient Educ Couns.* 2009; **74** (1): 39-44.
30. Pradel FG, Suwannaprom P, Mullins CD *et al.* Haemodialysis patients' readiness to pursue live donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24** (4): 1298-1305.
31. Rodrigue JR, Cornell DL, Kaplan B, Howard RJ. Patients' willingness to talk to others about living kidney donation. *Prog Transplant* 2008; **18** (1): 25-31.

32. Abecassis M, Adams M, Adams P *et al.*; Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA* 2000; **284** (22): 2919-2926.
33. Truog RD. The ethics of organ donation by living donors. *N Engl J Med* 2005; **353**: 444-446.
34. Kim JH. Features and ethical considerations associated with living kidney and liver transplantations in South Korea. *Transplant Proc* 2014; **46** (10): 3647-3652.
35. Midolo E, Minacori R, Panocchia N *et al.* The legislation on living organ donation in Western Europe: legal and ethical analysis and impact on clinical practice. *Transplant Proc* 2013; **45** (7): 2576-2579.
36. Hoyer J. A nondirected kidney donation and its sequences: personal experience of transplant surgeon. *Transplantation* 2003; **76** (8): 1264-1265.
37. Hanson CS, Chadban SJ, Chapman JR *et al.* The expectations and attitudes of patients with chronic kidney disease toward living kidney donor transplantation: a thematic synthesis of qualitative studies. *Transplantation* 2015; **99** (3): 540-554.
38. Gill P, Lowes L. Gift exchange and organ donation: donor and recipient experiences of live related kidney transplantation. *Int J Nurs Stud* 2008; **45** (11): 1607-1617.
39. Ekelund ML, Andersson SI. "I need to lead my own life in any case" – a study of patients in dialysis with or without a partner. *Patient Educ Couns* 2010; **81** (1): 30-36.
40. Crowley-Matoka M. Desperately seeking "normal": the promise and perils of living with kidney transplantation. *Soc Sci Med* 2005; **61** (4): 821-831.
41. Martin P. Finding a living kidney donor: experiences of New Zealand renal patients. *Aust Health Rev* 2013; **37** (1): 48-53.
42. Ismail SY, Luchtenburg AE, Claassens L *et al.* Living kidney donation among ethnic minorities: a Dutch qualitative study on attitudes, communication and knowledge of kidney patients. *Med Psychol Psychother* 2010; **7**.
43. Murray LR, Conrad NE, Bayley EW. Perceptions of kidney transplant by persons with end stage renal disease. *ANNA J* 1999; **26** (5): 479-483.
44. Sanner MA. Transplant recipients' conceptions of three key phenomena in transplantation: the organ donation, the organ donor, and the organ transplant. *Clin Transplant* 2003; **17** (4): 391-400.
45. Mazaris EM, Warrens AN, Smith G *et al.* Live kidney donation: attitudes towards donor approach, motives and factors promoting donation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27** (6): 2517-2525.
46. Ismail SY, Massey EK, Luchtenburg AE *et al.* Religious attitudes towards living kidney donation among Dutch renal patients. *Med Health Care Philos* 2012; **15** (2): 221-227.
47. Alnaes AH. Lost in translation: cultural obstructions impede living kidney donation among minority ethnic patients. *Camb Q Healthc Ethics* 2012; **21** (4): 505-516.
48. Tong A, Sainsbury P, Chadban S *et al.* Patients' experiences and perspectives of living with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; **53** (4): 689-700.
49. Hambro Alnaes A. Narratives: an essential tool for evaluating living kidney donations. *Med Health Care Philos* 2012; **15** (2): 181-194.
50. Ismail SY, Claassens L, Luchtenburg AE *et al.* Living donor kidney transplantation among ethnic minorities in the Netherlands: a model for breaking the hurdles. *Patient Educ Couns* 2013; **90** (1): 118-124.

Adriane Peres Barboza • Bruna Rudolfo Faraco • Camila Pereira Zuconi

Dentre as diversas etapas do processo de doação-transplante, a entrevista familiar visando à obtenção do consentimento para doação é imprescindível para a concretização desse processo. Sendo assim, os profissionais responsáveis por essa missão assumem um papel relevante na efetivação de doadores, principalmente por lidarem diretamente com o manejo das famílias enlutadas. A entrevista familiar é abordada com base em uma perspectiva teórico-prática, em que aspectos significativos para a realização desta são colocados em evidência, também ilustrando as peculiaridades e complexidade dessa etapa no processo de doação-transplante.

INTRODUÇÃO

A evolução técnica e científica da medicina na área de transplantes transformou esses procedimentos em terapêuticas seguras e eficazes, que, com o sucesso alcançado, garantem melhor qualidade e maior sobrevida a pacientes que viviam com grandes limitações ou bem próximos da morte. Segundo Garcia, o transplante é vítima de seu sucesso, uma vez que o aperfeiçoamento e excelentes resultados observados nos transplantes não foram acompanhados por um acréscimo correspondente no número de doadores efetivos, de tal forma que se agravou a discrepância entre pacientes em lista de espera e transplantes realizados.

A taxa estimada de potenciais doadores, isto é, de pessoas com diagnóstico de morte encefálica e sem contraindicação médica conhecida previamente, é de cerca de 70 por milhão de população por ano (pmp/ano). No Brasil, por exemplo, com uma população de 202.768.562 milhões de habitantes^a (atualizado se-

^a IBGE. Estimativas de população para 1º de julho de 2014 publicadas no Diário Oficial da União de 31 de agosto de 2014.

gundo levantamento de 2014), devem ocorrer em torno de 14 mil mortes encefálicas por ano. No entanto, somente em uma fração delas haverá doadores efetivos, em decorrência de não detecção ou notificação da morte encefálica, contraindicações médicas, problemas na manutenção do doador falecido e recusa da família à doação. O quadro 11.1 [tabela adaptada do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) de 2014] ilustra as frações de doadores não efetivados e suas respectivas causas, entre as quais a recusa familiar tem posição de destaque em diversos estados.

Portanto, percebe-se que os profissionais responsáveis pela realização da entrevista familiar assumem importante papel em diminuir o número de doadores não efetivados, já que são os responsáveis por realizar a abordagem da família do doador falecido com intuito de alcançar a sua aceitação do processo. Trata-se de um momento de extrema delicadeza, considerando que a família enfrenta impacto emocional que gera nela resistências por causa de sua perda e, conseqüentemente, a torna incapaz de tomar as decisões solicitadas. Nesse momento a habilidade do entrevistador em lidar com a fragilidade da ocasião será um dos fatores favoráveis ou impeditivos da doação.

PERFIL DO ENTREVISTADOR

O entrevistador é o elo entre o potencial doador e a doação efetiva, é o mediador entre a família enlutada e a rede que se estabelece pró-doação. O objetivo do referido entrevistador é aumentar o número de doadores, mostrando habilidosamente à família que o momento pode ser a oportunidade de transformar a tragédia da perda de um familiar em um ato nobre de doação, gesto que pode atenuar a dor e servir como consolo. Isso exige desses profissionais habilidades e conhecimentos específicos para que manejem com respeito todos os aspectos que envolvem tal processo, que, além de complexo, é delicado e invariavelmente envolve pessoas imbuídas de sentimentos como desconfiança, medo, dor e tristeza.

A entrevista familiar para a doação de órgãos e tecidos pode ser realizada por diferentes profissionais da saúde, como médicos e enfermeiros, assistentes sociais ou outra categoria, desde que eles desenvolvam habilidades para tal e integrem a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT) ou a Organização de Procura de Órgãos (OPO).

Algumas categorias profissionais, desde a formação acadêmica, são contempladas com conhecimento específico (teórico e prático) sobre entrevista; outras, no entanto, podem desenvolver habilidades para realizar essa atividade mediante treinamento ou curso. Além disso, o entrevistador deve ter amplo conhecimento sobre o processo de doação-transplante e perfil para trabalhar com questões relativas ao luto. Portanto, profissionais que aspiram integrar uma CIHDOTT deveriam conhecer seus limites e possibilidades de estar em constante contato com questões relativas à morte.

Quadro 11.1. Fração de doações não efetivadas nos estados brasileiros, durante o primeiro semestre de 2014.

Estado	Notificações	Entrevistas			Afastados por:					
					Contraindicação médica		Parada cardíaca		Outros	
	Nº	Realizadas	Recusa	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total – Brasil	4.551	2.812	1.313	(47)	639	(14)	571	(13)	740	(16)
Acre	32	16	11	(69)	5	(16)	0	(0)	13	(41)
Alagoas	17	12	6	(50)	0	(0)	0	(0)	5	(29)
Amapá	0	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Amazonas	52	29	18	(62)	3	(6)	0	(0)	22	(42)
Bahia	244	155	100	(65)	25	(10)	12	(5)	52	(21)
Ceará	299	206	90	(44)	47	(16)	46	(15)	5	(2)
Distrito Federal	182	84	45	(54)	83	(46)	0	(0)	16	(9)
Espírito Santo	92	47	23	(49)	15	(16)	1	(1)	29	(32)
Goiás	140	61	50	(82)	10	(7)	8	(6)	64	(46)
Maranhão	47	9	5	(56)	16	(34)	0	(0)	24	(51)
Mato Grosso	24	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)	24	(100)
Mato Grosso do Sul	88	32	21	(66)	42	(48)	11	(13)	5	(6)
Minas Gerais	303	162	73	(45)	24	(8)	50	(17)	41	(14)
Pará	54	30	13	(43)	9	(17)	12	(22)	13	(24)
Paraíba	86	22	14	(64)	14	(16)	2	(2)	52	(60)
Paraná	259	160	72	(45)	68	(26)	43	(17)	0	(0)
Pernambuco	281	167	94	(56)	81	(29)	7	(2)	32	(11)
Piauí	40	25	18	(72)	3	(8)	5	(13)	7	(18)
Rio de Janeiro	454	222	97	(44)	88	(19)	106	(23)	39	(9)
Rio G. do Norte	84	60	31	(52)	6	(7)	5	(6)	19	(23)
Rio G. do Sul	268	188	90	(48)	31	(12)	53	(20)	7	(3)
Rondônia	37	10	8	(80)	0	(0)	0	(0)	27	(73)
Roraima	0	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Santa Catarina	227	174	73	(42)	23	(10)	14	(6)	25	(11)
São Paulo	1193	910	335	(37)	37	(3)	195	(16)	211	(18)
Sergipe	48	31	26	(84)	9	(19)	0	(0)	8	(17)
Tocantins	0	0	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

Fonte: Adaptada do RBT da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).

O importante é que o profissional que assumir a tarefa tenha preparo adequado, sensibilidade e postura que inspire respeito e confiança. E, partindo do princípio de que, para conduzir esses processos, em primeiro lugar, ele deve ter convicção do processo de doação-transplante, as principais características que esse profissional deve *ter* são:

- *Ser* membro efetivo da instituição;
- *Ser* acessível;
- *Ser* empático;
- *Ser* proativo;
- *Ter* curso superior;
- *Ter* equilíbrio emocional;
- *Ter* disponibilidade de tempo;
- *Ter* espírito de equipe e liderança.

Também é desejável que esse profissional desenvolva habilidades para saber: observar, escutar, questionar, aceitar e interpretar (Figura 11.1).



Figura 11.1. O entrevistador que observa, escuta, questiona, aceita e interpreta.

A ENTREVISTA

A entrevista familiar consiste em um importante e delicado momento da doação de órgãos e tecidos. Importante porque possibilita a efetiva ligação entre o doador e o receptor; delicado porque representa, em geral, o momento que a família enfrenta a perda de seu ente querido.

A doação de órgãos e tecidos é um ato voluntário, e em hipótese alguma poderá existir pagamento, recompensa ou qualquer espécie de barganha para que ela se efetive. Também é caracterizada como um gesto altruísta, de extrema solidariedade, com o qual as famílias enlutadas, com total desprendimento, colocam *o outro* em primeiro lugar.

A entrevista é um instrumento de conhecimento e ação de diversas profissões, um meio de trabalho que possibilita estabelecer uma relação profissional, um vínculo intersubjetivo entre duas ou mais pessoas, e o que diferencia seu uso é a maneira e o objetivo de quem a pratica.

No Brasil, desde 2001, a decisão relativa à doação de órgãos e tecidos de pessoas falecidas compete legalmente aos familiares, cônjuges ou parentes até segundo grau (inclusive), maiores de idade, os quais devem autorizá-la em documento assinado por duas testemunhas. Portanto, a entrevista familiar tem papel central na efetivação da doação, devendo ser

realizada de forma humanizada e ética, levando em consideração o momento enfrentado pela família enlutada.

A entrevista pode e deve possibilitar à família enlutada a tomada de uma importante decisão. Deve ser conduzida de forma ética, a fim de respeitar o livre arbítrio dos envolvidos, assim como preservar a família de qualquer tipo de conflito, passível de acontecer a partir do momento em que assunto *doação* é colocado em pauta.

Quando realizar

É prudente que a aproximação do entrevistador com a família enlutada ocorra somente após o médico assistente ter comunicado a morte. Observa-se que: “Quando a solicitação foi separada da comunicação da morte encefálica aos familiares, por um intervalo de tempo, a taxa de consentimento melhorou”.

Nos casos de doadores em morte encefálica, cabe lembrar que é direito da família ser informada sobre a realização dos testes de morte encefálica, assim como sobre o estado de saúde. As famílias com acesso à informação e que acompanham a evolução do tratamento apresentam maior probabilidade de compreender o diagnóstico de morte encefálica e, conseqüentemente, de aceitar a doação. É relevante também aguardar um intervalo de tempo entre a notícia da morte e a realização da entrevista, para que a família possa assimilar a notícia do falecimento.

Antes de realizar a entrevista

O entrevistador, antes de encontrar a família, deve apropriar-se do caso, ou seja, deve conhecer aspectos da estrutura e funcionamento da família e realizar a avaliação clínica do possível doador. Para tanto, é recomendado analisar o prontuário médico, certificar-se da causa da morte, do preenchimento da documentação correspondente (protocolo de morte encefálica, atestado de óbito, encaminhamento ao IML) e da evolução do caso em questão, pois essas informações serão imprescindíveis para orientar a entrevista familiar.

O contato direto com as equipes assistentes também constitui outro importante instrumento para conhecimento do caso. As equipes assistentes (multidisciplinares), de modo geral, sabem informar sobre a presença dos familiares nos horários de visita, a configuração da família e outros aspectos significativos. Na fase pré-entrevista, quanto mais elementos o coordenador obtiver do possível doador, mais seguro ele estará para o encontro com a família.

Escolha do local

Outro aspecto a ser considerado é o local da entrevista. A entrevista familiar deve ser realizada, preferencialmente, em um ambiente tranquilo e acolhedor, sem interferências externas (circulação de pessoas, telefone, entre outras), que permita aos familiares expressar seus sentimentos e verbalizar suas dúvidas e receios sobre a situação vivenciada e sobre a doação. Cabe ao entrevistador, antes de encontrar a família, checar (ou preparar) o ambiente onde

a entrevista será realizada. Sugere-se verificar o número aproximado de pessoas que estarão presentes e a quantidade de cadeiras disponíveis, assim como organizar os documentos e recursos materiais necessários para a entrevista, como termo de consentimento, laudo do exame complementar de morte encefálica (ou ter acesso fácil a este) e material de escritório. A organização prévia do ambiente evita interrupções e imprevistos prejudiciais ao andamento da entrevista, além de transmitir à família segurança e profissionalismo (Figura 11.2).



Figura 11.2. Local adequado para realização da entrevista familiar.

Esclarecimentos para início da entrevista

Em se tratando de doador em morte encefálica, também é importante que o entrevistador tenha cuidado especial com a qualidade da comunicação, que será decisiva para a obtenção do consentimento familiar, uma vez que a utilização de linguagem técnica e inacessível comprometerá a compreensão dos leigos sobre o conceito de morte. Não havendo entendimento, por parte da família, de que morte é a morte do encéfalo, e não a cessação dos batimentos cardíacos, a doação tem grande chance de não ser autorizada, pois, dessa forma, abre-se precedente para o surgimento de fantasias, tais como: o paciente está em coma profundo, pois o coração continua batendo; o quadro é reversível e se, autorizarmos a doação, estaremos cometendo eutanásia, entre outras. Logo, essas variáveis passam a ser consideradas pela família.

A entrevista realizada para doação de tecidos (córnea e pele) aparentemente é menos complexa, uma vez que já ocorreu a parada cardiorrespiratória e a família não tem dúvidas quanto ao diagnóstico de morte, entretanto a taxa de não autorização familiar é superior se comparada com os resultados obtidos nas entrevistas com doadores em morte encefálica. O receio com o aspecto estético e as providências tomadas pela família para agilizar o sepultamento (acionam rapidamente os serviços funerários), antes mesmo da realização da entrevista, constitui fator decisivo na doação de tecidos. Contudo, habilidade e destreza do entrevistador são fatores importantes em ambos os processos.

Como conduzir a entrevista

O entrevistador precisa possuir, além dos conhecimentos referentes ao processo de doação-transplante, habilidades interpessoais que facilitem a comunicação com a família, fazendo-a

sentir-se acolhida e compreendida diante da perda de seu familiar. Desde o primeiro contato, deverá apresentar postura empática, segura e transparente, sabendo estar atento às dúvidas dos familiares, as quais devem ser respondidas de forma clara e direta. Ainda, é importante lembrar que, no delicado momento em que se encontram as famílias, são comuns questionamentos e temores, os quais podem ser manifestados também por comunicação não verbal, como troca de olhares, expressão facial e postura corporal. Quando tais sinais forem percebidos, o entrevistador deverá conversar sobre eles de forma objetiva, proporcionando espaço para que esse familiar verbalize o que está sentindo ou pensando. Dessa forma, ele estará qualificando a escuta, valorizando os sentimentos e contribuindo para desmistificar fantasias e mitos que pairam sobre o assunto doação. Saber ouvir é uma habilidade indispensável para o entrevistador, pois em uma boa entrevista a escuta exercitará mais de um dos órgãos dos sentidos.

Às vezes, faz-se necessário esclarecer qual o papel do entrevistador para a família, ou seja, lembrá-los da possibilidade de doação e ajudá-los a realizar o desejo da pessoa falecida. A entrevista familiar não é um espaço de convencimento, como muitas pessoas imaginam, e muito menos de coerção. É um momento de reflexão sobre o assunto doação, em que deverá prevalecer sempre a vontade da família e o bom senso do entrevistador. O entrevistador jamais poderá discutir ou confrontar os familiares presentes, julgar as atitudes e o comportamento deles ou impor seus valores e convicção. Do mesmo modo, a doação não poderá ser condicionada a qualquer situação, tal como revelação de identidade dos receptores, contratação de determinado serviço funerário para realizar o sepultamento, entre outras. Aliar-se à família é uma boa estratégia para obtenção do consentimento familiar.

Nem todas as pessoas tiveram tempo de conversar com seus familiares sobre o desejo de se tornar um doador. Isso faz com que, no momento da tomada de decisão, apareçam dúvidas e incertezas a respeito da doação. Diante desse impasse, o entrevistador poderá mediar essa situação valendo-se de critérios de solidariedade para refletir com os familiares sobre como o falecido era em vida, ou como ele se posicionaria se estivesse presente. É relevante salientar que questionar a família enlutada a respeito da doação é uma situação difícil, mas não é uma ofensa ou agressão.

A doação somente ocorrerá caso haja consenso familiar e essa decisão poderá ser revogada em qualquer momento, mesmo após a assinatura do termo de consentimento. Quando os familiares conhecem o desejo da pessoa falecida, a tomada de decisão ocorre de forma tranquila e espontânea, seja ela qual for.

Outro ponto que deverá ser explicado durante a entrevista, favorecendo a doação, refere-se à ausência de custos para a família, quer dizer, todas as etapas do processo de doação-transplante são subsidiadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em nosso país.

Em especial, é preciso destacar que a integridade do corpo será preservada, pois o aspecto estético, principalmente quando é viável a doação de tecidos (córnea e pele), constitui uma das principais preocupações da família. Na maioria dos rituais de despedida, o rosto e as mãos ficam visíveis, gerando, assim, maior temor na família. Dependendo da condição socioeconômica

da família, outra preocupação que se apresenta no momento da entrevista são as despesas com o enterro. Então, em primeiro lugar, devem-se tratar as questões latentes para depois introduzir o assunto doação. Do mesmo modo, e conforme mencionado anteriormente, outras angústias manifestas deverão ser equacionadas antes do assunto doação ser trazido.

Não menos importante é a questão do tempo. A pergunta “quanto tempo vai demorar” se faz presente em praticamente todas as entrevistas para doação. O coordenador deverá ser transparente e sincero ao estimar o tempo necessário para a liberação do corpo, e a demora constitui outro fator comprometedor para que a doação se efetive. Sob nenhuma hipótese deverá ser prometida, à família, a liberação do corpo em curto espaço de tempo, com o intuito de obter o consentimento familiar.

Algumas famílias tentam condicionar a doação de órgãos e tecidos à revelação da identidade do receptor, pois acreditam que, assim, estarão perpetuando a relação com o ente falecido. Para transpor essa situação, é importante esclarecer que no momento da entrevista não se tem conhecimento de quem serão os receptores, uma vez que a alocação ainda não ocorreu (atribuição da Central de Notificação, Captação e Doação de Órgãos – CNCDO); todo paciente está protegido pelo código de ética médico, o qual assegura o sigilo; dependendo da localidade, a CNCDO faz contato com as famílias doadoras, dias após ter ocorrido a doação, para verificar como foi o processo, acolher sugestões para melhorias e também informar o perfil dos receptores (sexo e idade).

Existem situações excepcionais em que a causa da morte está diretamente ligada a situações de acidente ou violência que são amplamente divulgadas pela mídia, antes mesmo da constatação do óbito. Em alguns casos é possível fazer a associação entre o fato e o transplante, por exemplo, o caso da jovem Eloá em São Paulo. Todavia, a revelação da identidade não deve partir das equipes assistentes.

Outras questões envolvem a revelação da identidade, tais como óbito do receptor, preconceito e discriminação, chantagem (ganhos secundários), temor dos receptores pela invasão de privacidade, além da precária rede pública de saúde mental para acompanhar de forma efetiva os atores envolvidos após a revelação.

Para cada doação autorizada se estabelece uma rede de trabalho, com muitos atores e fatores interagindo, e *todos* são passíveis de falhas, as quais têm impacto direto na variável tempo, por exemplo, atraso na liberação dos laudos de exames, solicitação de exames fora da rotina, problemas no *software* que faz a seleção dos receptores, deslocamento e chegada dos cirurgiões de transplante ou médico legista no hospital. Recomenda-se, portanto, que a família seja informada, em tempo real, sobre o andamento de todas as etapas que sucedem a entrevista. Isso pode ser feito pelo coordenador por meio de inúmeros contatos telefônicos, quando os familiares optam por aguardar em casa, ou de contato direto, quando eles preferem permanecer no hospital acompanhando a doação. A família doadora será sempre o centro do processo, independente da etapa (entrevista, manutenção, avaliação, alocação, cirurgia, necropsia).

Nos casos de morte violenta, a declaração de óbito será emitida exclusivamente pelo médico legista. Em algumas localidades brasileiras, graças à parceria estabelecida entre

Secretaria de Saúde e de Segurança, é o médico legista que se desloca até o hospital onde ocorreu a doação para realizar a necropsia no bloco cirúrgico e entregar a declaração de óbito à família. Quando isso é possível, a rotina descrita é compreendida pela família como um benefício, uma vez que reduz o tempo para a liberação do corpo e evita o deslocamento até o departamento médico-legal. Com a informação sobre essa rotina, na maioria das vezes, obtém-se a autorização familiar para doação. Cabe lembrar que nos casos de morte violenta, a família, após assinar o termo de autorização, ainda se desloca até a delegacia de polícia para fazer o boletim de ocorrência policial do óbito. Logo, permitir a doação pode significar menor exposição e desgaste para a família.

O entrevistador deverá respeitar e solidarizar-se com o momento de luto enfrentado pela família, sabendo ouvi-la e dando legitimidade a seus sentimentos. Caso seja desejo da família, é necessário permitir que ela se despeça do seu ente, ainda na unidade de terapia intensiva (UTI), proporcionando o acesso pelo tempo que for possível. Contudo, o entrevistador deve ter em mente que não existe família preparada para a perda de um ente e que não existe um método-padrão, norma ou rotina capaz de atender a todas as situações possíveis de se apresentarem. Cada família entrevistada será única no seu modo de ser, na forma de enfrentar a morte e de interagir com o coordenador.

É provável que algumas famílias necessitem de um período maior para aceitar a morte e, conseqüentemente, decidir quanto à doação. Por isso, a entrevista poderá ser realizada em momentos distintos; deve-se dar tempo à família, que precisa compreender que não precisa dar uma resposta imediata, podendo reunir-se e discutir a questão com outras pessoas de sua relação e confiança.

Todos esses cuidados durante a entrevista, além de respeitarem os sentimentos da família, estão associados a maiores taxas de doação. Percebe-se, portanto, que o resultado da entrevista depende de fatores relacionados à própria habilidade do entrevistador, como a qualidade e a confiança nas informações fornecidas e a forma de acolher as demandas trazidas pela família. Contudo, outros fatores, como a confiança na equipe de saúde, a satisfação com o atendimento hospitalar e a própria predisposição em doar são importantes variáveis que influenciam na tomada de decisão relativa à doação. O atendimento humanizado tem influência direta na doação.

A entrevista, como instrumento de ação profissional na doação de órgãos, proporciona experiências de aprendizagem para os protagonistas, seja pela dinâmica das famílias entrevistadas, seja pelo diálogo sobre doação.

Objetivos da entrevista

É importante ressaltar que a solicitação de um órgão é descrita como “*a pergunta mais difícil, formulada em um momento delicado, a uma família menos adequada*”.

Efetivar uma doação é, indiscutivelmente, a meta de qualquer entrevistador, entretanto, para atingi-la, existem alguns objetivos a serem alcançados. Um deles é a complementação da avaliação clínica. Após a família ter consentido a doação, o entrevistador, com foco na

complementação da avaliação clínica, questionará sobre hábitos, comportamento e doenças da pessoa falecida. No diálogo com os familiares, é aconselhável o emprego do verbo no pretérito, uma vez que esse detalhe contribui para que eles assimilem a morte.

Além do objetivo mencionado, complementar a avaliação clínica, o espaço da entrevista também servirá para apoiar as famílias enlutadas, independente de o consentimento ter sido obtido. Nesse cenário, surgem dúvidas sobre o registro do óbito, sepultamento, necropsia, entre outras. Diante de uma negativa familiar para doação, o coordenador tende a se afastar da família, movido por sentimentos de impotência e frustração.

Mesmo em casos de recusa da doação, o entrevistador deve respeitar e apoiar a decisão familiar, demonstrando compreensão pelo ponto de vista adotado, evitando, assim, que a doação seja apresentada de forma constrangedora ou intimidante. A doação, portanto, não deve ser apresentada como uma obrigação ou uma imposição, mas como uma opção, *uma oportunidade de transformar a tragédia da perda de um familiar em um ato nobre de doação, capaz de atenuar o sofrimento*. A todo instante, atitudes positivas podem influenciar a mudança de opinião, então, a entrevista deve ser encerrada oferecendo ajuda nas providências que seguem e, ao se despedir, o coordenador pode deixar em aberto a possibilidade de mudar a decisão, com uma simples afirmação: “caso mudem de opinião, estarei à disposição”.

Diversos estudos vêm mostrando que a maior parte da população é favorável à doação de órgãos, sendo a escolaridade, a renda familiar e a faixa etária as principais determinantes relacionadas com a intenção de doar. Tendo em vista esses dados, contrastados com a baixa adesão efetiva à doação, o aperfeiçoamento das técnicas de entrevista e a melhoria da qualidade da informação fornecida podem explorar esse potencial de crescimento das doações. Além disso, atividades que incentivem a discussão sobre a doação de órgãos e a comunicação da decisão de doar aos parentes são importantes estímulos para aumentar as taxas de conversão, uma vez que as famílias acatam as decisões pessoais tomadas em vida em relação à doação.

SITUAÇÕES QUE INTERFEREM NA AUTORIZAÇÃO FAMILIAR

Mais do que os obstáculos puramente técnicos e organizacionais, como a subnotificação das mortes encefálicas, problemas na manutenção e a não detecção dos possíveis doadores, a não autorização familiar é uma das barreiras à efetivação da doação de órgãos e tecidos. Entre os motivos alegados pelas famílias para não permitir a doação, está a oposição da pessoa em vida ao processo, receio de mutilação do corpo, não compreensão do diagnóstico de morte encefálica e insatisfação com o atendimento médico-hospitalar.

O conceito de morte encefálica é pouco divulgado em nosso meio, tampouco aceito pela sociedade. Nem todas as pessoas, leigos ou mesmo profissionais da saúde, compreendem ou aceitam a definição de morte quando as funções cardíacas e respiratórias ainda se mantêm (mesmo que artificialmente), visto que a ideia que se tem de um cadáver contrasta com a condição de um corpo funcionante. Tal falta de conhecimento acerca do significado de morte encefálica causa, não raras vezes, sentimentos conflitantes nos familiares do possível

doador. Dessa maneira, o consentimento da doação é visto pelos familiares como o atestado de óbito do ente querido, percepção essa que foi relatada por familiares de potenciais doadores em um estudo realizado, a fim de avaliar os motivos da recusa de doação de órgãos e tecidos para transplante: “Mas o que a gente vê na doação; quando você fala doação é como se você estivesse assinando o atestado de morte. Porque você sabe que vai levar e vai tirar o coração e ele vai parar de bater (...). Mas a partir do momento que eu assino a doação de órgãos é como se eu estivesse assinando o atestado de óbito”.

O serviço prestado por todos os profissionais do hospital à família do potencial doador é decisivo no processo doação-transplante. A assistência é abrangente, não se restringe ao serviço prestado pelo médico ou enfermeiro numa organização hospitalar. Os profissionais das áreas de apoio e administrativa também são responsáveis pela qualidade percebida das famílias dos possíveis doadores. Logo, uma família satisfeita com a assistência prestada tem maior probabilidade de aceitar a doação de órgãos e tecidos.

A percepção do profissional responsável em conversar com a família acerca da doação de órgãos, bem como o tempo de entrevista, a maneira e o local de abordagem, são fatores determinantes na efetivação do processo. Tendo em vista que o momento em que é realizada a entrevista com a família (logo após o diagnóstico da morte encefálica) é bastante delicado, é necessário que o profissional seja sensível e compreensivo com a dor da família, esclareça ao máximo as dúvidas acerca da morte encefálica, sobre o processo de doação-transplante e sobre o medo de uma possível desfiguração do corpo do falecido. Não raras vezes, a família não é informada do estado de saúde do parente até receber a notícia da morte encefálica, que é dado, muitas vezes, apressadamente e de maneira insensível, no corredor de uma UTI. Se não bastasse isso, ainda recebem, quase no mesmo instante, a incumbência de decidir sobre doar ou não os órgãos do ente falecido, o mais rapidamente possível.

A decisão familiar em relação à doação de órgãos pode ser influenciada por valores culturais e crenças religiosas; a religião, sobretudo, apresenta-se como um dos motivos para a recusa à doação, seja por parte da família ou do próprio doador que, em vida, possuía convicções contraditórias com o processo de transplante.

Deve ser considerada a possibilidade de o *argumento religioso* estar a serviço da família, que, movida por sentimentos intensos do momento, não tem condições de discernimento e necessita encontrar um argumento meramente para satisfazer o entrevistador ou sustentar sua opinião contrária à doação. É bem provável que por trás desse argumento existam motivos reais, conscientes ou não, como insatisfação com o sistema de saúde ou conflitos familiares, que jamais serão revelados pela família por causarem constrangimento. Diante dessa afirmativa, o coordenador, com muita habilidade, deve aprofundar o diálogo sobre o motivo alegado para a recusa e sugerir, se necessário, contato direto com o representante da religião em questão, a fim de elucidar a tomada de decisão.

Por outro lado, é pouco provável que uma família conflitiva consiga chegar a um consenso na entrevista familiar. Tal comportamento é observado com frequência em doadores pediátricos (menores de 18 anos), onde se faz necessária a obtenção do consentimento dos

responsáveis legais, pai e mãe, e o relacionamento do casal é conflitivo por ocasião da separação. Logo, a entrevista familiar para doação representa uma das últimas instâncias para reafirmação de poder entre eles.

A multiplicidade de crenças culturais e religiosas existentes, que coexistem no mundo contemporâneo em espaços comuns, reflete-se em diversidade de opiniões: assim, as religiões católica, budista, hindu, muçulmana e protestante são favoráveis à doação, classificando-a como um ato de generosidade. As perspectivas judaicas sobre a doação não são tão claramente definidas, principalmente por causa do conflito entre os ideais de salvar vidas e a proibição de beneficiar-se de um corpo morto. Naqueles locais em que o ponto de vista cultural não é favorável à doação, como no Japão, a falta de doadores praticamente inviabiliza o transplante com o doador cadáver, apesar de todo o avanço tecnológico disponível. Na sociedade japonesa, que percebe o corpo morto como algo impuro e perigoso, a doação de órgãos de cadáveres praticamente inexiste, fato que é agravado pelo desconhecimento da população do conceito de morte encefálica.

Vale ressaltar que as crenças culturais e religiosas foram consolidadas muito antes da era dos transplantes, enquanto a doação de órgãos consolidou-se apenas nos últimos 30 anos. Entretanto, a cultura não deve ser compreendida como um objeto estático, mas como um conjunto de referências mutáveis, em constante avaliação e reelaboração pela sociedade, de tal forma que a criação de uma postura favorável aos transplantes, baseada no esclarecimento em relação à morte encefálica, constitui-se como uma das tarefas dos profissionais de saúde e de todos aqueles favoráveis ao seu emprego terapêutico.

O desejo do paciente falecido, uma vez manifestado em vida, de não ser um doador de órgãos constitui, ainda, outro importante fator de recusa familiar, visto que, em geral, a decisão do ente falecido é respeitada pelos seus parentes. Mesmo que para algumas pessoas a vontade do paciente depois de morto possa não ter importância, estando a decisão em última instância a cargo da família, ou ainda que o ato de não doação possa parecer para alguns uma atitude egoísta, para o familiar é importante acatar o desejo do falecido, como forma de demonstração de respeito e consideração por suas decisões tomadas em vida.

A inadequação no processo de doação representa outra barreira significativa para o consentimento familiar. A solicitação da doação pela equipe antes da confirmação e da adequada comunicação do diagnóstico de morte encefálica constitui motivo de revolta e indignação para os familiares. Dessa forma, é de extrema importância respeitar as etapas desse processo, de forma a dissociar a comunicação do falecimento da solicitação de doação dos órgãos e tecidos. A família, ao sentir-se cobrada e pressionada pela equipe para autorizar a doação, assume uma atitude desconfiada e tende a recusar a doação de órgãos, mesmo quando essa postura se confronta com o desejo do falecido de ser um doador.

Tais problemas representam um grande entrave à efetivação da doação de órgãos, sobretudo quando somados às impressões prévias dos familiares acerca da doação de órgãos.

Na área de doação e transplantes, a educação e a informação, tanto da população em geral quanto dos profissionais da saúde, são essenciais para o sucesso dos programas de

transplantes, que só pode ser alcançado com o envolvimento e a participação de todos. As dúvidas existentes sobre os processos de doação, morte encefálica e mitos que envolvem os transplantes são entraves comuns na efetivação da doação. Os profissionais da saúde devem ter conhecimentos adequados relativos à morte encefálica, mesmo quando não sejam integrantes de equipes de transplantes, uma vez que, frequentemente, são consultados publicamente e considerados formadores de opinião para o esclarecimento de dúvidas da população, ou mesmo de pessoas das suas relações.

A participação da mídia pode favorecer o processo de doação, ao divulgar notícias positivas referentes aos transplantes, como casos bem-sucedidos, ou então dificultar a sua disseminação, ao noticiar informações não fundamentadas que tendem a confundir a população (morte encefálica x coma). A qualidade da informação disponibilizada, portanto, seja pelo governo ou pelos meios de comunicação de massa, é determinante para a consolidação no país de uma perspectiva favorável aos transplantes.

A recusa familiar ainda é uma das principais barreiras no processo de doação de órgãos e tecidos e tem como principais causas a não compreensão do diagnóstico de morte encefálica, valores culturais antagônicos à doação e inadequações no processo de doação. A família constitui um importante elemento na cadeia de doação, sendo necessários, portanto, transparência, informação, esclarecimento e apoio a ela. O coordenador de transplante deve oferecer suporte aos familiares, independente da decisão tomada em relação à doação de órgãos. Essa atitude assegura não somente respeito à decisão e à perspectiva familiar, como a consolidação de uma visão favorável das equipes de transplantes e, conseqüentemente, do processo de doação-transplante.

Percebe-se, pois, que os motivos para doar ou não são múltiplos e complexos. A solidariedade, embora importante, não parece ser por si só suficiente para motivar ou sustentar a doação de órgãos. O suporte emocional e a assistência oferecidos aos familiares, bem como a qualidade da informação sobre morte encefálica e doação, apresentam-se como elementos essenciais para encorajar as famílias na tomada de decisão.

BIBLIOGRAFIA

1. Barcellos F. *Intenção de doar órgãos em uma população adulta* [dissertação]. Universidade Federal de Pelotas (UFPel): Pelotas, 2003.
2. Brasil. Lei dos Transplantes. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997.
3. Brasil. Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.
4. Campos H. Aumento do número de transplantes e da doação de órgãos e tecidos: processo de construção coletiva. <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=512&c=957&s=0&friendly=aumento-do-numero-de-transplantes-e-da-doenca-de-orgaos-e-tecidos-processo-de-construcao-coletiva>. (acessado fevereiro 2013).
5. Elick BA. Transplant coordinators. In Chapman JR, Deierhoi M, Wight C (eds). *Organ and tissue donation for transplantation*. London: Arnold, 1977, pp 325-343.

6. Garcia VD. *Por uma política de transplantes no Brasil*. 1ª ed. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2001.
7. Garcia VD, Abbud-Filho M, Keitel E, Neumann J. Situação atual do processo doação-transplante. In Garcia VD (ed). *Por uma política de transplantes no Brasil*. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda., 2000, pp 19-35.
8. Marinho A, Cardoso SS, Almeida VV. Os transplantes de órgãos nos estados brasileiros. http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Biblioteca_Teses/Textos/IPEA_1317.pdf. (acessado fevereiro 2013).
9. Miranda B, Felipe C, Naya MT et al. Evolución de la donación y la actividad trasplantadora en España. In *Formación continuada en donación y trasplantes de órganos y tejidos*. INSALUD: Madrid, 1998, pp 26-64.
10. Moraes EL, Massarollo MCKB. Recusa de doação de órgãos e tecidos para transplante relatados por familiares de potenciais doadores. *Acta Paul Enferm* 2009; **22** (2): 131-135.
11. Roza BA. *Efeitos do processo de doação de órgãos e tecidos em familiares: intencionalidade de uma nova doação* [tese]. Unifesp: São Paulo, 2005.
12. Sá MFF. *Biodireito*. Belo Horizonte: Del Rey, 2002.
13. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho – 2014. *Registro Brasileiro de Transplantes* 2014; **20** (2).

ALOCAÇÃO DE
ÓRGÃOS E TECIDOS

Valter Duro Garcia • Bruna Rudolfo Faraco

A procura por órgãos continua sendo um dos grandes desafios para uma realidade plena na política dos transplantes. Embora existam equipes treinadas para essa tarefa, o processo de doação e transplante é muito complexo e, em praticamente todos os países, a demanda por órgãos para transplante é superior à oferta. Desse modo, pela escassez de órgãos, é primordial que o destino dado a determinado órgão seja baseado em aspectos éticos e de bom senso, garantindo a justiça em um sistema que trata da vida e da morte.

A premissa ética em transplante de órgãos é que os órgãos de doadores falecidos pertencem à sociedade, e não ao hospital de remoção ou às equipes de transplante, por isso a alocação deve ser aplicada de forma equânime e justa. Portanto, é necessária a adoção de critérios de justiça distributiva que sejam publicamente defensáveis. A transparência deve reger tanto os critérios de exclusão inicial e, portanto, os protocolos de incorporação dos pacientes em lista de espera, como os critérios de seleção final ou de distribuição dos órgãos. Transparência e justiça na distribuição dos órgãos obtidos estimulam novas doações, pois existe a segurança de que a finalidade da doação é, de fato, o benefício social¹. Os critérios de exclusão das listas de espera devem ser fundamentalmente médicos, descartando critérios de utilitarismo social, como idade, raça, sexo, costumes, estilo de vida ou situação social ou econômica, salvo se demonstrem que modifiquem substancialmente os resultados do transplante (fumantes ou alcoólatras, por exemplo). A escassez ou o custo dos recursos não deve constituir uma consideração fundamental nessa decisão.

PRINCÍPIOS DA ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS EM TRANSPLANTES

A alocação caracteriza-se por ser um processo embasado em diversos critérios médicos, no sentido de selecionar um receptor para determinado órgão ou tecido

humano, a fim de que não sejam cometidas injustiças no que se refere aos pacientes aguardando o transplante na lista de espera.

Assim, Dossetor observou que os órgãos podem ser alocados de acordo com dez princípios²:

- 1) O princípio da urgência: prioridade para os pacientes com maior necessidade, cuja vida está em risco.
- 2) O princípio da eficácia ou da utilidade médica: aloca órgãos para maximizar os resultados, usando fatores como compatibilidade de antígeno de leucócitos humanos (HLA), idade do receptor, complicações da doença ou outras doenças associadas.

Esses princípios usam *valores médicos* para definir a alocação dos órgãos obtidos.

- 3) O princípio da fidelidade: médicos formam relações de confiança com seus pacientes e acabam advogando em seu favor. Isso pode causar injustiça quando o médico é responsável por outros pacientes no programa, com os quais não tem o mesmo grau de ligação. Esse princípio é fundamentalmente baseado na relação profissional.
- 4) O princípio da “loteria”: seleção aleatória baseada em sorteio. Esse princípio nega o conhecimento científico e o valor de testes, como o HLA. Pacientes, por outro lado, poderiam aceitá-lo.
- 5) O princípio do tempo em lista: os órgãos devem ser alocados para os pacientes em lista há mais tempo; porém, nega a urgência da necessidade.
- 6) O princípio da capacidade de pagar: mesmo quando os programas são financiados pelo governo, pode haver caminhos sutis para pacientes influentes obterem prioridade. Em alguns países em desenvolvimento, a habilidade em pagar é um fator importante para a alocação.
- 7) O princípio do valor social: quando programas são financiados por fundos públicos, essa forma de seleção é inaceitável.
- 8) O princípio do “*squeaky wheel*”: pode ser definido como “bem social obtido por promoção ativa dos interesses de uma pessoa, de um grupo ou de uma agência específica, sem relação primária com a justiça distributiva”.
- 9) O princípio das necessidades do programa: quando o programa de transplante necessita obter sucesso para manter seus fundos. Esse princípio pode ser um viés de seleção de pacientes de menor risco, usando o princípio de utilidade, mais para o programa do que para o paciente.
- 10) O princípio da política pública macroalocativa: este é um determinante nos programas de transplante de órgãos no setor público. Não é sensível às necessidades dos indivíduos, mas constitui a base da justiça distributiva em locais onde o cuidado de saúde não é a única consideração. Os médicos geralmente não estão envolvidos nesse nível de política pública.

Ética

Em transplantes, além dos princípios básicos da alocação, também é muito importante considerar alguns princípios éticos na alocação dos órgãos obtidos:

- **Equidade:** é um princípio ético que significa imparcialidade na seleção do receptor, não discriminando o paciente por causa de sua raça, cor ou credo.
- **Justiça:** implica retribuir aos indivíduos o que lhes é devido – seus direitos.
- **Beneficência:** é o princípio que estabelece que se deve fazer o bem aos outros, independentemente de desejá-lo ou não³. O transplante deve representar um benefício para o paciente.
- **Utilidade:** fazer o melhor uso de um recurso escasso. Como melhor utilização, compreende-se menor mortalidade em lista de espera, menor mortalidade operatória, menor taxa de complicações e, conseqüentemente, menor custo e maior número de transplantados com retorno às atividades sociais.

Utilidade médica e justiça

Os dois princípios éticos, prevalentes na distribuição de órgãos e que dividem a comunidade de transplante, são a utilidade médica e a justiça⁴. Ao basear-se na utilidade médica, buscando melhores resultados, a seleção provavelmente favoreceria receptores que apresentariam maior sobrevida e qualidade de vida com o transplante; a seleção baseada no princípio da justiça, associada à urgência da necessidade, favoreceria a alocação de órgãos para os mais doentes e com maior probabilidade de morrer.

Embora sejam princípios eticamente aceitáveis, ambos se contrapõem, pois selecionariam de formas diferentes o paciente que deve receber o órgão⁵. De acordo com os princípios éticos, devemos tratar todos os pacientes de forma igual, independente se o paciente à espera de um órgão apresenta história de abuso de drogas ilícitas, atividade criminosa ou comportamento antissocial⁶. Dessa forma, é imperativo que se seja claro, consistente e honesto nas decisões sobre qual paciente deve receber determinado órgão e por que, para que se possa assegurar a continuidade do suporte profissional e público à atividade de transplante.

Utilidade médica e equidade

Esses princípios também devem ser analisados, para assegurar que os órgãos de pessoas falecidas, doados altruisticamente, sejam distribuídos eticamente⁷.

A equidade, definida como acesso igual a órgãos entre pacientes com equivalente necessidade, é considerada de extrema importância tanto pela equipe de transplante quanto pela população^{8,9}. A população parece preferir a imparcialidade como principal componente de qualquer plano de alocação, mesmo sacrificando algum grau de eficácia para obter maior equidade¹⁰. Os componentes da equidade incluem o acesso ao transplante e a gravidade (o mais doente), enquanto a utilidade busca o melhor resultado⁹.

Esse princípio exige que os pacientes tenham igual oportunidade de serem colocados em lista. Entretanto, algumas análises nos Estados Unidos indicam que há barreiras de sexo¹¹ e de raça¹² para o ingresso em lista e que a atitude de algumas unidades de diálise pode afetar o encaminhamento de pacientes para o transplante¹¹. Uma vez que o paciente é colocado

em lista, a duração entre a data de listagem e a data do transplante é teoricamente a medida da equidade que a população vê em qualquer plano de alocação.

Uma consequência de usar tempo de espera para alocar órgãos é que se a doença do paciente progride rapidamente, então a morte é mais provável do que a oportunidade de transplantar. Ao contrário, pacientes com melhor condição clínica, que podem esperar por longo tempo, têm maior probabilidade de serem transplantados. Então, se um paciente tem condições clínicas para continuar esperando, não seria mais equânime alocar o órgão ao paciente de maior risco de morte, assumindo que a probabilidade de sobrevivência com o transplante é semelhante?

Qualquer plano de alocação de órgãos deve considerar que o enxerto esteja em boas condições de transplante e a distância do hospital do doador ao centro de transplante do receptor pode afetar diretamente a qualidade do enxerto. A condição do receptor na data do transplante também afeta o resultado, principalmente nos transplantes de coração e fígado¹³.

A aplicação da utilidade e da equidade é diferente na alocação dos diversos enxertos. Um exemplo disso é o enxerto renal, que difere da alocação de fígado e coração, pois raramente há urgência médica no receptor de transplante renal, uma vez que o HLA é utilizado na fórmula de alocação e o rim tem o maior tempo de preservação aceitável, de até 36 horas.

Fatores empregados nos modelos de alocação

Há fatores médicos e não médicos que são utilizados nos modelos de alocação de órgãos⁵:

- **Fatores médicos:** O grupo sanguíneo ABO, a tipagem HLA (compatibilidade HLA entre o doador e o receptor), o resultado da prova cruzada, os parâmetros de tamanho corporal (peso e altura), o resultado da sorologia viral, a idade do receptor e do doador, o tempo de isquemia fria, a urgência do receptor e a sensibilização HLA (Figura 12.1).

A tipagem HLA (utilizada quase exclusivamente nos modelos de alocação de rim), o resultado da prova cruzada, o grupo sanguíneo ABO e os parâmetros do tamanho corporal

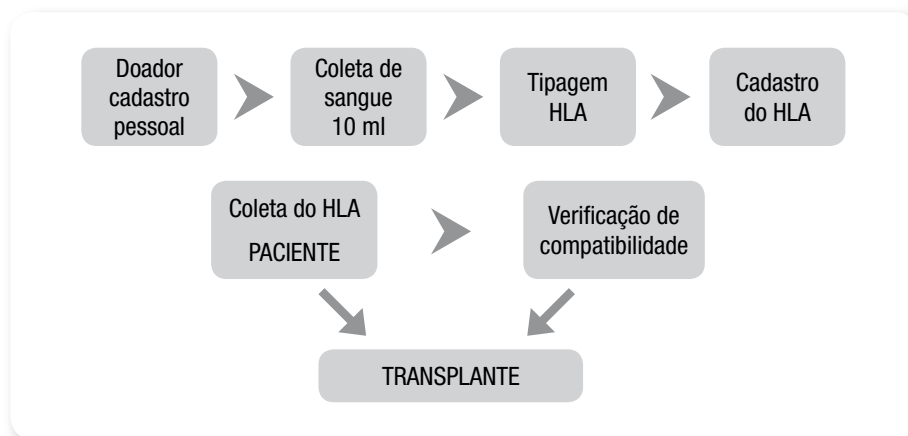


Figura 12.1. Esquema de verificação de compatibilidade HLA.

(utilizados nos modelos de alocação dos órgãos torácicos e do fígado) são avaliados pelo princípio da utilidade médica; a urgência, o tempo em lista, a sensibilização HLA e os aspectos geográficos pertencem ao princípio da justiça.

- **Fatores não médicos:** O tempo em lista de espera, a área geográfica do doador e do receptor, a atividade do centro de transplante e os aspectos logísticos.

Muitas vezes, a prioridade é definida pela distância do hospital que removeu o órgão ao hospital em que se dará o transplante (princípio da utilidade médica), visto que a redução do tempo de isquemia fria melhora o resultado do transplante. Os custos associados com as organizações de intercâmbio e com o envio dos órgãos também levam à maior consideração sobre as áreas geográficas regionais.

Como se pode perceber, as organizações responsáveis pela alocação não podem aplicar cada fator da mesma forma e as decisões muitas vezes dependem de resultados de análises científicas ou de consenso com a comunidade transplantadora.

Métodos de alocação

A alocação pode ser relacionada ao paciente ou ao centro. Quando é dirigida ao paciente, o órgão é ofertado a um paciente específico (modelo utilizado no Brasil); quando é dirigida ao centro de transplante, a oferta é feita ao centro, que seleciona o receptor mais adequado em sua lista de espera [modelo utilizado pela *Organización Nacional de Trasplantes* (ONT) na Espanha]. Às vezes, os dois métodos de alocação são combinados em um modelo particular de alocação de órgãos.

Organizações de alocação

As organizações de alocação, em todo o mundo, diferem em decorrência da participação do governo, do suporte financeiro, da estrutura operacional interna, de ligações históricas, de fatores socioeconômicos e da decisão em relação aos protocolos de alocação. As organizações existem para evitar a perda de órgãos de doadores (se não são aproveitados em uma comunidade, podem ser aproveitados em outra), otimizar o uso dos órgãos dos doadores (melhores resultados) e alocar de forma equânime e transparente.

Alocação e gerenciamento de lista de espera para cada órgão

Rim

O transplante renal tem como principal objetivo a melhora na qualidade de vida do paciente, que passa de uma vida atrelada a centros de diálise para uma condição de maior liberdade, sendo apenas condicionado a administrar os medicamentos imunossupressores e realizar consultas médicas regularmente, entretanto ambas as formas de tratamento são complementares, e não competitivas.

O processo de alocação do rim inicia-se com o ingresso de um indivíduo na lista de espera para receber o órgão, tornando-se um candidato a receptor. Essa designação à lista cabe ao médico, ou a equipe que atende o paciente, sendo utilizadas técnicas de diagnóstico que qualifiquem um paciente a um transplante renal. Muito provavelmente, esse paciente terá passado por sessões de hemodiálise, sendo incomuns os casos em que a entrada na lista de espera seja precoce, antes de começar o tratamento de diálise, pois, para ingressar em lista, ele deve apresentar DCE (depuração creatinina endógena) ≤ 10 mL/min/m², exceto crianças e diabéticos, que podem ingressar em lista de espera com DCE ≤ 15 mL/min/m².

Uma grande dificuldade no controle para a equidade dos transplantes renais reside no fato de a investigação para ingresso em lista de espera realizada por convênios ou particulares ser muito mais eficiente em relação à investigação realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), prejudicando, assim, os pacientes dependentes do sistema público, que têm maior dificuldade de serem incluídos na lista de transplante. Para tanto, foram implementadas ações para a investigação rápida pelo SUS para o ingresso em lista por meio do “pagamento por pacote” dos exames necessários, proporcionando maior equilíbrio entre os cidadãos dependentes desse método de tratamento.

Após sua inscrição na lista de espera, o paciente estará cadastrado na central estadual de transplantes, a qual é responsável pelo gerenciamento e alocação dos órgãos doados. A alocação do rim se dá de forma local (estadual, na maioria dos estados, ou lista de espera regionalizada em alguns estados, como São Paulo) ou, se não houver receptores compatíveis, passa a ser regional e, se necessário, nacional, nessas situações por meio da Central Nacional de Transplante.

O gerenciamento da lista para transplante renal não está vinculado apenas ao tempo de espera em lista, por isso não existem pacientes no topo da lista; eles devem estar sempre preparados. Testes de compatibilidade ABO e HLA são utilizados como fator decisivo na escolha do paciente que receberá o órgão de doador falecido na maioria dos países. A escolha adequada do paciente a receber o órgão é de fundamental atenção, pois a escassez de órgãos para transplante renal é muito alta e não é aceitável a perda de enxertos por causa de análise falha da condição do paciente receptor em relação ao órgão doado.

Por serem raras as situações de urgência médica do receptor de transplante renal, o procedimento de escolha do receptor difere dos demais transplantes, por exemplo, o de fígado. O transplante renal exige que os pacientes sejam chamados com urgência para realizar seu transplante, pois não há classificação na lista antes de realizar o HLA do doador, de forma que todos os pacientes ativos em lista devem estar clinicamente preparados para o transplante. Pacientes considerados de alto risco devem realizar análise da condição cardiovascular com maior frequência e informar ao centro de transplante qualquer mudança do seu estado clínico, sendo, então, feita uma nova avaliação.

A avaliação imunológica do candidato a receptor é baseada na compatibilidade no grupo sanguíneo ABO, na histocompatibilidade (tipagem HLA) e na pesquisa de anticorpos anti-HLA pré-formados, por meio da reatividade ao painel de células e da prova cruzada contra o doador (Figura 12.2).

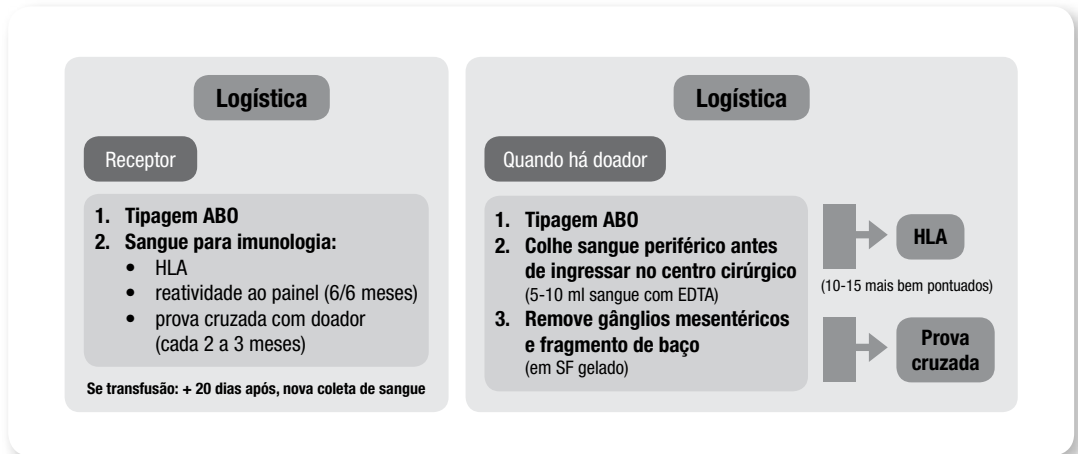


Figura 12.2. Logística de investigação imunológica dos possíveis doador e receptor de rim.

Com relação à tipagem ABO, embora a compatibilidade seja suficiente, para a alocação de rins de doadores falecidos, utiliza-se a identidade ABO. O motivo é por justiça, para não prejudicar os pacientes do grupo O. A única exceção é quando houver zero incompatibilidade no HLA, podendo ser utilizada a compatibilidade ABO para a seleção de receptores.

A tipagem HLA é realizada por meio de uma bateria de anticorpos monoclonais anti-HLA ou com o emprego de sequências específicas de DNA e determina as especificidades HLA expressas a cada indivíduo. As proteínas HLA mais importantes para o transplante são as localizadas nos *loci* DR, B e A do cromossoma 6, nessa ordem. Para cada molécula HLA, há várias proteínas diferentes (polimorfismo), e como os cromossomas são diploides, há dois conjuntos de genes HLA em cada local, sendo tipadas, portanto, seis proteínas, duas em cada *locus*. A tipagem HLA fornece informação sobre o grau de igualdade ou de desigualdade imunológica entre o doador e os receptores em lista. Conforme apresentado na figura 12.3, uma escala de pontuação é estabelecida para classificar os candidatos ao transplante, de acordo com o número de desigualdades nos *loci* A, B e DR; cada desigualdade nos *loci* A, B e DR pontua, respectivamente, 0,5, 2 e 5 pontos.

	Número de incompatibilidades HLA		
	2	1	0
DR	0	5	10
B	0	2	4
A	0	0,5	1
Pontuação	0	7,5	15

“Sorteio imunológico”

Figura 12.3. Pontuação HLA para alocação de rim.

A tipagem HLA seleciona os candidatos a receptor mais compatíveis com o doador, em geral 10 a 15, que realizarão a prova cruzada contra os linfócitos do doador. Os dois candidatos mais pontuados e com prova cruzada negativa receberão os rins. A grande maioria dos registros mostra que quanto maior a compatibilidade HLA, melhores são os resultados dos transplantes renais a longo prazo.

Outros fatores utilizados na pontuação para a alocação, além da compatibilidade HLA, são¹⁴:

- Tempo em lista de espera (1 ponto para cada ano em lista, até o máximo de 5);
- Reatividade ao painel (RP > 80%: 4 pontos e RP 50%-79%: 2 pontos);
- Idade (4 pontos para crianças);
- Doença básica (3 pontos para diabéticos).

No regulamento dos transplantes¹⁴, houve aprimoramento na alocação, com a inclusão de duas medidas propostas pelos grupos de transplante:

- Os rins de doadores pediátricos são direcionados para receptores pediátricos;
- Os pacientes que ingressarem em lista tendo sido doadores no passado têm preferência na alocação (recebem 10 pontos).

A única urgência no transplante renal é a falta de acesso vascular e peritoneal para a realização de diálise, situação essa que deve ser documentada e submetida à apreciação da central estadual de transplantes.

O sistema HLA, apesar de muito eficiente na sua função de definir o melhor receptor para o órgão, é um método excludente em relação às minorias étnicas que encontram maior dificuldade de achar um rim compatível. Atualmente, a preponderância do critério HLA para a escolha do receptor adequado para o rim vem sendo questionada.

No “*Senior Program*”, do *Eurotransplant*, os rins de doadores com mais de 65 anos são alocados para receptores com mais de 65 anos, não utilizando o critério HLA, mas o fator geográfico, para diminuir o tempo de isquemia fria, desde que seja o primeiro transplante e com reatividade ao painel menor que 5%. Os resultados foram considerados aceitáveis¹⁵.

Nos Estados Unidos, até dezembro de 2014, pontuava-se apenas a compatibilidade no *locus* DR na tipagem HLA, visto que os *loci* A e B têm pequena influência no resultado dos transplantes, fornecendo maior importância ao tempo em lista¹⁶.

Outro método para a alocação de rim desenvolvido nos Estados Unidos já está sendo utilizado desde janeiro de 2015. Esse novo sistema utiliza como critério uma fórmula que calcula o tempo de vida ganho com o transplante, baseado nas características médicas e demográficas de cada candidato. Assim, seria alocado o órgão ao paciente que teria melhor aproveitamento do transplante em relação aos outros candidatos. O cálculo é feito da seguinte maneira: se o paciente tivesse a perspectiva de viver mais cinco anos em diálise e com o transplante essa perspectiva passasse para 15 anos, ele teria 10 anos de vida ganhos com o transplante. Esse valor é definidor para a alocação no novo sistema. Priorizando-se, assim, os candidatos com maior pontuação de ganho de tempo de vida para cada rim alocado, aumenta-se a média de anos de

vida pós-transplante em cerca de um ano, comparado com o antigo sistema. Assim, um ano de rins alocados dessa maneira poderia, em conjunto, agregar cerca de 10 mil anos extras de vida¹⁷.

Essa técnica é capaz de unir dois grandes fatores da alocação, tanto a urgência – pois pacientes que têm poucos anos de vida em diálise serão beneficiados – como a questão da sobrevida do enxerto. Por exemplo, se um paciente em lista com apenas um ano de vida em diálise recebesse um rim novo, poderia viver mais dez anos, sendo seu ganho de nove anos. No caso, ele estaria com um valor alto no cálculo, por ter poucos anos restantes de vida mesmo sendo seu enxerto com menor sobrevida em relação aos de outros indivíduos. Os pacientes que apresentem boas perspectivas de sobrevida do enxerto estarão ganhando por esse lado, visto que, apesar de terem maior tempo de vida em diálise, esse valor é compensado por uma grande sobrevida do enxerto, o que dá uma pontuação alta. Na figura 12.4 é apresentado o ganho de vida de um candidato a receptor diabético de 25 anos comparado com um candidato também diabético de 55 anos; observa-se que o mais jovem apresenta ganho de 8,7 anos e o mais idoso, de 3,6 anos¹⁸.

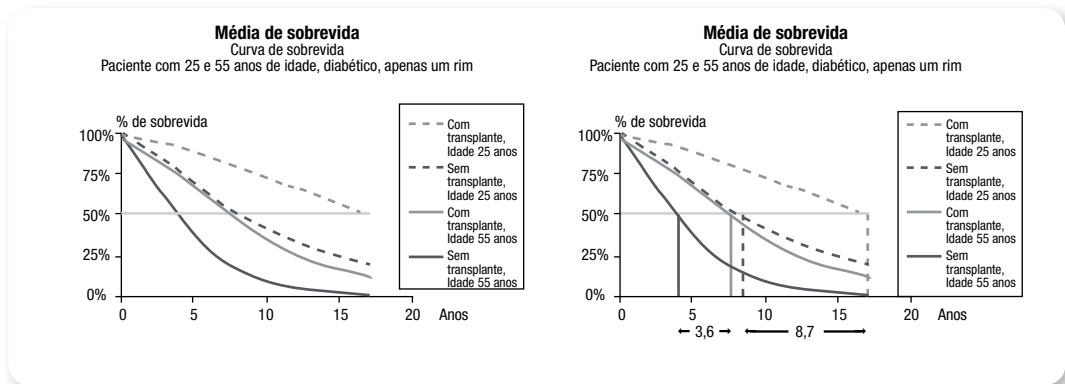


Figura 12.4. Comparação de anos de vida ganhos entre dois candidatos a receptores, diabéticos, com 25 e 55 anos de idade. O mais jovem apresenta ganho de 8,7 anos e o mais idoso, de 3,6 anos.

A alocação de dois rins para o mesmo receptor pode ocorrer na situação em que o doador pediátrico tenha menos de 3 anos de idade ou tenha peso inferior a 15 kg (“**transplante renal em bloco**”) ou o doador limítrofe apresente algumas peculiaridades como idade superior a 75 anos ou idade entre 60 e 75 anos com fatores de risco associados, como menor função renal (DCEc < 65 mL/min), histologia renal adversa com > 15% ou 20% e < 50% de glomérulos esclerosados ou, então, uma pontuação no critério histológico (“**transplante renal duplo**”). A decisão de utilizar os dois rins para o mesmo receptor é da equipe de transplante, devendo ser feita após a recusa do uso único, que tem a preferência¹⁹, pois utiliza um rim para cada paciente.

Além do estado ativo em lista, o paciente pode estar em:

- **Estado semiativo**, quando os exames pré-transplante estão incompletos, quando recebeu transfusão desde a última coleta de soro ou quando está com soro desatualizado (> 3 meses);

- **Estado inativo**, quando permanece com os exames incompletos;
- **Estado removido**, quando não deseja transplantar, foi transferido de estado, teve melhora da função renal, apresenta doenças associadas que impedem o transplante, transplanta ou evolui para óbito.

Pâncreas e rim e pâncreas combinado

A escolha de um paciente candidato a transplante de pâncreas pode ser feita usando como base duas listas distintas: a do pâncreas solitário em suas diversas modalidades (isolado, após transplante de rim, após perda do pâncreas no transplante simultâneo com rim e no transplante simultâneo de pâncreas com doador falecido e de rim com doador vivo) e a do rim e pâncreas combinados.

Não se utiliza a tipagem HLA, pelo menor tempo de isquemia fria exigido e porque há poucos pacientes em lista, tornando improvável a obtenção de boa compatibilidade. Os critérios para alocação do pâncreas são o sistema ABO e o tempo em lista (Figura 12.5), e há grande peso na designação do órgão de acordo com os dados contidos na ficha complementar, a qual leva em conta algumas considerações sobre o doador como idade, índice de massa corporal (IMC), tempo de isquemia, testes sorológicos e valores de glicose, amilase e creatinina. Uma breve análise dos dados do estado de São Paulo relacionados à sobrevida do enxerto revela que alguns fatores têm grande influência na sobrevida do enxerto, como a idade do doador inferior a 30 anos e o tempo de isquemia fria menor que 12 horas²⁰.

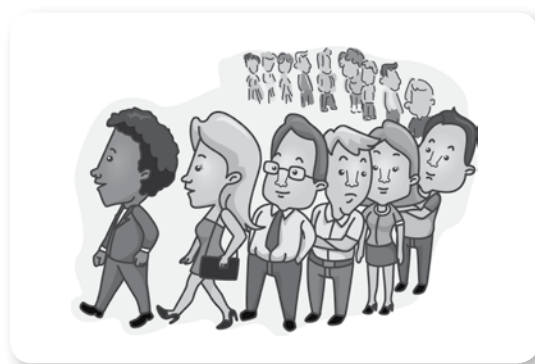


Figura 12.5. Critério para alocação de pâncreas é o tempo de fila (além do sistema ABO).

Os receptores de transplante combinado de rim e pâncreas têm preferência sobre as modalidades de transplante solitário. No transplante combinado de rim e pâncreas, a idade do doador varia de 18 anos (abaixo dessa idade os rins são alocados para crianças) a 45 anos (acima dessa idade os rins são disponibilizados para a lista de receptores de rim), enquanto nas modalidades de transplante solitário de pâncreas são utilizados os doadores com idade inferior a 18 anos e entre 45 e 50 anos, pois nesse caso não há utilização do rim combinado,

portanto não há a competição com as crianças (doadores com idade inferior a 18 anos) e com a lista geral do rim (doadores entre 45 e 50 anos).

Em todas as modalidades de transplante de pâncreas, exige-se que o doador tenha IMC < 30 kg/m², para garantir um órgão com massa de ilhotas suficiente e sem alterações gordurosas¹⁵.

Nas duas modalidades de transplante solitário de pâncreas, é realizada também a prova cruzada para afastar o risco de rejeição hiperaguda. No Brasil não foram definidos critérios de urgência para o transplante de pâncreas; no transplante combinado de rim e pâncreas, a urgência é fornecida pela falta de acesso à realização do tratamento dialítico. Como os gânglios são necessários para a prova cruzada, recomenda-se a retirada dos gânglios inguinais antes do início da cirurgia, para a diminuição do tempo de isquemia fria.

Córnea

Enquanto nos transplantes de órgãos há a exigência da compatibilidade ABO, pelo risco de rejeição hiperaguda e pela necessidade do emprego de imunossupressão no pós-transplante para a prevenção e o tratamento da rejeição aguda, no transplante de córneas não há necessidade da tipagem ABO, ou de qualquer outra avaliação imunológica, antes do transplante nem de imunossupressão no pós-transplante na maioria dos casos. São relativamente raros os casos que necessitam de imunossupressão sistêmica.

Outra particularidade das córneas, como dos demais tecidos, é que podem ser obtidas não apenas dos doadores em morte encefálica, mas também até 6 horas após a parada cardíaca do doador. Além disso, a maioria das neoplasias não contraindica a doação de córnea, exceto os tumores próximos à região ocular, leucemias, linfomas e mieloma múltiplo.

Portanto, diferente dos órgãos, há mais potenciais doadores de córneas do que a necessidade de transplante, por isso em alguns estados já se tem “fila zero” (ingresso em lista e transplante em menos de dois meses) para o transplante de córneas e há a perspectiva de que essa meta seja alcançada no Brasil em alguns anos. E isso é possível porque o número de potenciais doadores é muito superior ao de pacientes necessitando do transplante de córneas (em torno de 90 a 100 por milhão de população por ano). Em dezembro de 2014 havia 8.602 pessoas na lista de espera por um transplante de córnea no Brasil²¹.

A alocação das córneas pode ser estadual ou regionalizada no estado, considerando a simplicidade do procedimento, e o critério é o tempo em lista de espera; alguns estados também utilizam a compatibilidade de idade entre o doador e o receptor.

Os critérios considerados como de urgência para o transplante de córnea são¹⁵:

- Falência de um enxerto anterior, ou estado de opacidade sobrepujando 30 dias;
- Úlcera de córnea, sem resposta ao tratamento;
- Iminência de perfuração da córnea;
- Perfuração de globo ocular;
- Receptor com idade inferior a 7 anos de idade e opacidade corneana bilateral.

Coração

Serão aceitos para inscrição em lista de espera de coração os potenciais receptores portadores de insuficiência cardíaca em classe III NYHA (*New York Heart Association*) – pacientes com marcada limitação da atividade, confortáveis apenas em repouso ou classe IV NYHA –, incapazes de fazer qualquer atividade física sem desconforto; que têm desconforto agravado quando é iniciada qualquer atividade física; e portadores de arritmias consideradas malignas, com sintomas incapacitantes ou com alto risco de morte em um ano e sem a possibilidade de emprego de outros métodos terapêuticos clínicos ou cirúrgicos¹⁵.

Como as indicações para transplante cardíaco são acompanhadas por alto risco de morbidade, é pressuposto que deva haver agilidade no suprimento de órgãos para os inscritos. Dentro da lista, porém, há alguns pré-requisitos que devem ser seguidos para que o paciente possa receber o coração.

Para o sistema ABO, o primeiro critério é a identidade ABO. Se não houver receptor com o mesmo grupo, utiliza-se a compatibilidade ABO. Para crianças em situação de urgência, com justificativa da equipe e anuência dos pais, é possível não obedecer à compatibilidade ABO.

Outro critério de compatibilidade muito importante é a diferença de peso corporal. Essa diferença idealmente não deve ultrapassar 20%, para mais ou para menos. Diferenças de peso maior dificultam até mesmo o procedimento cirúrgico em si, uma vez que as anastomoses entre vasos de calibres muito diferentes podem gerar novas complicações. Também com corações maiores há dificuldade em fechar a caixa torácica e corações menores não funcionam adequadamente.

Outro ponto que não pode ser deixado de lado é a distância entre o hospital de remoção do órgão e o hospital no qual será realizado o transplante. No caso do coração, essa distância deve ser especialmente observada, uma vez que o tempo de isquemia do órgão não pode ultrapassar 6 horas, na pior das hipóteses. Agregando o tempo do procedimento de remoção, o deslocamento e o implante, considera-se como aceitável um tempo de remoção inferior a 2 horas. Saliente-se que, em 2013, foram transplantados em Brasília corações removidos em Porto Alegre e Curitiba.

São consideradas condições de urgência a priorização por assistência circulatória (ventrículo artificial, assistência ventricular direita ou esquerda, balão intra-aórtico, ventilação artificial por insuficiência cardíaca), retransplante agudo e por choque cardiogênico, no qual o paciente deve estar obrigatoriamente hospitalizado e em uso de droga vasopressora.

São consideradas como contraindicações absolutas (Figura 12.6) para o transplante cardíaco, salientando que essas condições podem ser revistas com o tempo:

- Doença com expectativa de vida menor que após o transplante;
- Doença cerebrovascular ou periférica grave;

- Doença hepática ou renal irreversível (considerar transplante associado);
- Falta de aderência ao tratamento.

Há, ainda, algumas situações consideradas como contraindicações relativas:

- Peso elevado;
- Diabetes insulínica, sem lesão de órgãos-alvo;
- Insuficiência renal;
- Hipertensão pulmonar com resistência vascular pulmonar de 4-6U Wood após vasodilatadores.

Absolutas	Resistência vascular pulmonar fixa > 5 Wood, mesmo após provas farmacológicas;
	Doenças cerebrovasculares e/ou vasculares periféricas graves;
	Insuficiência hepática irreversível, doença pulmonar grave;
	Incompatibilidade ABO na prova cruzada prospectiva entre receptor e doador;
	Doença psiquiátrica grave, dependência química e não aderência às recomendações da equipe.

Figura 12.6. Contraindicações absolutas para o transplante cardíaco.

Pulmão

O acesso ao transplante de pulmão ainda é bastante limitado se comparado com outros órgãos, no Brasil. Dois fatores podem ser ressaltados como contribuintes para isso: o pequeno número de centros que realizam o procedimento em apenas três estados e no DF, em 2014, e o pequeno número de pacientes encaminhados para transplante.

Há várias pneumopatias que podem ocasionar o ingresso do paciente na lista de espera para transplante de pulmão. Podem ser destacadas: doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema por deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar e fibrose cística.

Os critérios para seleção e alocação do pulmão levam em conta a gravidade da doença, a compatibilidade entre doador e receptor e o tempo de espera. Para a compatibilidade, consideram-se a identidade na tipagem ABO e o tamanho da caixa torácica (distância entre o ápice pulmonar e o diafragma – linha hemiclavicular), com tolerância de 10% na discrepância¹⁵. Quanto a esse último item, vale ressaltar que no caso de o pulmão ser grande demais para o paciente, é possível o transplante unilateral esquerdo, em que há possibilidade de acomodação melhor do que no lado direito, onde o fígado impede que haja muita discrepância na relação de tamanho doador-receptor.

Portanto são critérios para a alocação de pulmão a identidade/compatibilidade ABO – que é mostrada na figura 12.7 –, o tamanho da caixa torácica, o transplante uni ou bipulmonar e o tempo em lista. O único critério de urgência é a necessidade de retransplante precoce¹⁵.

Como no caso do transplante renal, o transplante pulmonar também admite o doador vivo. Entretanto, por trazer riscos para o doador, essa é uma opção utilizada somente em casos especiais, e o risco deve ser muito bem exposto ao paciente e aos seus familiares e

possíveis doadores. No caso de se optar por essa modalidade, o doador deve preencher os seguintes critérios:

- Ter 18 anos;
- Ser ABO compatível;
- Ter função pulmonar normal;
- Apresentar ausência de cirurgia torácica prévia;
- Ser aproximadamente 10 cm maior que o paciente.

Receptor	Doador							
	O-	O+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
O-	✓							
O+	✓	✓						
A-	✓		✓					
A+	✓	✓	✓	✓				
B-	✓				✓			
B+	✓	✓			✓	✓		
AB-	✓		✓		✓		✓	
AB+	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Figura 12.7. Tabela de compatibilidade do grupo ABO.

Para o postulante receptor, tanto de doador vivo como falecido, há algumas contraindicações. Podem ser ressaltadas as absolutas: uso atual de tabaco ou outras drogas, malignidade (< 5 anos), cirrose, insuficiência renal, hepatite aguda, infecção extrapulmonar, discrasia sanguínea importante, HIV (vírus da imunodeficiência humana), neoplasia maligna e disfunção irreversível de outros órgãos. Há também contraindicações relativas: uso de prednisona, hepatite C, escarro com *Aspergillus* ou bactéria pan-resistente, obesidade, caquexia, idade acima de 65 anos, doença vascular periférica, deformidade de parede torácica, osteoporose, disfunção de ventrículo esquerdo e coronariopatia.

Fígado

Apesar de ter se iniciado na década de 1960 com Thomas Starzl, o transplante de fígado só passou a ser largamente empregado durante os anos 1980, com o advento da ciclosporina. Atualmente, após inúmeras evoluções e quase 50 anos depois, o transplante de fígado tornou-se um método terapêutico absolutamente consolidado, todavia a crônica falta de órgãos disponíveis para transplantes ainda não tem solução e vem sendo um grande obstáculo para desenvolver ainda mais a prática do transplante.

Há vários anos vêm-se tentando estabelecer índices ou escores prognósticos para definir o momento mais propício para o transplante. Quem deve ter prioridade para receber um órgão? Como deve ser feita essa seleção ou escolha? A quem cabe essa decisão? Do ponto de

vista prático, no entanto, é difícil precisar o exato momento da história natural da doença em que, já se tendo ultrapassado o degrau de progressão das complicações e a irreversibilidade das lesões orgânicas, compromete-se de forma inexorável o prognóstico da intervenção.

Diante dessa dificuldade, muito se discutiu sobre quais seriam os princípios que deveriam reger a distribuição de fígados para transplante. Inicialmente a opção seria uma fila de espera com critério cronológico rígido. Outra opção seria o critério de gravidade. Também se cogitava um critério de utilidade, privilegiando casos com melhor perspectiva de resultado. Mas não poderiam ser esquecidos os critérios de eficiência, ou seja, da relação custo-benefício.

Dessa maneira, a mortalidade em lista de espera era muito elevada. Passou-se, então, a buscar métodos mais eficazes para definir quem deve ou não receber o órgão. Diante disso, um critério para alocação foi definido: os potenciais receptores de fígado são categorizados de acordo com o grupo ABO, o peso, o tempo em lista e o *status* de urgência médica, o qual se baseava no escore de Child-Turcotte-Pugh.

Ao se considerar a gravidade da doença hepática como um dos critérios de alocação, objetiva-se a diminuição da mortalidade em lista de espera. Assim, quanto mais avançado o estágio da doença hepática, maior é a pontuação e maior é a chance de receber um órgão. Evidentemente, essa opção associa-se com maior taxa de complicações e, possivelmente, com maior custo do transplante. Entretanto, muitos desses pacientes são salvos com o transplante, com total recuperação e a um custo não diferente do habitual, além de se economizarem recursos de tratamentos alternativos necessários para os pacientes graves em lista de espera.

A desvantagem da utilização da classificação de Child-Turcotte-Pugh é o potencial para subjetividade e a má correlação entre o tempo de espera e a mortalidade em lista. A utilização do tempo em lista como critério de alocação é facilmente aplicável, prático e auditável.

Novos modelos de sistemas para a alocação de fígado foram desenvolvidos. O MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), utilizado na maioria dos países, inclusive no Brasil, busca prever a mortalidade de pacientes hepáticos crônicos. É também um valor numérico, variando de 6 (menor gravidade) a 40 (maior gravidade), usado para quantificar a urgência de transplante de fígado em candidatos com idade igual a 12 anos ou mais. É uma estimativa do risco de óbito se não se fizer o transplante nos próximos três meses. Esse modelo leva em consideração apenas critérios objetivos para predizer a mortalidade do paciente portador de doença hepática: dosagem sérica de bilirrubinas, tempo de protrombina e dosagem sérica de creatinina, por meio de uma fórmula matemática¹⁵.

O PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*) é um valor numérico similar ao MELD, mas aplicado a crianças com menos de 12 anos, e leva em conta o resultado da dosagem sérica de bilirrubinas, do tempo de protrombina, do nível de albumina sérica, da idade (< 24 meses) e do déficit de crescimento, utilizando uma fórmula matemática com essas variáveis. O valor do PELD é multiplicado por três para efeito de harmonização com os valores do MELD, pois a lista é única, tanto para crianças quanto para adultos. Esse valor de PELD se denomina “PELD ajustado”¹⁵.

O MELD é um indicador contínuo de gravidade de doença baseado em variáveis gerais, verificáveis e de fácil obtenção. Duas das três variáveis quantitativas usadas no MELD, o nível de bilirrubinas e o tempo de protrombina, estão relacionadas à disfunção hepática. A terceira, a dosagem de creatinina, está relacionada à disfunção renal, uma complicação frequente dos estágios avançados de cirrose. Portanto, as três variáveis incluídas no MELD são clinicamente bem fundamentadas, embora o aumento da creatinina devido a uma doença renal primária possa representar um fator de confusão. A figura 12.8 mostra as diferenças no processo de transplante de fígado após a adoção do MELD, em São Paulo.

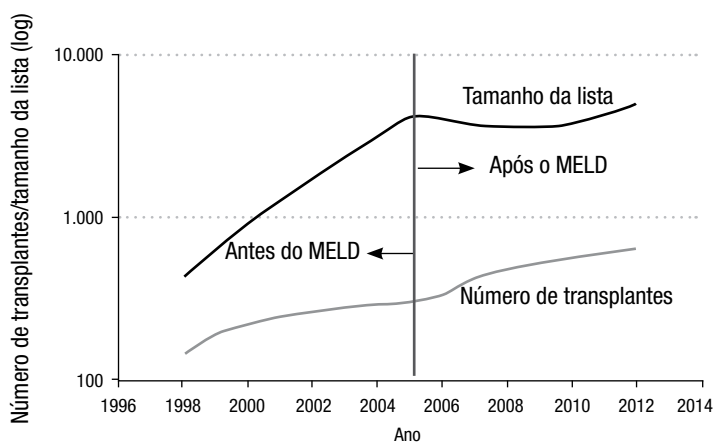


Figura 12.8. Comparativo de número de transplantes e tamanho da lista com a adoção do MELD.

O nível de bilirrubinas e o tempo de protrombina estão também incluídos na classificação de Child-Pugh (CP). Entretanto, enquanto a classificação de CP utiliza discretos *cut-offs* para mover-se de uma classe a outra, o MELD utiliza uma medida contínua das variáveis, resultando num melhor poder de discriminação. Outra vantagem do MELD sobre a classificação CP é a omissão de ascite e encefalopatia. Apesar da óbvia relevância desses achados na cirrose, sua quantificação é subjetiva e não tem precisão. Finalmente, o MELD foi obtido usando-se um método prospectivo metodologicamente acurado, enquanto a classificação CP foi criada em base empírica, intuitiva.

A lista de espera para transplantes de fígado com o critério MELD funciona da seguinte maneira: na distribuição de fígados de doadores falecidos para transplante deverão ser considerados os critérios de compatibilidade/identidade ABO, urgência, compatibilidade anatômica e por faixa etária. Quanto à compatibilidade/identidade ABO, deverá ser observada a identidade ABO entre doador e receptor, com exceção dos casos de receptores com MELD elevado do grupo B, que concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo sanguíneo O, e do grupo AB, que concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo A.

Quanto à compatibilidade anatômica e por faixa etária, os pacientes em lista, menores de 18 anos, terão preferência na alocação de fígado quando o doador for menor de 18 anos ou pesar menos de 40 kg.

São considerados critérios de urgência para priorização de potenciais receptores de fígado¹⁵:

- Insuficiência hepática aguda grave, definida como desenvolvimento de encefalopatia até oito semanas após o início de icterícia em pacientes sem doença hepática preexistente;
- Não funcionamento primário do enxerto transplantado, notificado à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) até o sétimo dia após o transplante;
- Pacientes anepáticos por trauma.

Esses critérios de urgência têm validade por sete dias, podendo ser prorrogados por mais sete dias. Caso não ocorra o transplante, o paciente perde a condição de urgência e permanece com MELD de 40.

Com base em testes, a escala MELD tem se mostrado uma medida confiável do risco de morte em pacientes com doença hepática em estágio final e um índice adequado de gravidade de doença para determinar as prioridades na alocação hepática.

REFERÊNCIAS

1. Caplan AL. Problems in the policies and criteria used to allocate organs for transplantation in the United States. *Transplant Proc* 1989; **21**: 3381-3387.
2. Dossetor JB. Principles used in organ allocation. In Land W, Dossetor JB (eds). *Organ replacement therapy: ethics, justice, commerce*. Springer-Verlag: Berlin, 1991, pp 331-336.
3. <http://www.ufrgs.br/bioetica>.
4. General principles for allocating human organs and tissues. *Transplant Proc* 1992; **24** (5): 2227-2235.
5. Meeter J, Haase-Kromwijk BJJM, Persijn GC, Cohen B. Organization of donation and organ allocation. In Chapman JR, Deierhoi M, Wight C. *Organ and tissue donation for transplantation*. Arnold: London, 1997, pp 226-238.
6. Caplan AL, Coelho DH. Allocating and rationing. In Caplan AL, Coelho DH. *The ethics of organ transplants: the current debate*. Prometheus Books: New York, 1998, pp 247-249.
7. Delmonico FL, Harmon WE. Allocation of cadaveric donor kidneys. *Curr Opin Organ Transplant* 2000; **5** (4): 301-305.
8. Ubel PA, Loewenstein G. Distributing scarce livers: the moral reasoning of the general public. *Soc Sci Med* 1996; **42** (7): 1049-1055.
9. Ubel PA, Loewenstein G. The efficacy and equity of retransplantation: an experimental survey of public attitudes. *Health Policy* 1995; **34** (2): 145-151.
10. Ratcliffe J. Public preferences for the allocation of donor liver grafts for transplantation. *Health Econ* 2000; **9** (2): 137-148.
11. Garg PP, Furth SL, Fivush BA, Powe NR. Impact of gender on access to the renal transplant waiting list for pediatric and adult patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11** (5): 958-964.
12. Ayanian JZ, Cleary PD, Weissman JS, Epstein AM. The effect of patients' preferences on racial differences in access to renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; **341** (22): 1661-1669.

13. Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R *et al.* The high-risk liver allograft recipient. Should allocation policy consider outcome? *Arch Surg* 1992; **127** (5): 579-584.
14. Portaria MS nº 2.600, de 21/10/2009. *Diário Oficial da União*.
15. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V *et al.* Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008; **8** (1): 50-57.
16. Ashby VB, Port FK, Wolfe RA *et al.* Transplanting kidneys without points for HLA-B matching: consequences of the policy change. *Am J Transplant* 2011; **11** (8): 1712-1718.
17. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE *et al.* Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant* 2008; **8** (4 Pt 2): 997-1011.
18. OPTN/UNOS. Public Forum – Kidney allocation policy development. Dallas, Tx. February 8, 2007.
19. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A *et al.* Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006; **354** (4): 343-352.
20. Secretaria de Saúde de São Paulo. <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/profissional-da-saude/homepage-old/outros-destaques/sistema-estadual-de-transplantes/> (acessado julho 2009).
21. Listas de espera para transplante. *Registro Brasileiro de Transplante* 2013; **19** (1): 16.

SISTEMA NACIONAL
DE TRANSPLANTES

Valter Duro Garcia • Fernanda Paiva Bonow • Cíntia Melgaço
• Ana Flávia Zerbin Mazzia • Camila Pereira Zuconi • Mickaela Fischer Silva
• Milene Campanholo Picasso • Paola Bell Felix de Oliveira

INTRODUÇÃO

O Brasil possui hoje o maior programa público de transplantes de órgãos e tecidos do mundo. As diretrizes da política nacional de transplantes baseiam-se na gratuidade da doação, na beneficência em relação aos receptores e na não maleficência em relação aos doadores vivos.

O atual modelo brasileiro de transplantes, entretanto, passou por um longo processo de formação e aperfeiçoamento técnico e legislativo até que se tornasse o programa de transplantes tal como é na atualidade. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) conta com uma estrutura normatizada e estrategicamente hierarquizada, sendo um dos pilares para o sucesso dos transplantes no país. Entretanto, esse sistema necessita ser aprimorado, pois apresenta pequeno poder decisório, e talvez sua transformação em uma agência ou outra forma de organização que lhe forneça maior autonomia possa fortalecê-lo.

HISTÓRICO DA ORGANIZAÇÃO DO
SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES

A atividade de transplante de órgãos no Brasil iniciou-se com a realização dos dois primeiros transplantes renais do país, no ano de 1964, no Hospital dos Servidores do Estado no Rio de Janeiro, e no ano de 1965, no Hospital das Clínicas em São Paulo. O primeiro transplante cardíaco ocorreu no ano de 1968, no Hospital das Clínicas em São Paulo. Nesse mesmo ano, ainda foram realizados transplantes de fígado e intestino, na mesma instituição, e transplante isolado de pâncreas, no Hospital São Silvestre no Rio de Janeiro.

Nessa primeira fase (heroica) dos transplantes, de 1964 a 1986, a única participação governamental foi com a promulgação das leis de transplantes (1963 e 1968).

Já na segunda fase (romântica), de 1987 a 1997, além da legislação (1992), o governo federal passou a financiar alguns tipos de transplante e estabeleceu mecanismos para credenciamento de equipes, havendo a participação de alguns estados, inicialmente Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, e de fundações privadas (São Paulo Interior Transplante) na busca de doadores ou na alocação de rins baseada no sistema antígeno leucocitário humano (HLA).

Na medida em que grande parte dos procedimentos realizados era financiada por recursos públicos e que se aprofundava o entendimento de que os órgãos obtidos eram “bens públicos”, cresceu, na sociedade brasileira, entre os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) e na comunidade transplantadora, o desejo de regulamentar a atividade, criando-se uma organização nacional de transplantes e estabelecendo-se uma política de transplantes para o país.

A partir de 1995 o Ministério da Saúde (MS) constituiu um grupo de profissionais que em várias reuniões analisou a situação dos transplantes no país e propôs uma série de medidas, implementadas a partir de 1997, que estabeleceram uma política de transplantes.

É interessante salientar que a legislação de transplantes, que foi o estopim para a criação do SNT, veio do legislativo, sem a participação do MS ou das sociedades médicas. O propósito da legislação era essencialmente mudar a forma de consentimento para a doação, passando do informado para o presumido. E ela foi inicialmente proposta pelo senador Darci Ribeiro, sensibilizado pelo protesto de uma associação de pacientes que colocou centenas de cruzeiros no gramado do Congresso simbolizando as mortes dos pacientes renais crônicos em diálise, com mínima possibilidade de transplante, em decorrência do número irrisório de doadores na época (3 pmp – por milhão de população). A redação final da lei foi do senador Lúcio Alcântara, e havia a percepção, errônea, por parte do legislativo, de que apenas a mudança da forma de consentimento seria a solução para a falta de doadores. A atuação do MS foi durante a regulamentação da lei, quando inseriu no decreto a criação do SNT, passando o controle do transplante para o nível federal, e regulamentou o financiamento.

Portanto, com a lei dos transplantes (Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997) e com a sua regulamentação (Decreto nº 2.268, de 30 de junho de 1997), promulgadas em 1997 e vigorando a partir de janeiro de 1998, foi criado o SNT, no âmbito do MS. As funções de entidade central do SNT são exercidas pelo MS, por meio da Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT); também foram criadas em todos os estados e no DF as centrais estaduais de transplante, denominadas Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO). O SNT é o órgão responsável pela política de transplantes no SUS, tendo como prioridade evidenciar com transparência todas as suas ações no campo da política de doação-transplante, visando proporcionar confiabilidade ao sistema e assistência de qualidade ao cidadão.

Em 16 de agosto de 2000, por meio da Portaria nº 901/GM/MS, foi criada, no âmbito do SNT, a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNNCDO), com a finalidade de gerenciar a lista única nacional, articular a distribuição de órgãos entre os estados, avaliar as urgências e viabilizar o transporte aéreo conveniado com companhias comerciais.

Nessa mesma data, por meio da Portaria nº 905/GM/MS, estabeleceu-se a obrigatoriedade da existência e do efetivo funcionamento da coordenação hospitalar de transplante, denominada posteriormente Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT), em todos os hospitais com potencial doador, tendo como objetivo primário viabilizar a doação nesses locais. Entretanto, não foi determinada a forma de pagamento e de onde viria esse financiamento e, em grande número de hospitais, a constituição da coordenação foi formalizada apenas em documentos, sem que houvesse realmente atuação. Em dezembro de 1998, a Santa Casa de Porto Alegre constituiu a primeira coordenação hospitalar de transplante do país baseada no modelo espanhol.

O país possuía então, desde 2000, na teoria, um sistema organizacional em três níveis (nacional, estadual e hospitalar), baseado no modelo espanhol de doação.

Entretanto, São Paulo, que já utilizava o modelo americano de Organizações de Procura de Órgãos (OPO), manteve esse modelo funcionando. Nos demais estados, com algumas exceções (inicialmente RS e depois SC), por não haver coordenações hospitalares de transplante profissionalizadas, as centrais estaduais, na prática, funcionavam como OPO, buscando doadores.

Com o aprimoramento do sistema, muitas coordenações hospitalares, profissionalizadas ou não, tornaram-se mais atuantes e, a partir de 2006, São Paulo passou a utilizar, além das OPO, as coordenações hospitalares em vários locais.

Em 21 de outubro de 2009, após mais de dois anos de debate entre vários segmentos interessados, foi publicada a Portaria nº 2.600/GM/MS, com o novo regulamento técnico, a fim de atualizar, padronizar e aperfeiçoar o funcionamento do SNT. Nesse regulamento técnico, também se instituiu, no âmbito do SNT, o Plano Nacional de Implantação de OPO, prevendo a implantação de uma OPO para cada 2 milhões de habitantes, com financiamento do governo federal. As primeiras OPO formadas iniciaram suas atividades a partir de 2010 e, dessa forma, o país passou a utilizar um modelo misto, com OPO (modelo americano) e coordenações hospitalares de transplante (modelo espanhol).

Assim, a partir de 2010, considerando as OPO como organizações supra-hospitalares, o sistema organizacional atual passou a apresentar um sistema de quatro níveis (nacional, estadual, supra-hospitalar e hospitalar). Dessa maneira, nota-se que o sistema brasileiro de transplantes consiste em um reflexo primário da influência do modelo espanhol, porém complementado por características do modelo americano de transplantes.

Considerando que a instalação desse modelo é muito recente, seus resultados definitivos só poderão ser avaliados nos próximos anos. Entretanto, deve ser assinalado que as OPO têm financiamento federal e algumas também recebem financiamento complementar estadual, enquanto as coordenações hospitalares, quando financiadas, o são apenas pelos hospitais.

ESTRUTURAÇÃO ATUAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES

O SNT, como esquematiza a figura 13.1, é formado atualmente por:

- CGSNT;
- Câmaras Técnicas Nacionais (CTN);
- Grupo de Assessoramento Estratégico (GAE);
- Central Nacional de Transplantes (CNT);
- Coordenação Estadual de Transplantes por meio da CNCDO;
- OPO;
- Comissão Hospitalar de Transplante denominada Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante;
- Laboratórios de imunogenética;
- Equipes de transplantes.

Cada uma dessas entidades do SNT é descrita de forma sumária a seguir.

Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes

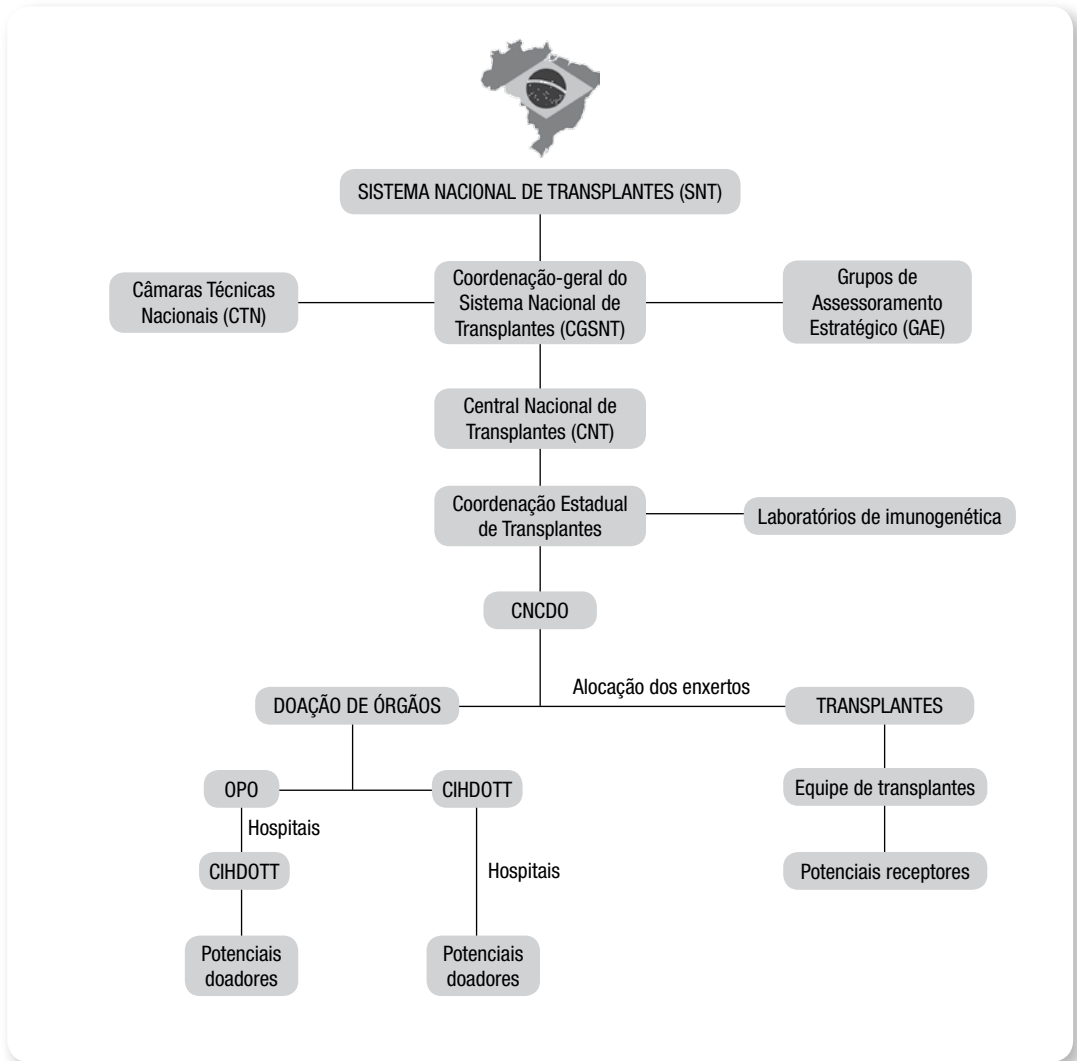
As funções de entidade central do SNT são exercidas pelo MS por meio da CGSNT, que é responsável pela normatização e regulamentação dos procedimentos relativos à captação, alocação e distribuição de órgãos. Outras atribuições incluem:

- Avaliação do desempenho do SNT;
- Credenciamento de CNCDO;
- Gerenciamento da lista nacional de receptores;
- Autorização de estabelecimentos de saúde e equipe especializada a promover retiradas, transplantes ou enxertos de tecidos, órgãos ou outras partes do corpo;
- Identificação de falhas do SNT;
- Organização do planejamento estratégico do SNT;
- Promoção e difusão de informações que promovam o intercâmbio com o exterior sobre atividades de transplantes.

Grupo de Assessoramento Estratégico

Instituído pela Portaria nº 3.407, de 5 de agosto de 1998, originalmente denominado de Grupo Técnico de Assessoramento (GTA), com a Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009 (Regulamento dos Transplantes), mudou o nome para Grupo de Assessoramento Estratégico (GAE) e a composição dos representantes, conforme apresentado no quadro 13.1.

Seu objetivo principal é assistir a CGSNT no exercício de suas funções, e suas atribuições podem ser vistas no quadro 13.2. Conforme previsão da Portaria nº 2.600, o grupo técnico teria reuniões ordinárias semestralmente e reuniões extraordinárias sob demanda de temas específicos. Entretanto, esse grupo não tem se reunido na periodicidade prevista e não tem fornecido a contribuição que seria esperada.



Fonte: Moura LC, Silva VS (coord). Manual do núcleo de captação de órgãos: iniciando uma Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes: CIHDOTT. Minha Editora: Barueri, SP, 2014.

Figura 13.1. Estrutura atual do SNT.

Câmaras Técnicas Nacionais

Instituídas pela Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, as CTN são instâncias colegiadas, de natureza consultiva, formadas por especialistas com notório saber e competência profissional. As CTN têm funções bem estabelecidas, apresentadas no quadro 13.3, e estão vinculadas tecnicamente à CGSNT, ao Departamento de Atenção Especializada (DAE), à Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e ao MS.

Quadro 13.1. Evolução e composição do Grupo de Assessoramento Estratégico – Portaria nº 2.600.

Evolução do GAE		
Legislação	Portaria nº 3.407/98	Portaria nº 2.600/2009
Nome	GTA	GAE
Composição (1 representante para cada)	<ul style="list-style-type: none"> • Coordenador Nacional do SNT • CNCDO da região Norte e Centro-Oeste • CNCDO de cada região: Nordeste, Sudeste e Sul • Associações nacionais de pacientes candidatos a transplante • CFM • Ministério Público Federal • Associação Médica Brasileira (AMB) 	<ul style="list-style-type: none"> • Coordenador Nacional do SNT (presidente) • CNCDO de cada região: Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste, Sul • CFM • Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) • Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) • Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (Conass) • Conselho Nacional dos Secretários Municipais de Saúde (Conasems) • Conselho Nacional de Saúde (CNS) • Ministério Público Federal
Escolha dos representantes de cada região das CNCDO	Consenso entre as CNCDO integrantes daquela região	Coordenador da CNCDO que apresentar melhor desempenho quanto à doação de órgãos e tecidos (nº de doadores reais por milhão de população)

Quadro 13.2. Atribuições do GAE.

Atribuições do GAE
Propor diretrizes para a política de transplantes e enxertos
Propor temas de regulamentação complementar
Identificar os índices de qualidade para o setor
Analisar relatórios com os dados sobre atividades do SNT
Emitir parecer sobre os processos de cancelamento de autorização de estabelecimentos e equipes para a retirada de órgãos e a realização de transplantes ou enxertos

Quadro 13.3. Funções das CTN.

Funções CTN		
Formulação, revisão, atualização e aperfeiçoamento das normas relativas aos critérios de:		
Inclusão de pacientes candidatos a transplantes nas listas de espera	Distribuição de órgãos, tecidos e células captados para transplantes	Autorização, renovação e exclusão de autorização de estabelecimentos e equipes

Cada CTN é instituída por ato do Secretário de Atenção à Saúde e é composta por cinco a sete membros titulares e três membros suplentes, tendo como membro nato o Coordenador Geral da CGSNT. As CTN devem se reunir, ordinariamente, a cada seis meses e, extraordinariamente, a critério da CGSNT, na sede do MS em Brasília. O mandato dos membros da CTN terá a duração de dois anos, podendo haver recondução para um período de dois anos.

Atualmente, existem 13 CTN, mostradas no quadro 13.4. Entretanto, caso haja a incorporação de novas tecnologias, poderão ser criadas Câmaras Técnicas relacionadas a outras modalidades terapêuticas.

Quadro 13.4. CTN constituídas em 2009 e em atividade.

Câmaras Técnicas Nacionais ativas
Câmara Técnica de Captação e Doação de Órgãos, Tecidos, Células e Partes do Corpo
Câmara Técnica de Histocompatibilidade
Câmara Técnica de Transplante de Coração
Câmara Técnica de Transplante de Pulmão
Câmara Técnica de Transplante de Fígado
Câmara Técnica de Transplante de Pâncreas
Câmara Técnica de Transplante de Rim
Câmara Técnica de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
Câmara Técnica de Transplante e Banco de Tecidos Oculares
Câmara Técnica de Transplante e Banco Multitecidos (pele, tecidos cardiovasculares e tecidos musculoesqueléticos)
Câmara Técnica de Ética e Pesquisa em Transplantes
Câmara Técnica de Infecção em Transplantes
Câmara Técnica de Intestino delgado

Destaca-se também a existência de Câmaras Técnicas Estaduais, que são parte integrante da CNCDO de cada estado (e não da CGSNT), compostas por técnicos, professores especialistas e profissionais de notório saber, que assessoram a Secretaria de Estado da Saúde (SES) quanto a condutas, procedimentos e decisões que, por sua complexidade, necessitem de parecer de órgão colegiado.

Central Nacional de Transplantes

O desenvolvimento das atividades de transplante no país trouxe consigo a necessidade de aumentar a complexidade da estrutura do SNT, por meio de um órgão que se propusesse a articular às ações interestaduais, servindo como elo entre as Centrais Estaduais de Transplantes. Assim, em 16 de agosto de 2000, por meio da Portaria GM nº 901/2000, foi criada a CNT, que funciona 24 horas por dia em Brasília. Também com o respaldo da Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, a CNT é o braço logístico da CGSNT. Sua principal função é coordenar a logística e a distribuição de órgãos e tecidos no processo de doação-transplante em âmbito nacional, o que inclui:

- Articulação com as CNCDO e suas regionais e com os demais integrantes do SNT;
- Apoio às captações interestaduais: oferece suporte técnico e intermediação necessária à busca de órgãos e tecidos em todo o território nacional;
- Gerenciamento da lista única nacional;

- Logística da distribuição de órgãos e tecidos: procurando otimizar as condições técnicas de preservação, transporte e distribuição, de forma a garantir o melhor aproveitamento dos órgãos disponíveis.

Para fins de alocação de órgãos, a legislação divide o país em macrorregiões, conforme apresentado na figura 13.2. Observa-se que São Paulo integra uma macrorregião com os estados da região Norte e Centro-Oeste e com o DF.

Ressalta-se que, a partir de 2009, as atribuições da CNT foram mais bem definidas; além disso, houve adequação da estrutura física, infraestrutura, de pessoal e maior autonomia do processo. Isso elevou o número de doações interestaduais, principalmente de rins e córneas. Atualmente a maior parte dos órgãos que não são utilizados no estado de origem do doador é alocada em outro estado por meio da CNT.

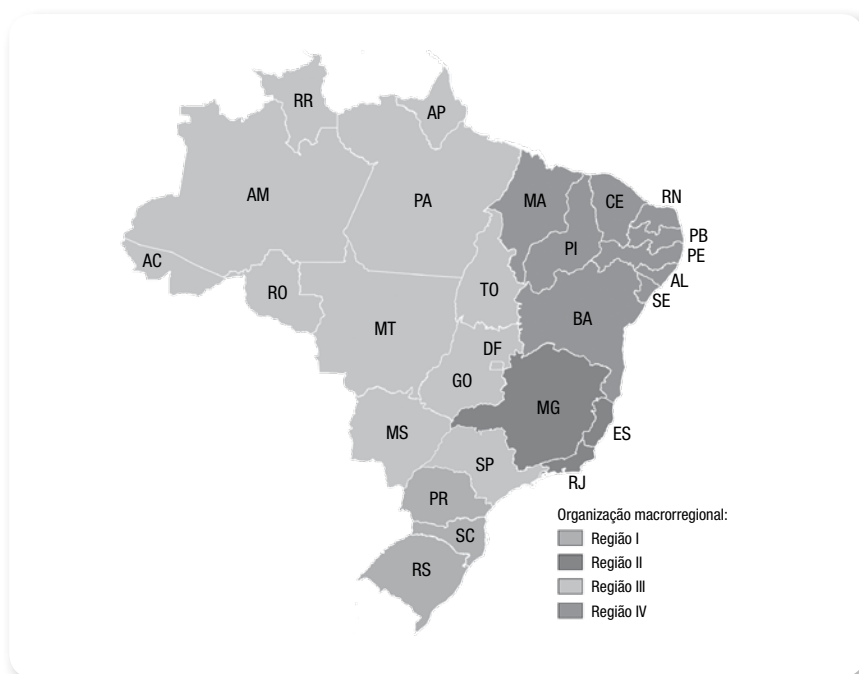


Figura 13.2. Macrorregiões para alocação de órgãos (Portaria nº 2.600).

Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos

Também conhecidas como Centrais Estaduais de Transplante, as CNCDO são parte das SES. Têm seu embasamento legal nas Portarias nº 3.407/98 e nº 2.600/2009. Atualmente, existem 27 CNCDO cadastradas, ou seja, em todos os estados e no Distrito Federal. Embora em três estados da região Norte (Amapá, Roraima e Tocantins) ainda não estejam operantes, no sentido de obter doadores e realizar transplantes de órgãos.

Suas principais funções envolvem:

- Coordenação do Sistema Estadual de Transplantes;
- Definição da estrutura das entidades integrantes (OPO, CIHDOTT), bem como das atribuições e operacionalização das atividades para a notificação, captação e distribuição dos órgãos para transplante;
- Recebimento de notificações de ME;
- Gerenciamento da lista única no estado;
- Gestão do processo de doação de âmbito estadual;
- Controle e fiscalização das atividades de doação e transplante.

CNCDO regionais

O crescimento das atividades de transplante em um país de dimensões continentais tornou possível, e por vezes necessário, criar maiores subdivisões das coordenações. Está previsto desde a Portaria nº 3.407/98 que estados com população superior a 6 milhões de habitantes podem criar CNCDO regionais, que devem se reportar à CNCDO estadual. Cada uma delas deve abranger uma população mínima de 3 milhões de habitantes. Evidentemente, a decisão de criar CNCDO regionais deve levar em conta a relação custo-benefício de sua instalação quanto a aspectos populacionais, geográficos e logísticos. Com uma CNCDO regional estabelecida, é possível, inclusive, criar listas de alocação de órgãos para aquela determinada região, sendo seu gerenciamento feito pela CNCDO estadual ou regional. Por meio da Portaria nº 2.600/2009, foi estabelecida a possibilidade de se criar uma CNCDO regional que englobe mais de um estado, devendo ela ser coordenada por apenas uma das CNCDO estaduais.

As principais funções das CNCDO regionais são:

- Coordenar as atividades de transplantes no âmbito regional;
- Promover a inscrição de potenciais receptores;
- Comunicar à CNCDO as inscrições que efetuar para a organização do cadastro estadual de potenciais receptores;
- Receber notificações de morte encefálica ou outra que enseje a retirada de tecidos, órgãos e partes para transplante, ocorrida em sua área de atuação;
- Notificar a CNCDO de tecidos, órgãos e partes não aproveitáveis entre os potenciais receptores inscritos em seus registros, para utilização entre os relacionados no cadastro nacional;
- Encaminhar relatórios à CNCDO sobre o desenvolvimento das atividades de transplante em sua área de atuação.

As CNCDO regionais existentes atualmente estão apresentadas no quadro 13.5. Até o momento, não possuímos CNCDO regionais abrangendo mais de um estado.

Quadro 13.5. Estados com CNCDO regionais.

Estados com coordenação regional		
Paraná	2 regionais	Londrina e Maringá
São Paulo	2 regionais	Capital e Interior
Minas Gerais	7 regionais	Belo Horizonte, Uberlândia, Juiz de Fora, Regional da Zona da Mata, Regional Sul, Regional Norte/Nordeste e Regional Leste

Organização de Procura de Órgãos

A Organização de Procura de Órgãos (OPO) é um modelo de procura supra-hospitalar, baseado na experiência norte-americana. A coordenação de transplante do RS (RS-Tx), criada em outubro de 1987, foi baseada nesse modelo. Um médico e um enfermeiro faziam a procura de doadores inicialmente em Porto Alegre e na região metropolitana (era uma Central Estadual de Transplante buscando doadores como se fosse uma OPO). Entretanto, as primeiras OPO funcionando formalmente de acordo com o modelo americano foram as criadas pela Central de Transplante de São Paulo no início dos anos 1990.

Criada pela Portaria nº 2.601, de 2009, a OPO é desenvolvida sob dependência da CNCDO e tem sua criação vinculada às SES e ao DF. É um organismo de coordenação supra-hospitalar responsável por organizar e apoiar atividades relacionadas ao processo de doação de órgãos e tecidos, à identificação e à busca de soluções para as fragilidades do processo. As OPO atuam de forma regionalizada, em conjunto com as CIHDOTT, tendo como responsabilidades:

- Manutenção do potencial doador;
- Identificação e busca por soluções de fragilidades do processo;
- Capacitação dos funcionários e efetivação da doação.

A OPO deve contar, obrigatoriamente, com pelo menos um médico coordenador, podendo exercer as competências da CIHDOTT do estabelecimento de saúde onde eventualmente estiver sediada. Ela deve ter seus limites de atuação definidos por critérios geográficos e populacionais e ser instituída em cada capital de estado e nos principais aglomerados urbanos do país, na razão aproximada de uma OPO para cada 2 milhões de habitantes (Portaria nº 2.601, de 21 de outubro de 2009). Há, também, o incentivo financeiro para a implantação e a manutenção das OPO, que é repassado, mensalmente, pelo Fundo Nacional de Saúde ao Fundo Estadual ou Municipal de Saúde, para cada OPO.

Comissões Intra-Hospitalares de Transplantes

Em 16/8/2000, por meio da Portaria nº 905/2000, a CIHDOTT foi criada com o objetivo de aumentar a captação de órgãos e apoiar as atividades da CNCDO. Tem como principais atribuições:

- Articular-se com as equipes médicas do estabelecimento de saúde, especialmente as das unidades de tratamento intensivo e de urgência e emergência, no sentido de identificar os potenciais doadores e estimular seu adequado suporte para fins de doação;
- Enviar a documentação necessária à doação para a CNCDO;
- Realizar a triagem clínica e sorológica;
- Organizar o protocolo assistencial de doação de órgãos e acompanhar o processo de captação dos órgãos e tecidos;
- Oferecer aos familiares de pacientes falecidos no estabelecimento de saúde, e que não sejam potenciais doadores de órgãos, a possibilidade da doação de córneas e outros tecidos;
- Articular-se com as equipes encarregadas da verificação de morte encefálica, visando assegurar que o processo seja ágil e eficiente, conforme os estritos parâmetros éticos;
- Viabilizar a realização do diagnóstico de morte encefálica, conforme resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) sobre o tema;
- Notificar e promover o registro de todos os casos com diagnóstico estabelecido de morte encefálica, mesmo daqueles que não sejam possíveis doadores de órgãos e tecidos, ou em que a doação não seja efetivada, com registro dos motivos da não doação;
- Manter o registro do número de óbitos ocorridos em sua instituição;
- Promover e organizar o acolhimento às famílias doadoras durante todo o processo de doação no âmbito da instituição;
- Articular-se com os respectivos Instituto Médico Legal (IML) e Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) para, nos casos em que se aplique, agilizar o processo de necropsia dos doadores, facilitando, sempre que possível, a realização do procedimento no próprio estabelecimento de saúde, tão logo seja procedida a retirada dos órgãos;
- Articular-se com as respectivas CNCDO, OPO e/ou bancos de tecidos de sua região, para organizar o processo de doação e captação de órgãos e tecidos.

As CIHDOTT, seja em hospitais públicos, privados ou filantrópicos, a partir da Portaria nº 2.600/2009, foram classificadas de acordo com a complexidade das respectivas instituições. Dessa forma, os estabelecimentos de saúde passaram a ter CIHDOTT de nível I, II ou III, como observado no quadro 13.6. Nos demais hospitais, a criação das CIHDOTT passou a ser opcional.

Quadro 13.6. Classificação CIHDOTT com relação à complexidade do hospital.

Classificação da CIHDOTT	Complexidade do hospital
CIHDOTT I	Estabelecimento de saúde com até 200 óbitos por ano, leitos para assistência ventilatória e profissionais da área de medicina interna, ou pediatria, ou intensivismo, neurologia, neurocirurgia ou neuropediatria
CIHDOTT II	Estabelecimentos de saúde de referência para trauma ou neurologia ou neurocirurgia com 200 a 1.000 óbitos por ano ou estabelecimentos de saúde não oncológico
CIHDOTT III	Estabelecimentos de saúde não oncológico com mais de 1.000 óbitos por ano, ou estabelecimento de saúde com pelo menos um programa de transplante de órgão

PARTICULARIDADES DOS SISTEMAS ESTADUAIS DE TRANSPLANTES

No Brasil já existe, portanto, um conjunto de leis, decretos, medidas provisórias e portarias que regulamentam tecnicamente a conjuntura estrutural do Sistema de Transplantes adotado no país, desde seu nível nacional até seus componentes estaduais, regionais e hospitalares.

Esse Regulamento Técnico de Transplantes garante a proteção aos doadores vivos e a prevenção dos transplantes ilegais ou antiéticos e vem, passo a passo, possibilitando uma alocação de órgãos e tecidos mais justa, aumento do número de transplantes do país e diminuição das desigualdades entre regiões e estados na realização de transplantes.

Por outro lado, sabe-se que não existe um formato exclusivo que garanta resultados efetivos e sucesso nos transplantes. Logo, o modelo de organização nacional proposto, à medida que se consolida, tem se adaptado às condições e à complexidade de cada estado ou região do país, considerando-se variáveis como volume e distribuição populacional, número e tipos de transplantes realizados e até mesmo diferenças entre seus perfis socioeconômicos e culturais. Sendo assim, cada um dos Sistemas Estaduais de Transplante assume particularidades estruturais e de complexidade referentes à articulação de CNCDO, Câmaras Técnicas Estaduais, OPO e CIHDOTT.

Em 2013, a CGSNT estabeleceu, por meio da Portaria nº 2.922, o plano nacional de apoio às Centrais Estaduais de Transplantes, criando incentivo financeiro para aquisição de equipamentos e materiais para melhorar a estrutura da rede estadual.

Rio Grande do Sul

O Rio Grande do Sul, como a maioria dos demais estados brasileiros, adotou para seu sistema estadual de transplantes, a partir de 2010, o modelo misto (Figura 13.3). Possui sete OPO (três em Porto Alegre e quatro no interior do estado), 37 CIHDOTT e sete Câmaras Técnicas Estaduais ligadas à sua única Central Estadual de Transplante. Apresenta a particularidade de que uma de suas OPO, em Porto Alegre, é composta por cirurgiões e enfermeiras, dedicando-se exclusivamente à remoção de órgãos abdominais, em todo o estado e, se necessário, em outros estados, e à colocação dos rins, que necessitem, nas máquinas de preservação. Essa OPO é financiada pelo MS e pela SES do RS.

Minas Gerais e São Paulo

Minas Gerais e São Paulo são exemplos de estados brasileiros que, pelo maior contingente populacional ou extensão, apresentam sistemas estaduais de transplantes ainda mais complexos, tendo mais de uma CNCDO.

Em Minas Gerais, o Sistema Estadual de Transplantes (Figura 13.4) atua com seis CNCDO, cada uma delas responsável por uma região, que se articulam com 11 OPO para procura, 38 CIHDOTT e 10 Câmaras Técnicas Estaduais.

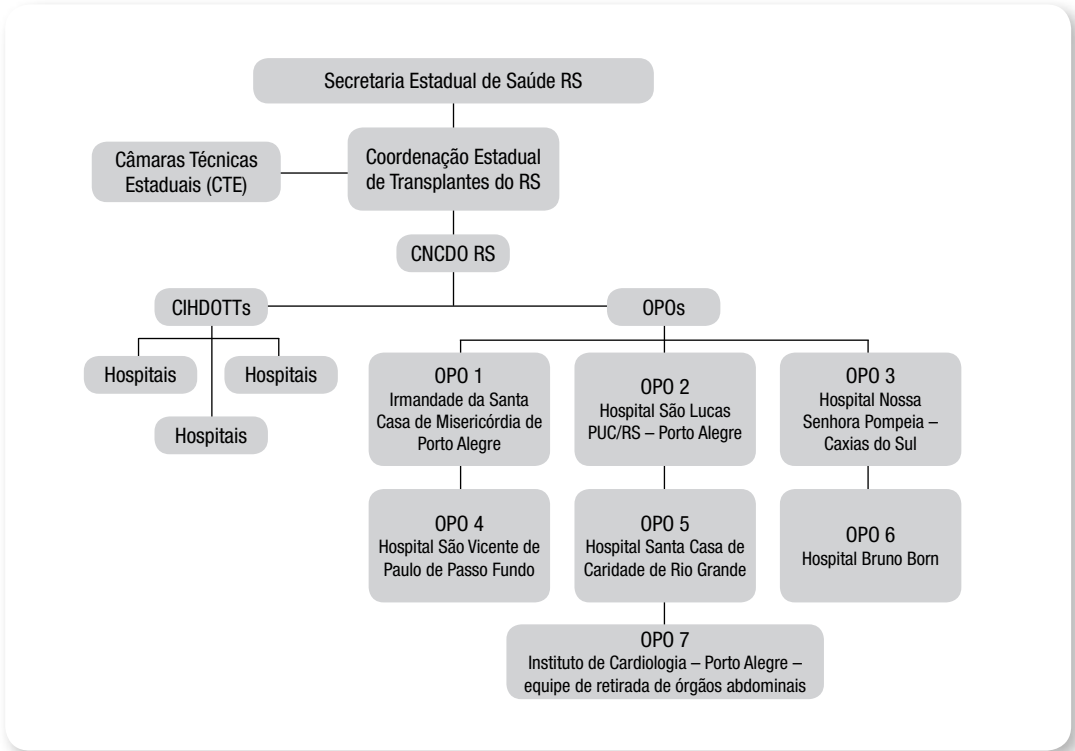


Figura 13.3. Sistema Estadual de Transplantes do Rio Grande do Sul.

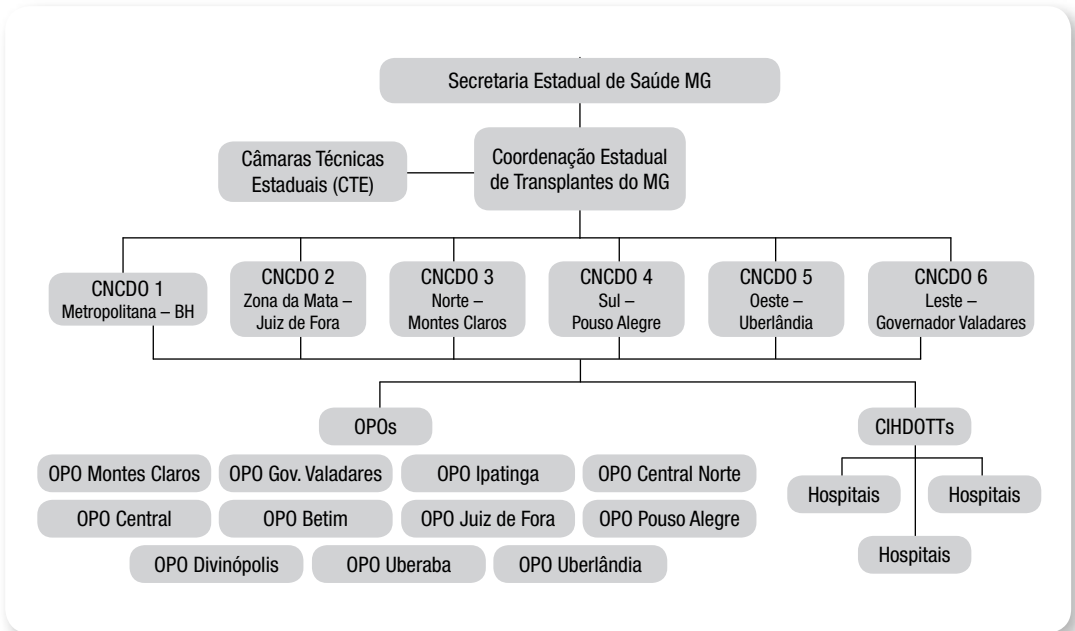


Figura 13.4. Sistema Estadual de Transplantes de Minas Gerais.

O Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo (Figura 13.5), por sua vez, é composto por duas CNCDO regionais articuladas com 10 OPO, 232 CIHDOTT e seis Câmaras Técnicas Estaduais. A SES paulista, particularmente, também desenvolveu em 2006, por meio de uma parceria com o Instituto de Pesquisa Tecnológica, um *software* que integra os módulos da Central de Transplantes, laboratórios de histocompatibilidade e equipes de transplantes. O sistema apresentado foi ainda mais avançado que os demais sistemas estaduais e que o próprio sistema de informação do SNT, que se atualizou baseado no modelo paulista em 2009.

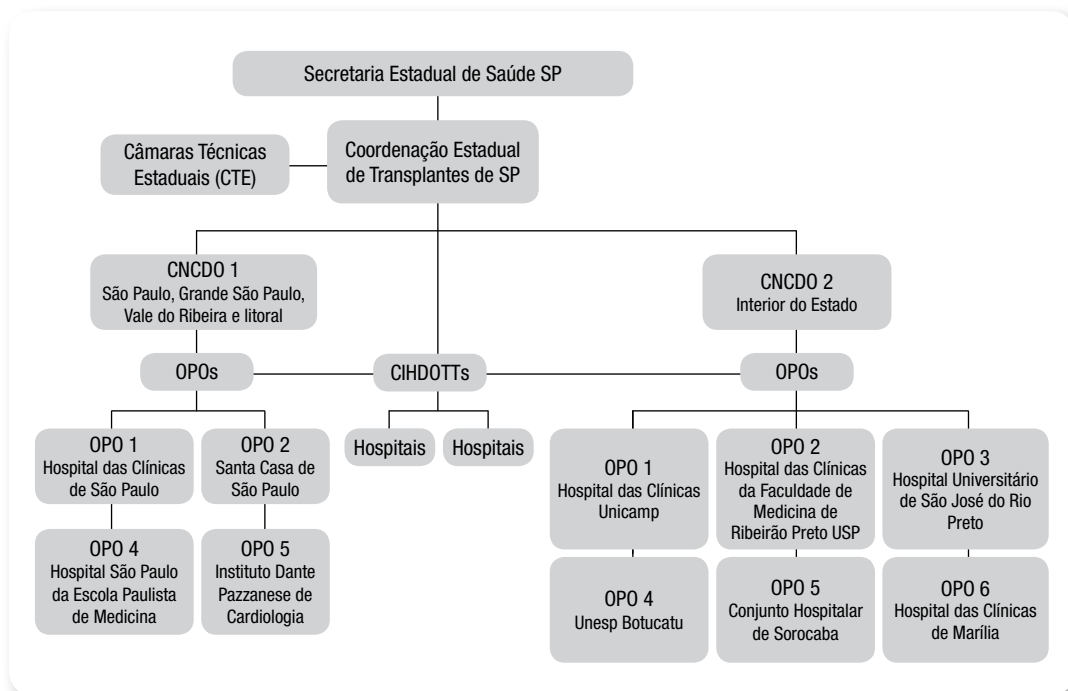


Figura 13.5. Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo.

Santa Catarina

O Sistema Estadual de Transplantes de Santa Catarina ganha destaque especial por ser, desde 2006, uma liderança na taxa de doadores. O estado apresenta a maior taxa de doação no país (31 pmp em 2014), próxima à de países desenvolvidos que lideram esse *ranking* no mundo (Espanha, Eslovênia e Áustria). O sucesso de Santa Catarina na obtenção de doadores tem sido atribuído ao bem estruturado sistema de CIHDOTT que possui cada um dos hospitais com unidade de terapia intensiva (UTI) em funcionamento e um planejamento adequado da Central Estadual de Transplante.

O estado de Santa Catarina, diferentemente de todos os demais estados brasileiros, optou por estruturar seu sistema de transplantes baseando-se exclusivamente no modelo espanhol. Portanto, o estado não adotou a criação das OPO, e a verba repassada pelo governo para

implementação destas é direcionada para o aperfeiçoamento de coordenações intra-hospitais, de tal maneira que todos os hospitais catarinenses com UTI possuem coordenadores de transplantes profissionalizados. O Sistema Estadual de Transplantes do estado conta, pois, com uma CNCDO, 37 CIHDOTT e nove Câmaras Técnicas Estaduais (Figura 13.6).

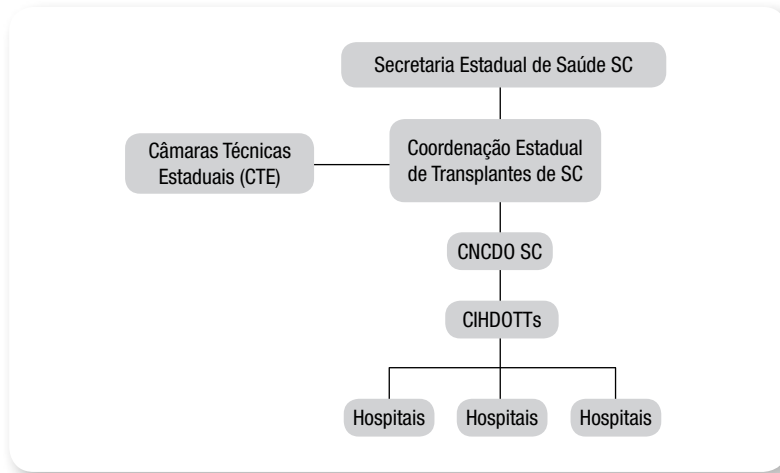


Figura 13.6. Sistema Estadual de Transplantes de Santa Catarina.

Rondônia

Rondônia, por sua vez, ao contrário dos demais estados já apresentados, iniciou a estruturação do seu Sistema Estadual de Transplantes a partir de 2008, tendo iniciado a obtenção de doadores em 2011, e iniciou seu programa de transplante renal, por meio de programa de tutoria do MS, com o apoio da Santa Casa de Porto Alegre, em maio de 2014. O modelo de transplantes relativamente simples implantado até o momento (Figura 13.7) é, na verdade, reflexo do volume populacional reduzido (1,7 milhão de habitantes), possui a CNCDO, com uma OPO em Porto Velho e quatro CIHDOTT (Porto Velho, Cacoal, Vilhena e Ji-Paraná), bem como possui apenas um centro de transplante renal e um de transplante de córneas e de início recente; não formou, ainda, as Câmaras Técnicas Estaduais.

OS RESULTADOS QUE O MODELO MISTO BRASILEIRO VEM ALCANÇANDO

O conjunto de leis e regulamentações técnicas que passaram a normatizar o SNT a partir da década de 1990 e que receberam normativas complementares importantes durante a década de 2000, de fato, tem contribuído para que o país alcance melhores resultados na realização de transplantes.

Em contraposição, ainda persiste uma desproporção entre o número de pacientes ingressando em lista (necessidade de transplante) e o número de transplantes realizados, fato

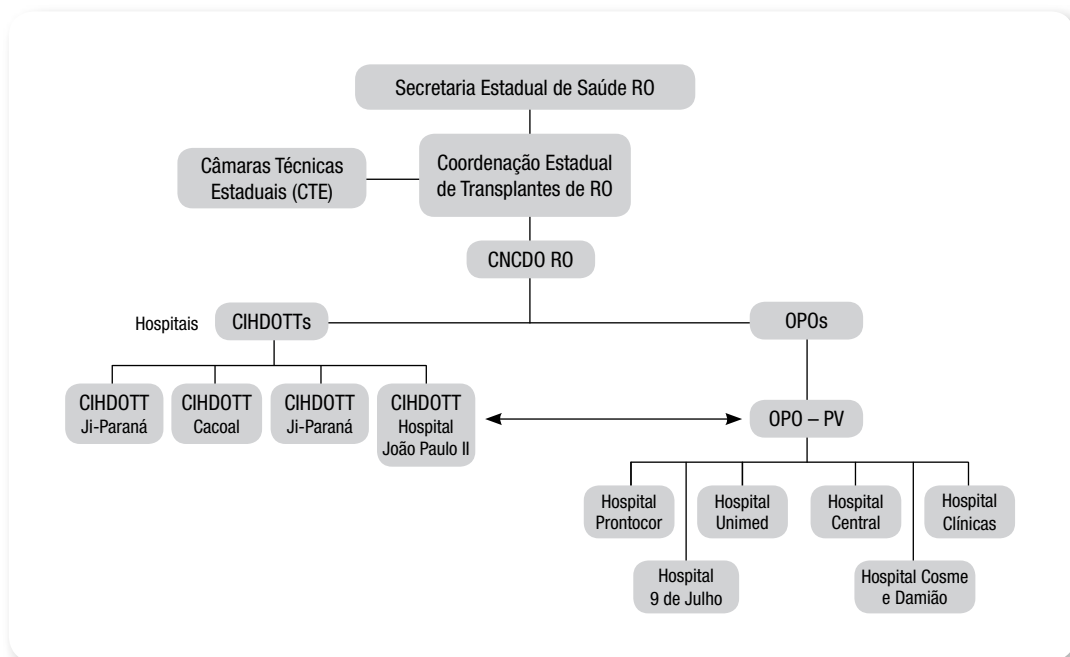


Figura 13.7. Sistema Estadual de Transplantes de Rondônia.

determinado por alguns fatores, dentre os quais se destacam as dificuldades com a logística do processo de doação-transplante (identificação e manutenção de potenciais doadores, diagnóstico de morte encefálica, autorização familiar e agilidade na sorologia, na remoção de órgãos e na alocação).

Por conseguinte, a observação desse determinante torna pertinente a análise e discussão de quão efetivo vem sendo, ou não, o trabalho conjunto dos sistemas de OPO e CIHDOTT para o Sistema Brasileiro de Transplantes.

No modelo misto brasileiro, com as CIHDOTT há uma comissão hospitalar interna apta a efetivar a proposta da doação. Isso promove a descentralização das obrigações institucionais no ambiente hospitalar, tornando o processo de doação uma realidade mais bem estruturada.

Os profissionais responsáveis pela atuação na CIHDOTT, pelo fato de pertencerem à instituição, possuem maior conhecimento da dinâmica do hospital e do funcionamento de suas respectivas UTI e centrais de emergência. Sendo assim, o seu funcionamento permite o aumento das possibilidades de detecção dos potenciais doadores e a articulação direta do hospital com sua respectiva central de notificação. Tais facilidades viabilizam maior agilidade ao processo de captação de órgãos, amplificando-o quantitativa e qualitativamente.

O sistema de comissões intra-hospitalares, contudo, necessita de um número maior de profissionais envolvidos, o que implica maiores gastos financeiros com a constante formação e aprimoramento deles. Hoje, não há financiamento pelo MS para as CIHDOTT, cabendo esse ônus aos hospitais.

Por outro lado, as OPO contam com profissionais que, na grande maioria dos casos, não pertencem diretamente aos hospitais pelos quais são responsáveis, portanto não conhecem tão bem a dinâmica deles e de suas UTI e emergências. Dessa maneira, existe menor vínculo dos coordenadores de OPO com os profissionais dos hospitais e maior risco de não notificação de potenciais doadores.

Em contrapartida, as OPO têm assumido importante papel no modelo brasileiro de transplantes, pelo fato de exigirem menores investimentos financeiros e necessitarem de menor número de profissionais envolvidos. As OPO também exercem uma estratégica atividade complementar ao sistema, já que possibilitam a identificação e a busca de soluções para as fragilidades e lacunas que o modelo de CIHDOTT pode apresentar. Ainda, as OPO exercem articulação com os hospitais que ainda não possuem suas próprias comissões intra-hospitalares, de tal modo que a busca de doadores e a captação de órgãos não deixem de ser realizadas neles.

Observa-se, pois, que as comissões intra-hospitalares deixam os profissionais articulados com o processo de doação de órgãos, tornando-o mais eficaz quantitativa e qualitativamente. Entretanto, trata-se de um modelo de custos mais elevados e que ainda não se instalou em todo o país, em todas as unidades hospitalares que possam apresentar potenciais doadores. Em razão disso, tanto as OPO quanto as CIHDOTT são elementos importantes para o modelo misto brasileiro, uma vez que oferecem suporte às CIHDOTT e atuam onde estas ainda não existem.

Estão estruturadas atualmente 62 OPO em todo o país, e sua distribuição entre os estados está apresentada no quadro 13.7. Em determinadas regiões, as OPO são mais operacionais do que as CIHDOTT nas quais se articulam, enquanto em outras as CIHDOTT são mais efetivas que as OPO. Por vezes, elas se sobrepõem, desconhecendo os papéis que representam.

A análise do sistema brasileiro de transplantes demonstra que o crescimento anual da taxa de doadores sugere que a articulação de CIHDOTT e OPO está sendo, de fato, eficaz para o sistema de transplantes do Brasil. No entanto, ainda prossegue a necessidade de que o programa continue crescendo e se aperfeiçoando para que cada vez mais pacientes que necessitem de um transplante não deixem de receber uma doação. Talvez, esse modelo misto seja um estágio intermediário e, no futuro, com o aprimoramento do sistema, todos os hospitais com potencial de doação tenham seus coordenadores hospitalares atuando.

Conclusão

O SNT, nesses 17 anos de atuação, vem desempenhando papel importante no desenvolvimento dos transplantes no país. Houve uma série de avanços, tornando o programa de transplantes um dos programas de maior sucesso do sistema público de saúde.

Entretanto, tendo em vista a complexidade do país, com grandes diferenças entre os estados, e também as grandes diferenças entre as modalidades de transplante (órgãos, tecidos e células), as dificuldades e necessidades de contínuo aperfeiçoamento na procura de

Quadro 13.7. Distribuição das OPO nos estados, atualizada em abril de 2015.

UF	OPO – EM ATIVIDADE
Acre	1
Alagoas	1
Amapá	0
Amazonas	1
Bahia	7
Ceará	4
Distrito Federal	0
Espírito Santo	0
Goiás	1
Maranhão	0
Mato Grosso	0
Mato Grosso do Sul	1
Minas Gerais	9
Pará	1
Paraíba	1
Paraná	3
Pernambuco	4
Piauí	1
Rio de Janeiro	5
Rio Grande do Norte	1
Rio Grande do Sul	6
Rondônia	1
Roraima	0
Santa Catarina	3
São Paulo	10
Sergipe	1
Tocantins	0
Total	62

Informações de quantitativo de OPO – CGSNT – atualizado em abril de 2015.

doadores, no sistema de alocação, no financiamento, nos novos tipos de transplante (multivisceral, alocómpostos), nas novas modalidades de doação, tanto de doadores falecidos (doador em morte circulatória) quanto vivos (intercâmbio pareado ou não de doadores, doador anônimo ou bom samaritano), há necessidade do aprimoramento do SNT, com maior estrutura pessoal e, possivelmente, com outro formato, talvez transformado em agência.

BIBLIOGRAFIA

1. O Sistema Nacional de Transplante – SNT. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/transplantes-old>. (acessado abril 2015).
2. Sistema Nacional de Transplantes – SNT. <http://sntbr.saude.gov.br/> (acessado abril 2015).
3. Garcia VD, Pestana JOM, Ianhez LE. História dos transplantes no Brasil. In Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann J, Pestana JOM (eds). *Transplante de órgãos e tecidos*. 2ª ed. Segmento Farma: São Paulo. 2006. pp 27-42.
4. Garcia VD, Abbud-Filho M, Keitel E, Neumann J. Situação atual do processo doação-transplante. In: Garcia VD (ed). *Por uma política de transplantes no Brasil*. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2000, pp 19-35.
5. Vasconcelos MSF, Menezes PA, Menezes JAV et al. O transplante renal no Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro. Revisão de 380 transplantes. *J Bras Transplant* 1998; **1**: 71-83.
6. Ferraz AS, Santos CM, Wen LY, Voltarelli JC. The experience of the “São Paulo Interior Transplant” with a multifactorial system for selection of cadaver kidney recipients. *Transplant Proc* 1991; **23** (5): 2676-2677.
7. Garcia VD, Hoelfmann N, Bittar AE, Goldani JC. Transplant coordinators in Rio Grande do Sul, Brazil: initial analysis. *Transplant Proc* 1991; **23** (5): 2519-2520.
8. Pêgo-Fernandes PM, Garcia VD. Estado atual do transplante no Brasil. *Diagn Tratamento* 2010; **15** (2): 51-52.
9. Garcia CD, Pereira JD, Zago MK, Garcia VD. Manual de doação e transplantes. 1ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2013.
10. Brasil. Portaria GM/SM nº 901, de 16 de agosto de 2000. *Diário oficial da União* 2000.
11. Brasil. Portaria GM/SM nº 2.600, de 21 de agosto de 2000. *Diário Oficial da União* 2000.
12. Brasil. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que “dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento”. *Diário Oficial da União* 2001.
13. Brasil. Portaria GM/SM nº 2.601, de 21 de outubro de 2009. *Diário Oficial da União* 2009.
14. Moura LC, Silva VS (coord). *Manual do núcleo de captação de órgãos: iniciando uma Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes: CIHDOTT*. Minha Editora: Barueri, SP, 2014.
15. Portal ONT. Disponível em: <http://www.ont.es/home/Paginas/HistoriadelaONT.aspx>. Acesso em: abr. 2015.
16. Garcia VD (ed). *Por uma política de transplantes no Brasil*. Office Editora e Publicidade Ltda.: São Paulo, 2000.
17. Portal UNOS. <http://www.unos.org/index.php>. (acessado abril 2015).
18. Brasil. Portaria GM/MS nº 2.268, de 16 de outubro de 2014. *Diário Oficial da União* 2014.
19. Brasil. Portaria GM/MS nº 3.407, de 5 de agosto de 1998. *Diário Oficial da União* 2014.
20. Brasil. Portaria GM/MS nº 905, de 16 de agosto de 2000. *Diário Oficial da União* 2014.
21. Morais M, Silva RCMA, Ramalho HJ et al. As Organizações de Procura de Órgãos (OPOs) são efetivas? Análise de sete anos de atividade de uma OPO brasileira. *Arq Ciênc Saúde* 2004; **11** (4): 225-229.
22. Arcanjo RA, Oliveira LC, Silva DD. Reflexões sobre a comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplantes. *Rev Bioét* 2013; **21** (1): 119-125.

23. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2006-2013). *Registro Brasileiro de Transplantes* 2013; **19** (4).
24. Plano Estadual de Transplantes – Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina. 2006. http://www.saude.sc.gov.br/geral/planos/plano_transplante/Plano_Estadual_Transplante_SC.pdf. (acessado abril 2015).
25. Epidemiologia e Estatística de Captação e Transplantes de Órgãos e Tecidos em Minas Gerais. 2014.
26. Planejamento de Saúde: Conhecimento e Ações – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. 2006. http://ses.sp.bvs.br/local/File/planejamento_de_saude.pdf. (acessado abril 2015).

Maria Lucia Kruehl Elbern • Carlos Andrés Acosta Casas
• Gabriela dos Santos Marinho • Matheus Henrique Gomes Zanon

ORGANIZAÇÃO E PREPARAÇÃO DA SOCIEDADE

A doação de órgãos para transplantes é uma atitude que contribui para melhorar e salvar as vidas de pessoas com falência de órgãos em fase terminal. No entanto, a demanda de órgãos ainda é maior que a disponibilidade, pois milhares de pessoas, em todo o mundo, estão em listas de espera por transplantes¹. A opinião pública favorável à doação de órgãos é essencial para solucionar esse problema.

Em geral, observa-se uma atitude positiva da sociedade em relação à doação de órgãos ou tecidos para transplantes, que varia de 52% a 80%, de acordo com estudos¹. Alguns fatores estão relacionados à atitude positiva, como idade (maior aceitação entre menores de 50 anos), maior nível de escolaridade, experiência prévia com doação e transplantes, conhecimento do conceito de morte encefálica e ser doador de sangue.

A falta de conhecimento de como ser doador e sobre o diagnóstico de morte encefálica, além de a família não saber a vontade do falecido, são as razões principais para um posicionamento contrário à doação². Tabus podem e devem ser quebrados com base na informação adequada, de forma clara e precisa, de modo que se esclareçam dúvidas e medos comuns. A pessoa bem informada é capaz de promover discussão com amigos e familiares, informando sua posição de doador, um dos principais mecanismos de afirmação das doações³.

A maioria da população recebe informações por meios de comunicação de massa, como a televisão, rádio e jornais, e esses funcionam como importante fonte de informação para problemas da área da saúde, podendo também influenciar no comportamento das pessoas, na prática profissional e em políticas nessa área. Campanhas na mídia, inclusive com a colaboração de artistas, podem despertar o interesse das pessoas e instigar discussões acerca do assunto.

Entretanto, estudos mostraram que, apesar de a TV ser o meio de comunicação com maior impacto na transmissão de informações, sua influência positiva

para que uma pessoa se torne favorável à doação de órgãos não é tão efetiva como meios que disseminem informação em uma base individual e em encontros específicos, como campanhas em escolas, profissionais da saúde ou amigos e familiares³.

Estudos apontam que atitudes favoráveis em relação aos transplantes entre os profissionais da saúde variam de 68%⁴ a 97%⁵, e os números menores estão entre profissionais que não detinham conhecimento suficiente sobre morte encefálica. É essencial a educação para profissionais e estudantes da área da saúde, tendo em vista a forte influência dela para tornar a opinião favorável ao transplante³. Campanhas de esclarecimento deveriam acontecer dentro das instituições, hospitais e postos de saúde, com a participação de médicos e outros profissionais da saúde. Informações claras sobre conceitos básicos de morte encefálica, aparência do corpo após a retirada de órgãos, processo e custo da doação, aspectos éticos, trocas de experiência, entre outras, muito contribuiriam para a formação de opiniões favoráveis ao transplante de órgãos e tecidos. Além de influenciar no aumento de doações, outro importante papel dos profissionais da saúde é a satisfação das famílias quanto à qualidade do tratamento ofertado ao paciente falecido e à relação e à comunicação dos familiares com a equipe⁶.

Além disso, a discussão intrafamiliar deve ser incentivada, por se tratar da chave para a aceitação. A grande maioria autoriza a doação de órgãos no caso de seu familiar ter manifestado previamente o desejo de ser doador¹. Assuntos como “morte” e “doação de órgãos” devem ser introduzidos com mais naturalidade nos lares, pois esclarecer sobre a própria vontade é, sem dúvida, o melhor caminho para que o desejo de solidariedade seja respeitado, assim como para que se evite mais uma angústia para a família no momento da perda: a de ter que decidir por seu ente querido algo tão importante. Um estudo² demonstrou que 93% das pessoas doariam os órgãos de um familiar falecido se ele tivesse manifestado sua vontade em vida, mas somente 52% o fariam se não soubessem o seu desejo.

Outro fator que influencia negativamente atitudes favoráveis à doação de órgãos é o desconhecimento, tanto da população geral quanto de familiares de possíveis doadores, quanto ao posicionamento de sua religião em relação à prática do transplante. Nenhuma religião proíbe formalmente a doação ou o recebimento de órgãos ou é contrária ao transplante intervivos ou de um doador falecido, e algumas até incentivam a prática⁷. No cristianismo, por exemplo, o papa Bento XVI e o papa João Paulo II já incentivaram publicamente a doação e o transplante de órgãos⁷. Mesmo assim, entretanto, há hesitação quanto à doação, por motivos religiosos. Um estudo realizado em Pelotas mostrou que praticantes evangélicos e testemunhas de Jeová revelaram-se menos favoráveis à doação⁸. Uma pesquisa realizada com muçulmanos revelou que, apesar de 68,5% dos entrevistados apoiarem a prática, apenas 39,5% acreditavam na sua compatibilidade com o islamismo⁹. Deve-se, portanto, além de focar no aspecto religioso na educação sobre transplantes, promover a capacitação de profissionais da saúde para estarem aptos a responder a dúvidas referentes a esse assunto.

É importante, por fim, difundir a ideia de que transplante é esperança, é a semente para uma nova vida, é solidariedade acima da dor de uma morte. Quanto mais pessoas se conscientizarem disso, menos sofrimento e angústia restarão para aquelas que estão nas filas de

espera, e cuja luta para a sobrevivência depende da decisão de alguém. Nunca saberemos quem de nós será o próximo a precisar.

EDUCAÇÃO E CONSCIENTIZAÇÃO

A doação de órgãos esbarra em inúmeras dificuldades. Além daquelas que envolvem o próprio procedimento, como captação de órgãos, dificuldade de alocação, compatibilidade entre doador-receptor, durabilidade dos órgãos e rejeição, uma das maiores está nos hospitais, com os profissionais que não diagnosticam corretamente a morte encefálica, não notificam a Central de Transplantes e não têm capacitação para manter o corpo de um doador, além da incapacidade de realização de entrevista adequada com a família. Outro fator que tem interferido é a insatisfatória e precária assistência à saúde oferecida à população, com mau atendimento e emergências lotadas por falta de leitos.

Há, ainda, outra questão importante: a ignorância das pessoas acerca do tema. Isso envolve a conscientização sobre a importância da doação, especialmente o esclarecimento sobre o complexo processo que compõe o ato de doar, desmistificando-o e tornando-o um ato de generosidade, consciência e solidariedade com o próximo, iniciativa que compete aos profissionais da saúde e às Organizações da Sociedade Civil (OSC) que trabalham com essa causa.

Primeiramente, deve-se abordar os preconceitos e mitos que acompanham a ideia do transplante: o público em geral desconhece as definições e pré-requisitos para que possa ocorrer um transplante. Surgem, então, estórias fantasiosas de pacientes que tiveram seus órgãos retirados quando ainda não estavam com morte encefálica decretada ou nos quais o transplante foi feito sem sua autorização ou da família. No entanto, há legislação e fiscalização dos órgãos médicos resguardando tanto os pacientes e seus familiares quanto os profissionais envolvidos no processo de doação. A Lei nº 9.434, também conhecida como Lei dos Transplantes, de 4 de fevereiro de 1997, a Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001, e a Portaria nº 2.600, de outubro de 2009, dispõem sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Os textos da referida lei e portaria têm como objeto o todo do processo de transplante, abrangendo a condição do doador e a proteção do receptor e caracterizando as obrigações e pré-requisitos da equipe médica que realizará as etapas específicas do procedimento.

O artigo 2º da Lei nº 9.434/97, por exemplo, afirma que: “A realização de transplante ou enxertos de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano só poderá ser realizada por **estabelecimento de saúde, público ou privado, e por equipes médico-cirúrgicas de remoção e transplante previamente autorizados pelo órgão de gestão nacional do Sistema Único de Saúde**”¹⁰. Isso garante que a execução dos atos médicos seja restrita às equipes previamente autorizadas e cadastradas nos órgãos reguladores, impossibilitando, portanto, a realização de tais procedimentos por qualquer profissional da saúde.

Já o artigo 3º da mesma lei aborda detalhadamente o processo de determinação de morte encefálica e a autorização da retirada de órgãos e tecidos:

Art. 3º – A retirada *post mortem* de tecidos, órgãos ou partes do corpo humano destinados a transplante ou tratamento **deverá ser precedida de diagnóstico de morte encefálica, constatada e registrada por dois médicos não participantes das equipes de remoção e transplante**, mediante a utilização de critérios clínicos e tecnológicos definidos por resolução do Conselho Federal de Medicina”.

§ 1º – Os prontuários médicos, contendo os resultados ou os laudos dos exames referentes aos diagnósticos de morte encefálica [...] e os documentos detalhando os atos cirúrgicos relativos aos transplantes e enxertos, **serão mantidos nos arquivos das instituições** referidas no Art. 2º **por um período mínimo de cinco anos.**

§ 2º – As instituições referidas no Art. 2º enviarão anualmente um relatório contendo os nomes dos pacientes receptores ao órgão gestor estadual do Sistema Único de Saúde.

§ 3º – **Será admitida a presença de médico de confiança da família do falecido no ato da comprovação e atestação da morte encefálica**¹⁰.

Em 2001, com a criação do artigo 4º, pela Lei nº 10.211/2001, a decisão quanto à doação de órgãos passou a depender exclusivamente da autorização de familiares do possível doador. A Lei nº 9.434/97 anterior permitia a doação presumida por consentimento informado, como o registro na carteira de identidade civil ou na carteira nacional de habilitação. O artigo 4º declara que: “A retirada de tecidos, órgãos e partes do corpo de pessoas falecidas para transplantes ou outra finalidade terapêutica **dependerá da autorização** do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta ou colateral, até o segundo grau inclusive, firmada em documento subscrito por duas testemunhas presentes à verificação da morte”¹⁰. **A partir de Decisão Judicial da 3ª Região da Justiça Federal, segundo Ofício Circular nº 009/2015 do Ministério da Saúde, “deve-se considerar companheiro(a) homoafetivo como legítimo para autorizar a remoção *post mortem* de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para transplantes”**¹¹.

Com base nessa breve análise de alguns artigos da legislação brasileira quanto aos transplantes, pode-se concluir que muitos dos mitos que estão associados a essa prática terapêutica não possuem fundamentos práticos ou legais, existindo somente por causa da falta de informação e conscientização da sociedade. Logo, torna-se claro que são infundados os receios quanto à retirada de órgãos com pacientes ainda vivos, bem como de que equipes não autorizadas e competentes estejam envolvidas no processo de doação.

O governo federal, por meio de ações do Ministério da Saúde, é o protagonista nas ações públicas de saúde, atuando em parceria com organizações não governamentais (ONG) na busca da conscientização e melhora dos serviços e campanhas destinados a

educar a população quanto à importância, relevância e benefícios de dizer “sim” à doação de órgãos e tecidos.

Um levantamento de 2014 do Ministério da Saúde mostrou que o Brasil é o país latino-americano com o maior percentual de aceitação familiar à doação de órgãos, já que 56% das famílias brasileiras são favoráveis, número que é de 52,8% na Argentina, 52,6% no Uruguai e 51,1% no Chile¹². Também de acordo com dados do Ministério da Saúde, o número de doadores efetivos no país teve crescimento de 89,7% no período de 2008 a 2013, o que acompanhou também uma queda de 41,2% no primeiro semestre de 2014 do número de pessoas na lista de espera por um transplante em relação ao ano anterior¹². No mesmo período, houve também aumento no número de doadores por milhão de habitante, que passou de 5,8 para 13,4, valor que é similar ao de países desenvolvidos que são referência na área, como o Reino Unido, o Canadá e a Suécia¹².

Atualmente, mais de 90% dos transplantes no Brasil são realizados por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), fazendo do país aquele com o maior sistema público de transplantes¹². Em 2013, houve gasto no SUS de R\$ 801 milhões com transplantes, o que representa aumento de 77% em relação a 2008¹³. Em 2013, o Ministério da Saúde investiu R\$ 1,4 bilhão para expandir a rede de atendimentos em transplantes e, em 2012, liberou incentivos a hospitais que realizam o procedimento¹².

Apesar de os dados serem otimistas nesses últimos anos, a dificuldade de obter autorização das famílias em tempo hábil para a utilização dos órgãos disponíveis ainda é um dos maiores obstáculos aos transplantes. A razão dessa dificuldade é principalmente o desconhecimento e a ignorância da família a respeito do assunto e a falta de preparo dos hospitais e profissionais da saúde em conseguir explicar, convencer, confortar e ajudar as famílias nesse momento de dor.

Desde 1995 é descrito que a busca pela informação sobre transplante não ocorre em momentos prévios aos tratamentos. A ciência do transplante não é ensinada de maneira geral, assim a população não adquire conhecimento sobre esse assunto. A população não busca se informar, pois ainda existe muito preconceito. E isso representa um panorama desfavorável que tem reflexo direto nas estatísticas relativas a doador/receptor¹⁴. Para pacientes e familiares, a doação de órgãos passa a ser presente na experiência de vida que relatam quando ocorre a demanda, para um familiar ou para si mesmos, de serem submetidos a um transplante. Eles afirmam que nunca haviam pensado no tema doação, mas, após a necessidade, passaram a se informar mais, buscando entendimento e definição de posição, e, em sua maioria, passaram a ser favoráveis à doação¹⁵.

Por que o envolvimento deve ser posterior a um acontecimento assim? Dona Carmen, por exemplo, perdeu totalmente a visão de um dos olhos e teve a córnea do outro olho danificada em um acidente quando estava com 23 anos. Trinta anos depois, após inúmeras tentativas, os médicos optaram por inscrevê-la na lista de espera por uma córnea. Nesse momento, filhos, netos e amigos de dona Carmen passaram a erguer a bandeira do transplante de órgãos. “Toda minha família está engajada na campanha.” Por que não podemos

nos tornar veiculadores de informações corretas e precisas sobre os transplantes, sobre seus benefícios, evitando que se perpetuem ideias fantasiosas e errôneas sobre suas etapas? Não é somente papel das entidades governamentais desmitificar o funcionamento da Central de Transplantes Estadual que organiza e orienta os procedimentos. Nem devemos esperar que alguém próximo – ou até nós mesmos – venha a necessitar de um transplante para, então, nos engajarmos na conscientização e adesão dos demais ao ato solene de doar.

Entende-se que a equipe de saúde, para poder realizar prevenção e promoção de transplante, precisa se enxergar também como instrumento educador da população para modificar a determinação do processo saúde-doença do paciente e de seus familiares, e assim emancipar a população via educação em transplante¹⁶.

Em geral, o motivo que faz com que as pessoas sejam mais relutantes quanto à doação é a desinformação. Desde a confirmação de morte encefálica até que a família autorize a retirada dos órgãos para transplantes, as equipes responsáveis precisam abordar os familiares ou responsáveis e averiguar se há concordância em fazer a doação. Nesse momento, a falta de informação sobre o processo de doação ou de conhecimento sobre a vontade do familiar em vida leva a muitos “nãos” como resposta final, infelizmente.

É preciso conscientizar a sociedade de que os órgãos de uma pessoa falecida podem beneficiar até oito pessoas. Também é muito importante manifestar em vida o desejo de ser doador. Esse pequeno gesto, em geral, faz com que as famílias autorizem a doação no momento da morte.

Devem-se estabelecer equipes multidisciplinares nos hospitais, especialmente aquelas que atendem emergências, para qualificar e dinamizar o processo (ver o exemplo da Central de Transplantes do Rio Grande do Sul¹⁷, que é composta por médicos, assistentes sociais, psicólogos e enfermeiros), principalmente pelos benefícios em eficiência, atendimento integral e redução de custo que representam essas equipes dentro do ambiente hospitalar¹⁸. O profissional médico deve, então, levar em consideração os outros profissionais que compõem a equipe, como fisioterapeuta, enfermeiro(a), nutricionista, biomédico e assistente social. Uma equipe multiprofissional ajuda o médico a fornecer orientações gerais, apoiar a reintegração socioeconômica, criar condições para aquisição de medicamentos adequados e monitorar o paciente transplantado para que possa retornar às suas atividades cotidianas no seu local de origem¹⁹. Essas equipes da Central de Transplantes permanecem em sistema de plantão até 24 horas. Os hospitais acionam a equipe de plantão quando detectam um caso de morte encefálica. Antes de acionar a equipe da central, no entanto, os médicos do hospital realizam testes de segurança para constatar a morte encefálica do paciente. Quando o hospital não dispuser de tal equipe, um convênio/parceria com outros hospitais que possuam tais serviços deve ser firmado, a fim de obter, com sensibilidade, rapidez e eficácia, os órgãos, mas nunca se descuidando da família. O preparo de profissionais da saúde, por estarem em ambientes onde tais fatos ocorrem com mais frequência, em conjunto com a conscientização prévia dos familiares – por meio de campanhas, palestras em escolas, universidades, empresas, imprensa escrita, abordagem do assunto em novelas e todas as formas de mídia –, assim como uma relação médico-paciente adequada (entendendo e respeitando

identidades étnicas, culturais, raciais, de orientação sexual e/ou identidade de gênero), é preponderante para o aumento do número de doadores no Brasil.

ENTIDADES

Existem inúmeras entidades, ONG, associações, instituições públicas e privadas relacionadas à doação de órgãos e transplantes, fazendo um trabalho de valor social incalculável voltado à população brasileira, tantas vezes carente de informações e esclarecimentos. Com objetivos gerais muito similares, todas buscam a elucidação do processo de doação de órgãos e tecidos e transplantes e o incentivo a ele, e cada uma tem também algum esforço ou investimento específico diferenciado. A seguir, descrevemos algumas delas, de modo a ficar mais claro como entidades relacionadas a transplantes e doação de órgãos e tecidos atuam no país.

ABTO – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Nas palavras da própria entidade, a ABTO estimula o desenvolvimento de todas as atividades ligadas a transplantes no país. Ela congrega profissionais e entidades envolvidos ou interessados em transplantes, contribuindo desde a época da sua criação para a normatização e legislação relacionadas a transplantes de órgãos. A ABTO estimula a pesquisa e a criação de centros de doação, bancos de órgãos e tecidos, serviços de identificação de receptores, e colabora na difusão do conhecimento sobre transplantes de órgãos, utilizando inúmeras ferramentas e ações, entre as quais: congressos, simpósios, conferências, campanhas e outros projetos de difusão ao público, com os recursos de conscientização disponíveis e respeitada a ética profissional, o significado humanitário, científico e moral da doação de órgãos para transplante. É importante ressaltar que, como tem um propósito altruísta, a ABTO aceita e estimula o intercâmbio de informações e ações com as sociedades de mesmo fim²⁰.

A ABTO é, assim, uma das organizações civis relacionadas a transplantes e doação de órgãos e tecidos mais importante, pois atua em todas as áreas e em todas as etapas do processo de doação e transplante, desde a educação da sociedade até a organização legal, administrativa e hospitalar.

ADOTE – ALIANÇA BRASILEIRA PELA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS

A ADOTE, nas suas próprias palavras, define-se como uma ONG mantida por voluntários das mais diversas áreas profissionais, cujo objetivo é promover mudanças de atitudes e valores da sociedade para preservar e melhorar a vida. A ADOTE atua no controle social, divulgando informações e quebrando tabus sobre o processo de doação e transplante de órgãos. Entre as ações dessa instituição para atingir suas metas, estão diversos processos midiáticos (internet, folhetos, adesivos, livros, reuniões informativas, orientação de trabalhos escolares e artigos para jornais), campanhas de esclarecimento público, palestras, mesas-redondas e “fóruns

para a definição de políticas públicas, na busca do entendimento de que todas as instituições hospitalares reconheçam na notificação da morte encefálica o caminho para o efetivo crescimento e desenvolvimento do processo doação-transplantes de órgãos”. Dos voluntários que atuam na direção da instituição, 95% têm curso superior nas mais diversas áreas²¹.

VIA PRÓ-DOAÇÕES E TRANSPLANTES

A ViaVida, como é conhecida, na sua própria definição, é uma organização social sem fins lucrativos, que tem como foco diminuir a lista de espera para transplantes de todos os órgãos e tecidos em geral, por meio de duas abordagens: o incentivo à doação de órgãos e tecidos; e o incentivo à prevenção de patologias que levam à necessidade de diversos transplantes, ou seja, a promoção da saúde.

Essa entidade social, com o apoio de várias empresas, da sociedade e de voluntários, mantém diversos projetos, campanhas e ações, realizados em escolas, empresas, hospitais, faculdades, feiras, bem como na Pousada da Solidariedade, em Porto Alegre/RS. Essa pousada destina-se a hospedar pessoas em lista de espera e transplantadas, de baixa renda, dando prioridade a crianças e jovens, acompanhados de cuidador familiar, que precisam permanecer em Porto Alegre esperando pela oportunidade de receber um órgão ou tecido, no pós-transplante ou nas revisões médicas. Porto Alegre é o segundo mais importante centro de transplante do país. Os hóspedes doentes são indicados por assistente social da instituição hospitalar responsável pelo doente. A equipe profissional da pousada conta com profissional assistente social e, por meio de voluntariado, oferece serviços de apoio como nutricionistas, psicólogos, psicopedagoga, recreacionistas e artesãos. O artigo 7º do regimento da pousada estabelece que ela é sustentada por doações e contribuições oriundas da comunidade, pessoas físicas e jurídicas, bem como por programas governamentais. Pessoas físicas e jurídicas que doam à ViaVida recebem isenções fiscais, uma vez que ela é possuidora de Certificação de Entidades Beneficentes de Assistência Social (Cebas), além de várias premiações pelas ações e projetos sociais que realiza²².

DOE VIDA

Nas palavras da própria ONG Doe Vida, a função da entidade é conscientizar a população sobre a importância da doação e transplante de órgãos, mediante palestras em escolas, empresas e outras instituições, com o objetivo de atenuar a grande fila de espera por um transplante. A ONG também se propõe a prestar assistência, continuamente, a pacientes que estão à espera de um órgão, transplantados e seus familiares. A Doe Vida conta com membros transplantados renais que vivenciaram o sofrimento pela espera por um rim e pela hemodiálise. Portanto, a entidade também tem um trabalho especial com a prevenção, o estudo e a divulgação das causas e possíveis tratamentos da insuficiência renal crônica, a fim de esclarecer aqueles que enfrentam o mesmo problema e se interessam em aprofundar seu conhecimento no assunto. Além disso, a instituição também informa aos interessados sobre transplante de medula óssea²³.

Outras entidades importantes são: a **RIM VIVER**²⁴, que trabalha com qualidade de vida e melhora da saúde de pacientes com insuficiência renal crônica, além de incentivar os transplantes; a **GABRIEL**²⁵, que compartilha informações sobre saúde e incentiva os transplantes também, além de trabalhar contra o surgimento de mais casos de defeitos do tubo neural; a **AMEO**²⁶, que trabalha em diversos níveis de atuação, de modo a aumentar o número de cadastrados como doadores de medula óssea, ajudar pacientes com doenças linfoides e conscientizar a população acerca da doação e transplante de medula óssea.

Os hospitais brasileiros que realizam transplantes de órgãos e tecidos também são fortes incentivadores de educação da sociedade para a doação de órgãos e tecidos. Existem hospitais cadastrados no Sistema Nacional de Transplantes (SNT) com equipes preparadas e técnicas (CIHDOOT – Comissão Intra-hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante), as OPO, que são equipes regionais em vários estados ligadas às Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), também chamadas de Centrais Estaduais de Transplantes, em todos os estados do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Traiber C, Lopes MHI. Educação para doação de órgãos. *Sci Med* 2006; **16** (4): 178-182.
2. Martínez JM, Martín A, López JS. [Spanish public opinion concerning organ donation and transplantation]. *Med Clin (Barc)* 1995; **105** (11): 401-406.
3. Conesa C, Ríos Zambudio A, Ramírez P et al. Influence of different sources of information on attitude toward organ donation: a factor analysis. *Transplant Proc* 2004; **36** (5): 1245-1248.
4. Ríos A, Conesa C, Ramírez P et al. Attitude toward deceased organ donation and transplantation among the workers in the surgical services in a hospital with a transplant program. *Transplant Proc* 2005; **37** (9): 3603-3608.
5. Singh P, Kumar A, Pandey CM, Chandra H. Level of awareness about transplantation, brain death and cadaveric organ donation in hospital staff in India. *Prog Transplant* 2002; **12** (4): 289-292.
6. Walker W, Broderick A, Sque M. Factors influencing bereaved families' decisions about organ donation: an integrative literature review. *West J Nurs Res* 2013; **35** (10): 1339-1359.
7. Bruzzone P. Religious aspects of organ transplantation. *Transplant Proc* 2008; **40** (4): 1064-1067.
8. Barcellos FC, Araujo CL, da Costa JD. Organ donation: a population-based study. *Clin Transplant* 2005; **19** (1): 33-37.
9. Sharif A, Jawad H, Nightingale P et al. A quantitative survey of Western Muslim attitudes to solid organ donation. *Transplantation* 2011; **92** (10): 1108-1114.
10. Brasil. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9434.htm. (acessado março 2015).
11. Ofício Circular nº 009/2015-CGSNT/DAHU/SAS/MS – Brasília, Distrito Federal, em 16/4/2015, através de comunicado da Central de Transplantes/RS.
12. Brasil. Ministério da Saúde, 2014. Portal da Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/14771-campanha-estimula-familias-a-autorizarem-doacao-de-orgaos>. (acessado março 2015).

13. Brasil. Ministério da Saúde, 2013. Portal da Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/16/Procedimentos-Ambulatoriais-e-Hospitalares---Valores-e-Frequencias-2008-2013-TODAS-UF.pdf>. (acessado março 2015).
14. Martínez JM, Martín A, López Jorge S. La opinión pública española ante la donación y el trasplante de órganos. *Med Clin (Barc)* 1995; **105**: 401-406.
15. Fonseca MAA, Carvalho AM. Fragmentos da vida: representações sociais de doação de órgãos para transplantados. *Interações Estud Pesqui Psicol* 2005; **10** (20): 85-108
16. Barata RB. Iniquidade e saúde: a determinação social do processo saúde-doença. 2001. <http://www.revistas.usp.br/revusp/article/view/35108>. (acessado julho 2015).
17. Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Equipe da Central de Transplantes. <http://www.saude.rs.gov.br>. (acessado julho 2015).
18. Tonetto AM, Gomes WB. A prática do psicólogo hospitalar em equipe multidisciplinar. *Estud Psicol (Campinas)* 2007; **24** (1): 89-98.
19. Anders JC, Soler VM, Brandão EM *et al.* Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. 2000. <http://www.revistas.usp.br>. (acessado julho 2015).
20. ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2004. <http://www.abto.org.br>. (acessado julho 2015).
21. ADOTE – Aliança Brasileira pela Doação de Órgãos e Tecidos. 2008. <http://www.adote.org.br>. (acessado julho 2015).
22. ViaVida – Pró-Doações e Transplantes. 2005. <http://www.viavida.org.br>. (acessado julho 2015).
23. ONG Doe Vida. <http://www.doevida.org.br>. (acesso julho 2015).
24. Rim Viver – Ressocialização do Paciente Renal Crônico. <http://www.rimviver.org.br>. (acessado julho 2015).
25. GABRIEL. 2013. <http://gabriel.org.br>. (acesso julho 2015).
26. AMEO – Associação da Medula Óssea. 2015. <http://ameo.org.br/>. (acessado julho 2015).

Valter Duro Garcia • Japão Dröse Pereira • Bruna Maria Batista Bittencourt
• Felipe Cesar de Almeida Claudino • Jessica Rodrigues Lopes
• Lucas Vilela de Oliveira Junior • Maitê Bravosi da Rosa • Mariana Gruber Pagel

INTRODUÇÃO

Este texto tem por objetivo principal fornecer ao profissional envolvido no processo de doação-transplante:

- Informação sobre o posicionamento das religiões com relação à doação de órgãos e tecidos, desmistificando a ideia de que as religiões são contrárias à prática;
- Fundamentos para que se possa agir respeitando as crenças do possível doador e família, reduzindo o número de negativas à doação por motivos religiosos;
- Subsídios com informações mais precisas sobre religiões e doação de órgãos e tecidos.

A negativa das pessoas em considerar-se como doador de órgãos é causada pela dificuldade do ser humano em admitir sua finitude, enfrentando a própria morte, e também por causa da desinformação e de muitas dúvidas ocasionadas pela complexidade do assunto.

É preciso educar a população com o apoio das diversas religiões e estimular a reflexão sobre o significado da doação de órgãos com base nos princípios de cada religião, pois quase todas têm os princípios da solidariedade e do amor ao próximo em comum, os quais caracterizam o ato de doar. Desse modo, admitem o transplante de órgãos, tecidos ou partes do corpo humano como avanço da ciência médica que salva muitas vidas. Portanto, a decisão de ser ou não doador deve ser baseada na consciência de cada um dos fiéis.

Os dados do Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indicaram que em torno de 92% dos brasileiros definem-se como adeptos de alguma vertente religiosa (Tabela 15.1)¹. Diante desse quadro, é importante esclarecer a visão das diferentes religiões sobre a doação de órgãos, considerando-se que as taxas de recusa familiar mais significativas relacionam-se a indivíduos

com maior religiosidade, embora praticamente todas as religiões sejam favoráveis à doação de órgãos². Considerando-se o impacto das religiões na vida e ações de seus praticantes, faz-se necessário um conhecimento maior acerca do posicionamento das religiões citadas com relação à doação de órgãos.

Tabela 15.1. Perfil religioso dos brasileiros (Censo IBGE 2010)

Grupo religioso	Total
Católico*	123.972.524
Evangélico**	54.574.781
Espírita e espiritualista	3.910.615
Afro-Brasileiro	588.797
Budismo	243.966
Judaísmo	107.329
Islamismo	35.167
Hinduísmo	5.675
Sem religião + agnóstico	29.155.925

* Católica Apostólica Romana, Católica Apostólica Brasileira e Católica Ortodoxa.

** Inclui adventistas e luteranos.

IGREJA CATÓLICA ROMANA

A Igreja Católica tem posição francamente favorável à doação e ao transplante de órgãos. A encíclica *Evangelium Vitae*, documento papal, declara que: “A doação de órgãos não contraria a fé cristã na ressurreição final, pois Deus dá vida aos mortos e chama à existência o que antes não existia (Rm 4, 17)”³. O papa João Paulo II, no discurso em Roma, em 27/8/2000, durante o XVIII Congresso Internacional da Sociedade de Transplante, abordando o valor ético da doação, disse: “A doação de órgãos é uma decisão livre de oferecer, sem recompensa, uma parte do próprio corpo em benefício da saúde e do bem-estar de outra pessoa”.

Também falou João Paulo II do valor da medicina: “Os transplantes são uma grande conquista da ciência a serviço do homem e não são poucos os que, atualmente, sobrevivem graças ao transplante de órgãos. A técnica dos transplantes é um instrumento cada vez mais apto para alcançar a primeira finalidade da medicina: o serviço à vida humana. Por isso, na carta encíclica *Evangelium Vitae* recordei que, entre outros gestos que contribuem para alimentar uma autêntica cultura da vida, merece especial reconhecimento a doação de órgãos, realizada segundo critérios eticamente aceitáveis, para oferecer uma possibilidade de cura e inclusive de vida aos enfermos talvez sem esperanças”.

Um documento publicado pela Pontifícia Academia de Ciências do Vaticano, intitulado “Por que o conceito de morte encefálica é válido como definição de morte”, explica que “esse critério se tornou necessário com as mudanças nas situações clínicas provocadas pelo uso do respirador e com a possibilidade de manter alguns órgãos, ainda que com a perda da unidade do organismo em seu conjunto. A morte encefálica é um conceito muito im-

portante na prática clínica, mas ainda há resistência em certos círculos. Um esclarecimento importante é que morte encefálica não é sinônimo de morte, não implica em morte e não é igual a morte, mas é morte”⁴.

Em um documento oficial da Conferência Nacional dos Bispos do Brasil (CNBB) intitulado “Posição da Igreja Católica sobre a doação de órgãos de pessoas com morte encefálica comprovada”, o presidente dom Geraldo Lyrio Rocha e o secretário-geral dom Dimas Lara Barbosa concluem que “a doação voluntária de órgãos é um gesto de amor fraterno em favor da vida e da saúde do próximo. É uma prova de solidariedade, grandeza e espírito de nobreza humana”⁵.

Na crença católica, São Cosme e São Damião são considerados os padroeiros dos transplantes. Reza a lenda que o primeiro transplante foi feito por esses santos na Sicília, no século III. Um cristão teve uma perna amputada por gangrena e o único cadáver disponível era o de um etíope, sendo realizado o transplante do membro dele com êxito, apesar das pernas de cores diferentes⁶.

O papa Francisco, desde sua nomeação, reafirmou a visão da Igreja a favor da doação e transplante de órgãos e do bem-estar de outra pessoa⁷.

IGREJA EVANGÉLICA

Para os evangélicos, a doação de órgãos é a manifestação do altruísmo religioso, um ato de amor, sempre generoso^{8,9}. A fim de entender o tema, é necessário recorrer às Escrituras, pois estas podem ajudar na formação de um posicionamento¹⁰. Todavia, mesmo as Antigas Escrituras podem deixar dúvidas, visto que a questão da doação e transplante de órgãos teve início há poucas décadas¹¹. Ainda que os registros citem o cuidado e a preservação do corpo, estes não proíbem a doação, que, portanto, passa a ser uma questão de interpretação de cada indivíduo¹¹. Os líderes religiosos entendem que a religião deve acompanhar os avanços da medicina e, portanto, não se posicionam contra a doação de órgãos, apenas defendem que ela deve ser um ato voluntário^{10,12}. Os pastores evangélicos acreditam, fundamentalmente, na liberdade de consciência⁸. A doação é considerada um tema de alto impacto na sociedade e, como tal, é um meio apropriado de contribuir para o bem-estar de todos¹¹.

De acordo com o Conselho Geral das Assembleias de Deus: “Doar nossos órgãos pode dar o dom da vida para alguém por muito tempo depois de irmos para a casa do Senhor. Se o destinatário é um cristão, o recurso do órgão tem o potencial de facilitar a continuidade do serviço cristão e o testemunho vivo de um irmão aqui na Terra. Se o destinatário não é um cristão, pode permitir que o tempo adicional individual lhe dê oportunidade de aceitar Cristo”.

Ensina o criacionismo, Deus criou e é o dono da vida, preservada a todo custo com todos os meios existentes. Se Deus criou o homem com inteligência, quer que ela seja usada para o bem da própria vida.

TESTEMUNHAS DE JEOVÁ

Testemunhas de Jeová aceitam o transplante desde que não haja transfusão de sangue de um corpo para outro: “A Bíblia não cita diretamente o transplante de órgãos, portanto a decisão sobre o transplante deve ser tomada pelo indivíduo. Muitos pensam que os Testemunhas de Jeová se opõem à doação de órgãos, porque são contrários a transfusões. Entretanto, todo o sangue é removido dos órgãos e tecidos antes do transplante. Contudo, se o transplante requer receber sangue de outra pessoa, isto é contrário ao mandamento de Deus”.

Sidney Martins, da Sociedade Torre de Vigia de Bíblias e Tratados, citou em uma pregação: “A doação é uma questão de consciência. Não temos nenhuma norma ou proibição. Acredito que quem está mais maduro aceita a doação”.

ESPIRITISMO

Segundo a visão espírita, a medicina é uma benção divina e deve receber suporte no seu desenvolvimento e realização, bem como o conhecimento científico em geral. Esse suporte se estende à doação e ao transplante de órgãos e tecidos, que traria benefícios tanto ao doador quanto ao receptor. O primeiro gozaria de benefícios espirituais, pois a doação é um ato de generosidade que expressa desapego à matéria (nesse caso, o corpo que abrigou seu espírito) e amor ao próximo. O segundo se beneficiaria pela oportunidade de continuar sua existência física e, durante ela, caminhar rumo à evolução de seu espírito.

Uma dúvida constante seria se a retirada de órgãos do corpo material não refletiria em sequelas ruins no espírito do indivíduo. Em *O Livro dos Espíritos*¹³, observando-se as questões 156 e 257, entende-se que as mudanças no corpo físico não causam prejuízo ao perispírito (corpo semimaterial que une o espírito ao corpo material)¹⁴.

Na questão 156, promanada no ano de 1857, interpreta-se a idealização da morte encefálica, representada pela vida orgânica mantida mesmo após o abandono da alma. Isso comprova que o espírito pode ter abandonado o corpo material mesmo quando se verifica o coração ainda batendo, por exemplo, desde que constatada a morte encefálica¹⁴.

Da questão 257, depreende-se que o perispírito pode filtrar as sensações recebidas, uma vez abandonado o corpo material, inferindo que não sofrerá dor ou qualquer sensação ruim na retirada dos órgãos do corpo material. Assim, constata-se o não prejuízo ao perispírito e ao espírito, pois a vida do espírito é perene e a do corpo físico é passageira¹⁴.

A moral cristã, vista no espiritismo como roteiro para a evolução segura de todos os homens¹⁴, é identificada como uma de suas principais bases ao amor ao próximo. Assim entendido, o ato de doação de órgãos e tecidos é mais que recomendado, pois caracteriza uma atitude de acordo com essa base moral, ao deixar que o amor se realize na sustentação da vida de quem ficou.

CANDOMBLÉ, UMBANDA E RELIGIÕES AFRO-BRASILEIRAS

O candomblé, a umbanda e as religiões afro-brasileiras são favoráveis à doação de órgãos e tecidos. Enxergam o ato como uma oferenda, uma forma de devolução ao meio daquilo que usufruíram. Não consideram que isso possa afetar o espírito do doador. Reverenciam o princípio da vida, de cuidar e agradecer. Aceitam o diagnóstico de morte encefálica¹⁵, mesmo crendo que nesse tipo de *causa mortis* a separação entre corpo e espírito não tenha se completado¹⁶.

Consideram que o corpo é um duplo etéreo – corpo e alma –, e a doação é vista pelos orixás como um ato de abnegação, por auxiliar os necessitados. Acreditam que os órgãos doados chegam ao plano espiritual iluminado, sem que haja sofrimento ao doador.

BUDISMO

A doação de órgãos, segundo o budismo, é um ato de generosidade que deve partir do interesse do indivíduo, sem que haja qualquer crítica à sua prática por parte do budismo¹⁷. É possível encontrar declarações de representantes de diferentes dissidências do budismo que ressaltam a benevolência da doação de órgãos e tecidos, como a do reverendo Gyomay Masao, presidente e fundador do Templo Budista de Chicago: “Nós admiramos aquelas pessoas que doam seus órgãos para o avanço da ciência médica e para salvar vidas”¹⁸.

JUDAÍSMO

A Torá aplica três proibições em relação ao corpo do falecido que envolvem diretamente o processo de doação de órgãos, uma vez que impedem a mutilação desnecessária do cadáver, o atraso do enterro do corpo e a obtenção de algum benefício desse corpo. Todavia, apesar de não haver divergências quanto à proposta dessas proibições, que é incentivar o respeito e a dignidade desses indivíduos que foram portadores de vidas e almas, a maioria dos rabinos concorda que é mais importante aplicar a “*pikuach nefesh*” (salvação da alma), uma vez que a doação proporcionaria mais dignidade e respeito do que acatando essas três proibições¹⁹.

A Assembleia dos Rabinos, em 1990, aprovou uma resolução “encorajando todos os judeus para inscreverem-se como doadores de órgãos e tecidos, assinando e portando em cartões ou documentos essa decisão”. Entretanto, alguns rabinos ortodoxos não consideram a morte encefálica como morte²⁰: “enquanto o coração estiver batendo, há vida. Não é possível tirar a vida de alguém para dar a outra pessoa” (rabino Nissim Katri do Movimento Mundial Bet Chabad – linha ortodoxa).

Por causa da atitude de judeus ortodoxos de não aceitarem a morte encefálica e de, no entanto, quando necessitam de um órgão para transplante, ingressarem em lista para receber um órgão de doadores nessa situação, o governo de Israel introduziu, em 2010, uma pontuação adicional no sistema de alocação para os candidatos que tiveram familiares como doadores ou que estavam inscritos como doadores há pelo menos três anos antes de ingressarem em lista de espera.

ISLAMISMO

A religião islâmica considera, em geral, a doação de órgãos como “um ato de humanidade recomendável e muito bem aceito”. Para essa religião, a doação de órgãos em vida é uma caridade que se perpetua após a morte do doador e, com isso, quem doar receberá caridades por toda a eternidade.

Ela ressalta que o doador deve possuir capacidade de discernimento na hora da tomada da decisão, que não deve ser motivado por questões financeiras (a venda de órgãos é considerada “*haram*” – ilícita no islã) e que o ato não deve comprometer o bem-estar do doador^{21,22}.

Com relação à doação pós-morte, há divergência entre as dissidências islâmicas. Juristas muçulmanos da Índia não consideram o desejo de doação de órgãos pós-morte, enquanto o Conselho Islâmico da Grã-Bretanha é favorável à doação, considerando seu propósito, que é o de salvar vidas. A “*Fiqh*” (lei islâmica deduzida por teólogos) é contrária à violação de corpos, salvo em casos específicos como a doação. Portanto, considera-se que a retirada de órgãos com o intuito de salvar uma vida não se constitui em violação. Os critérios para doação pós-morte, consentidos pelo Conselho Islâmico da Grã-Bretanha, são: o médico é o responsável pela constatação da morte, considerando válido o diagnóstico de morte encefálica; preferencialmente os muçulmanos devem portar cartões indicando serem doadores, mas familiares também podem tomar a decisão²².

O belíssimo filme “O coração de Jenin” aborda a situação de um menino palestino morto por soldados israelenses durante intifada na vila de Jenin, em que o pai doou seus órgãos beneficiando cinco crianças israelenses²³.

HINDUÍSMO

Tradicional religião da Índia, com aproximadamente 1 bilhão de seguidores, o hinduísmo acredita na reencarnação e, por isso, ações tomadas em vida serão determinantes para o destino da próxima vida²⁴ – o que é mais conhecido em sânscrito como *Karma*. Ainda, outro conceito fundamental da religião é o *Daan*, cujo significado remete ao altruísmo, de doar ao próximo sem pensar no benefício a si próprio. Na lista das dez virtudes ou *Niyamas*, o *Daan* aparece em terceiro lugar²⁵.

Tais crenças são a base para entender não apenas a religião hindu, mas também a maneira como se dá a doação de órgãos nessa cultura. O hinduísmo não apresenta leis contrárias a doações de órgãos e tecidos. Algumas das virtudes, inclusive, estimulam os transplantes, pois as ações benevolentes nessa vida são essenciais para a transmigração da alma.

Ademais, a própria mitologia hindu apresenta histórias em que partes de um corpo foram utilizadas em outro indivíduo para aliviar o sofrimento²⁶. Uma dessas representações mais marcantes é a de Ganesha. A figura desse deus muito venerado na religião representa o primeiro transplante de um corpo humano com uma cabeça de elefante, segundo a mitologia hindu.

Várias autoridades do hinduísmo também são favoráveis à doação de órgãos, como o presidente do Conselho Nacional de Templos Hindus do Reino Unido, Om Parkash Sharma, que disse: “Doação de órgãos está de acordo com as crenças hindus, pois pode ajudar a salvar a vida de outros”. Outra autoridade que também se posicionou sobre a doação de órgãos foi o presidente do Fórum Hindu da Grã-Bretanha, Arjan Vekaria JP: “Eu acredito em doação de órgãos. Se o meu corpo pode ajudar outra pessoa a viver com melhor qualidade de vida depois de minha alma tê-lo desocupado, então isso é um bom Seva (serviço, em sânscrito)”²⁷.

Nesse âmbito, campanhas em prol da doação de órgãos são muito bem-vindas. Um exemplo relativamente recente é uma campanha como a realizada pela HOPE (*Human Organ Procurement and Education*). Vários cartazes visando debater religião e transplantes foram criados, inclusive o de uma jovem hindu com uma seta apontada para o coração indicando a palavra “muslim” (muçulmano). Abaixo, aparece a nota “*Donated organs don’t see race, religion, age or sex*”, ou seja, “Doação de órgãos não vê raça, religião, idade ou sexo”. O objetivo da campanha, sem dúvida, é promover a conscientização e indicar que, embora existam diferenças entre as religiões, os órgãos podem salvar vidas independentemente disso (Figura 15.1).

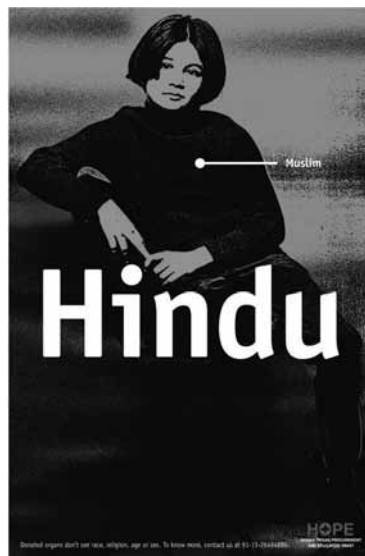


Figura 15.1. Campanha realizada pela HOPE – “Doação de órgãos não vê raça, religião, idade ou sexo”.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabendo que a religião interfere no modo de vida e na tomada de decisões de seus fiéis, é fundamental o conhecimento e, sobretudo, o esclarecimento acerca da visão das religiões

sobre a doação de órgãos e tecidos. Cabe destacar que, como elucidado ao longo do capítulo, as religiões, de forma geral, não se opõem à prática.

Contudo, o desconhecimento e a divergência de pensar podem comprometer a mensagem altruísta que o gesto possui (Figura 15.2).

Destaca-se, portanto, a importância de debates e elucidações nas variadas religiões entre seus fiéis e orientadores.

Assim, é fundamental que os profissionais de saúde possam respeitar, compreender e orientar os familiares de um possível doador de modo a realizarem o gesto de generosidade em consonância com suas crenças.

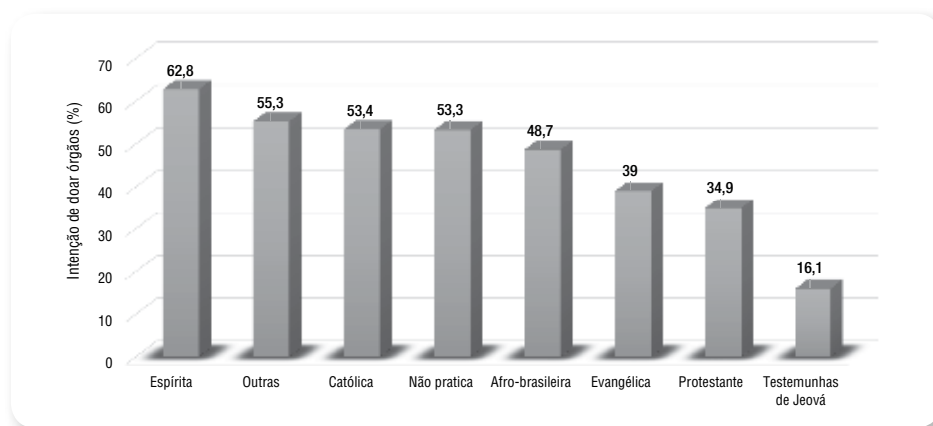


Figura 15.2. A intenção de doar órgãos em Pelotas de acordo com a religião praticada²⁷.

REFERÊNCIAS

1. IBGE. Censo demográfico. Brasília, 2010.
2. Bilgin N. The dilemma of cadaver organ donation. *Transplant Proc* 1999; **31** (8): 3265-3268.
3. Papa João Paulo II. *Encíclica Evangelium Vitae*. Libreria Editrice Vaticana: Vaticano, 1995.
4. Teixeira JLS. A atuação das mulheres nas primeiras comunidades cristãs. *Revista de Cultura Teológica* 2010; **18** (72): 55-63.
5. CNBB. Nota sobre doação de órgãos. <http://www.cnbb.org.br/imprensa/notas-edecclaracoes/1432-nota-sobre-a-doacao-de-orgaos>. (acessado novembro 2014).
6. Dewhurst J. Cosmos and Damian, patron saints of doctors. *Lancet* 1988; **2** (8626/8627): 1479-1480.
7. Papa Francisco defende doação de órgãos mas considera imoral o comércio. http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/mundo/2014/09/20/interna_mundo,448009/papafrancisco-defende-doacao-de-orgaos-mas-consideraimoral-o-comercio.shtml. (acessado fevereiro 2015).
8. Ferrazzo S, Vargas MAO, Mancia JR, Ramos FRS. Crença religiosa e doação de órgãos e tecidos: revisão integrativa da literatura. *Rev Enfermagem UFSM* 2011; **1** (3): 449-460.
9. Todas as religiões apoiam a doação de órgãos. <https://transplantevida.wordpress.com/tag/religiao/>. (acessado fevereiro 2015).

10. Doação de órgãos – A igreja evangélica já se posicionou? <http://www.pastorjoao.com.br/123/?p=576>. (acessado fevereiro 2015).
11. Pessoa JLE, Schirmer J, Roza BA. Avaliação das causas de recusa familiar a doação de órgãos e tecidos. *Acta Paul Enferm* 2013; **26** (4).
12. Gualandro DM, Vilarino FL, Soccol FM et al. A nova lei dos transplantes: a percepção de populares e de religiosos. *Arq Méd ABC* 1997; **20** (1/2): 15-21
13. Kardec A. *O livro dos espíritos*. 7ª ed. Federação Espírita Brasileira: Rio de Janeiro, 2004.
14. Kuhl E. Doação de órgãos e transplantes. Enfoques e premissas espíritas com vistas ao terceiro milênio. <http://www.autoresespiritasclassicos.com/apostilas/Doa%C3%A7%C3%A3o20de%20%C3%93rg%C3%A3os%20e%20Transplantes%20%28Eur%C3%ADpeADp%20Kuhl%29.pdf>. (acessado abril 2015).
15. A umbanda e a doação de órgãos. <http://www.congressonacionaldeumbanda.com.br/site/>. (acessado janeiro 2015).
16. Godin JR (org). *Bioética e espiritualidade*. EDIPUCRS: Porto Alegre, 2007, pp 213-215.
17. Buddhism and organ donation. <http://www.bbc.co.uk/religion/religions/buddhism/buddhistethics/organ donation.shtml>. (acessado dezembro 2014).
18. Grossman N, Herrera J, Luco L. Trasplante de órganos, una mirada desde el judaísmo en el siglo XXI. *Rev Med Chile* 2012; **140**: 1352-1354.
19. É permitido a um judeu doar órgãos para transplantes? <http://www.chabad.org.br/interativo/faq/transpante.html>. (acessado abril 2015).
20. Palestra proferida pelo Sheikh Mohamad Al Bukai no Ato Ecumênico e Palestra sobre “Doação de Órgãos” na visão islâmica. http://www.ligaislamica.org.br/biblioteca_palestra_sheikh_na_usp_doacao_de_organos.pdf. (acessado dezembro 2014).
21. Doação e transplante de órgãos: perspectiva islâmica. <http://islamicchat.net/transplante.html>. (acessado fevereiro 2015).
22. Filme: O Coração de Jenin (Das Herz von Jenin) – Diretores: Lior Geller, Marcus Vetter. Alemanha. 2008.
23. Oliver M, Woywodt A, Ahmed A, Saif I. Organ donation, transplantation and religion. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
24. NHS Blood and Transplant: Hindu Dharma and Organ Donation – A guide to organ donation and Hindu beliefs. http://www.organdonation.nhs.uk/how_to_become_a_donor/religious_perspectives/leaflets/hindu_dharma_and_organ_donation.asp. (acessado fevereiro 2015).
25. Faith Perspectives on Organ and Tissue Donation and Transplantation. The Canadian Council for Donation and Transplantation, 2006.
26. Randhawa G. An exploratory study examining the influence of religion on attitudes towards organ donation among the Asian population in Luton, UK. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13** (8):1949-1954.
27. Barcellos FC. *Intenção de doar órgãos em uma população adulta* (dissertação). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas: Pelotas, 2003.

AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA
PRÉ-TRANSPLANTE

Jorge Milton Neumann • Jamile Abud • Letícia Thaís Nogueira
• Yuri Thomé Machado Strey

A avaliação imunológica no pré-transplante tem por objetivo evitar fenômenos de rejeição hiperaguda e rejeição aguda e crônica.

A rejeição hiperaguda é evitada com a verificação de compatibilidade entre doador e receptor quanto ao sistema ABO, mediante a avaliação da compatibilidade entre as tipagens sanguíneas do receptor e do doador, e ao sistema HLA (*human leucocyte antigen*), por meio da realização de prova cruzada entre células do doador e o soro do receptor, com a intenção de detectar anticorpos antidoador (AAD) pré-formados.

O transplante de órgãos com menor número de *mismatch* na avaliação da compatibilidade entre o HLA do receptor e o do doador diminui o risco do desenvolvimento de rejeição aguda e crônica¹.

O objetivo final é a sobrevivência do órgão e do paciente pelo maior tempo possível, prolongando com isso o tempo e a qualidade de vida do receptor e evitando o desperdício de um recurso tão precioso e escasso quanto um órgão disponível para transplante¹.

Há três perguntas que devem ser respondidas e analisadas em uma avaliação pré-transplante:

- O receptor possui anticorpos contra os antígenos do possível doador?
- O receptor tem AAD no painel de reatividade de anticorpos (PRA)?
- Qual o resultado da prova cruzada?

Apesar da possível predição de risco no pré-transplante, atualmente possível utilizando ferramentas sensíveis disponíveis no diagnóstico imunológico, é importante lembrar que o acompanhamento imunológico pós-transplante é fundamental.

O objetivo deste capítulo é elucidar como essas questões podem ser respondidas e descrever as estratégias e os princípios empregados na avaliação imunológica pré-transplante de um paciente em lista de espera, bem como na monitoração do risco imunológico no pós-transplante.

O RECEPTOR POSSUI ANTICORPOS CONTRA OS ANTÍGENOS DO POSSÍVEL DOADOR?

Sistema ABO

Desde o início das atividades com transplante, ficou evidente que transgressão à barreira ABO pode desencadear falência imediata do enxerto². O estímulo para a produção e o manutenção desses anticorpos anti-ABO vem da grande semelhança que existe entre oligossacarídeos dos grupos sanguíneos e antígenos bacterianos comuns. Dessa forma, indivíduos que não expressam os antígenos A e B (grupo O) desenvolvem anticorpos anti-A e anti-B, por reconhecimento cruzado de antígenos bacterianos com que entramos em contato nos primeiros anos de vida. Quando um paciente recebe um órgão ABO incompatível, esses anticorpos se ligam aos antígenos de grupos sanguíneos presentes nas células endoteliais do enxerto, iniciando, assim, os fenômenos que levam à rejeição hiperaguda. Em pacientes não especialmente preparados, a sobrevivência do órgão aos 12 meses pós-transplante é de apenas 4%³.

A compatibilidade do sistema ABO entre doador e possíveis receptores é realizada pela central de transplantes. Dessa forma, têm preferência em receber um órgão doadores e receptores do mesmo grupo sanguíneo.

Entretanto, a eliminação dos antígenos na superfície das células, ou a eliminação dos anticorpos no soro do receptor, poderia propiciar o transplante de órgãos ABO incompatíveis sem a ocorrência de rejeição hiperaguda. Evidências clínicas favorecendo essa hipótese passaram a ser publicadas a partir de 1987, com a descrição de casos envolvendo doadores do grupo sanguíneo A2 e receptores O. A principal diferença entre os grupos A1 e A2 é a densidade com que os antígenos são expressos na superfície das células, sendo marcadamente menor no grupo A2. No entanto, além dessa menor densidade antigênica, um fator determinante no sucesso desses casos é o título dos anticorpos IgM dirigidos contra o antígeno. Estudos demonstraram que títulos menores que 1/64 são menos deletérios ao enxerto do que concentrações maiores, as quais costumam ocasionar a destruição do órgão transplantado⁴.

Essas observações levaram outros grupos a tentarem induzir artificialmente a redução do título de anticorpos antiggrupo sanguíneo em receptores. Plasmaferese⁵ e imunoabsorção⁶ têm sido as técnicas empregadas. Os resultados são razoáveis, de modo geral, embora a ocorrência de rejeições hiperagudas não seja rara⁷, mas de aplicação relevante para casos em que haja urgência em efetuar o transplante. É interessante a observação de que a redução dos títulos de anticorpos antiggrupo sanguíneo é apenas temporária, uma vez que as técnicas não eliminam totalmente os anticorpos, tampouco cessam sua produção. Assim, os níveis séricos pré-transplante paulatinamente retornam, mas de maneira menos nociva, o que faz com que as curvas de sobrevivência comparadas entre pacientes com transplante ABO compatível e ABO incompatível, a longo prazo, sejam virtualmente iguais⁸.

Sistema HLA

A descrição do sistema HLA teve início nos anos 1950, com os trabalhos pioneiros de Snell, Benacerraf e Dausset (o que lhes valeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1980). Dausset baseou suas observações no fato de que algumas reações transfusionais eram devidas a anticorpos não dirigidos a grupos sanguíneos, mas sim contra antígenos de membrana celular presentes em linfócitos. O nome HLA, estabelecido em 1968, é oriundo dessa observação e deriva das iniciais em inglês de *human leucocyte antigen*⁹. A descoberta do HLA resultou diretamente na teoria humoral da transplantação¹⁰.

Os antígenos presentes nos tecidos geneticamente diferentes são conhecidos como antígenos de histocompatibilidade e os genes que codificam esses antígenos, como genes de histocompatibilidade². Por sua extrema importância em diversos fenômenos imunológicos, a região que codifica essas proteínas recebeu a denominação de complexo principal de histocompatibilidade (MHC – *major histocompatibility complex*). Essa região está localizada, em humanos, no braço curto do cromossomo 6¹⁰.

As moléculas codificadas nos genes do MHC são constituídas estruturalmente por glicoproteínas e estão divididas em três grupos.

O primeiro grupo recebeu a denominação de classe I. É constituído por uma longa cadeia polipeptídica com 43 kD de peso molecular, sempre acompanhada, não covalentemente, por uma pequena proteína não polimórfica de 12 kD, denominada beta-2-microglobulina e codificada, em humanos, no cromossomo 15. As moléculas de classe I estão presentes na membrana de todas as células nucleadas do organismo. Sua distribuição tecidual está bem adaptada à função fisiológica dos antígenos de classe I, que é a de apresentar, aos linfócitos T citotóxicos (LTc), peptídeos oriundos do metabolismo proteico da célula, podendo ou não ser antigênicos⁹. A região HLA de classe I contém dez genes com nomenclatura oficializada (HLA A, B, C, D, E, F, J, H, K e L); os genes HLA A, B e C são os mais definidos e de importância conhecida para o transplante de órgãos e codificam os antígenos HLA de classes I A, B e C¹¹.

O segundo grupo, denominado de classe II, é composto por duas glicoproteínas distintas, com peso molecular entre 34 e 27 kD, chamadas de cadeias alfa e beta. Esse grupo apresenta três principais alelos, denominados DR, DQ e DP⁹. A região HLA de classe II contém 23 genes, dos quais nove são funcionais (HLA DRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1 e DPB1), todos relevantes aos transplantes de órgãos. Situados ainda nessa região estão os genes que codificam para proteínas transportadoras de peptídeos (TAP 1 e TAP 2). Os antígenos HLA de classe II, diferentemente dos de classe I, encontram-se na superfície de apenas algumas células com funções especializadas de apresentadoras de antígenos. Assim, linfócitos B, monócitos-macrófagos e células epiteliais tímicas têm antígenos de classe II em suas membranas. Esses antígenos podem estar expressos, ainda, em células T ativadas, em endotélio de vasos capilares e quando induzidos por interferon-gama (IFN- γ)¹¹. As células com capacidade de expressar HLA classe II são chamadas de células apresentadoras de antígenos.

O terceiro grupo, chamado de classe III, é constituído por uma série de proteínas solúveis presentes no soro. Fazem parte desse grupo algumas proteínas do sistema complemento (C2, C4a, C4b, BF e RB), proteínas não pertencentes ao sistema complemento, mas relacionadas ao sistema imune, como TNF (fator de necrose tumoral) e HSP70 (proteínas de choque térmico 70), além de algumas proteínas não diretamente relacionadas ao sistema imune, como a enzima 21-hidroxilase⁹.

Sensibilização anti-HLA

Variações na sequência de aminoácidos da molécula em regiões definidas são responsáveis pelo grande polimorfismo genético descrito para os antígenos HLA de classes I e II. Além do grande polimorfismo gerado pela combinação dos diferentes alelos de classes I e II, a distribuição populacional desses alelos é diferente, sendo alguns bastante frequentes e outros raros, dependendo da etnia analisada. Esses dados são de extrema importância para a seleção do par doador-receptor de órgãos¹¹. As proteínas de membrana do sistema HLA, encontradas em todos os órgãos e tecidos humanos, funcionam como aloantígenos graças ao seu extremo polimorfismo. Dessa forma, é comum encontramos nas filas de espera para transplante pacientes com anticorpos já formados contra antígenos do sistema HLA¹.

Três são as principais causas de formação de anticorpos anti-HLA. A primeira, e mais comum, é a gestação. Como metade dos antígenos fetais é oriunda do pai, a mãe torna-se imunizada contra antígenos paternos como consequência da interação materno-fetal².

Transfusões de sangue são a segunda causa mais comum de sensibilização contra antígenos HLA. Sua capacidade de imunização, no entanto, é relativamente pequena e normalmente são necessárias diversas transfusões para imunizar um paciente e transformá-lo em hipersensibilizado¹².

A terceira causa, cada vez mais comum em nossas listas de espera, é um transplante prévio. Essa é a forma mais eficaz de imunizar um indivíduo contra antígenos HLA pela carga de antígenos apresentada e pelo tempo de exposição a esses antígenos¹.

Ocasionalmente, encontramos anticorpos anti-HLA em pacientes sem causa imunizadora aparente. Não são claras as razões que levam à formação desses anticorpos, mas, aparentemente, a ativação policlonal que algumas infecções virais provocam pode ser a responsável por esses achados¹.

Patel e Terasaki, em 1969, foram responsáveis pelo primeiro relato de uma prova cruzada citotóxica positiva entre células de doadores e soro do receptor¹³. Posteriormente, foi demonstrado que eram os anticorpos anti-HLA-específicos os responsáveis por essas provas cruzadas positivas e estavam relacionados à perda do enxerto¹⁴.

O efeito deletério de anticorpos contra antígenos de HLA classe II na sobrevida do enxerto foi primeiro demonstrado no final dos anos 1970, logo após a descoberta de que células B expressam esses antígenos¹⁵.

A demonstração de que um dos produtos finais da ativação do complemento, o C4d, pode ser encontrado depositado em rins rejeitados, mesmo na ausência de depósitos de imunoglo-

bulina, fez aumentar a convicção da importância das respostas humorais nas perdas de enxerto¹⁶. Esses achados foram extensivamente confirmados por diversos grupos^{17,18}, e o depósito de C4d no enxerto é reconhecido hoje como o mais confiável marcador de rejeição humoral.

Atualmente, sabe-se que os anticorpos anti-HLA estão envolvidos em rejeição hiperguda, aguda e crônica dos rins. Esses anticorpos são preditores de falência subsequente do enxerto em transplantes de rins, coração e pulmão. Novas evidências apontam que esses anticorpos também estariam associados com falência crônica em transplante de fígado e de pâncreas¹⁰. Assim, tornou-se fundamental, ao longo dos anos, o aperfeiçoamento de técnicas capazes de identificar tais anticorpos na avaliação pré e pós-transplante.

Décadas atrás, a identificação de anticorpos fixadores do complemento de um doador específico, responsáveis por um resultado positivo por citotoxicidade direta na prova cruzada, era uma contraindicação para transplante. Porém, hoje se sabe que essas técnicas baseadas em citotoxicidade dependente do complemento (CDC) são técnicas de baixa sensibilidade¹⁹.

Ensaio como CDC acrescido de AGH (antiglobulina humana) e citometria de fluxo foram então desenvolvidos e muito utilizados. Apesar de sensíveis, esses métodos possuíam como deficiências sua relativa falta de especificidade e fraca correlação com os métodos de detecção de anticorpos anti-HLA. Logo se tornou necessário o desenvolvimento de métodos mais sensíveis e específicos para essa identificação. Como resultado, ensaios de fase sólida que identificavam anticorpos anti-HLA-específicos foram implementados, suplantando os ensaios baseados em células e se tornando o padrão-ouro para identificação de anticorpos anti-HLA¹⁴.

O RECEPTOR TEM AAD NO PAINEL DE REATIVIDADE DE ANTICORPOS?

Determinação do painel de reatividade de anticorpos

A primeira avaliação imunológica à qual um paciente encaminhado para transplante deve ser submetido é a da reatividade contra painel (PRA – *panel reactive antibodies*). Essa é a forma usual pela qual a sensibilização prévia contra antígenos HLA é medida, indicando a “transplantabilidade” do caso.

Até recentemente o processo de avaliação de reatividade contra painel era feito exatamente da mesma forma que uma prova cruzada. A diferença é que essa prova cruzada era repetida contra no mínimo 30 indivíduos diferentes, todos potenciais doadores (normalmente a própria equipe do laboratório e de transplante) e representativos do *background* genético da região. Assim, se o alelo HLA A2 era encontrado em cerca de 40% dos indivíduos da região, o painel de potenciais doadores devia conter também cerca de 40% de indivíduos positivos para o alelo A2. Esse cuidado era observado para todos os alelos, sob risco de ter uma avaliação distorcida do real grau de sensibilização do receptor.

Além do cuidado da representatividade, o painel deveria refletir, no mínimo o mesmo grau de sensibilidade exigido na prova cruzada pré-transplante. Desse modo, se a prova cruzada utilizada para a decisão final de transplantar ou não um indivíduo fosse contra linfócitos

totais de sangue periférico (*peripheral blood lymphocytes* – PBL), o painel deveria também ser contra PBL. No entanto, se a prova cruzada final fosse contra linfócitos T com a adição de AGH, essa também deveria ser a avaliação da reatividade contra o painel. A razão para esse cuidado é óbvia. Não procedendo dessa forma, corria-se o risco de subavaliar o grau de reatividade do paciente e, como consequência, ser surpreendido por prova cruzada pré-transplante positiva ou evolução imunológica tumultuada em receptor “não sensibilizado”.

Originalmente desenhada para representar o grau de positividade que determinado soro apresentava em provas cruzadas reais, o PRA evoluiu para testes não mais com células vivas, evitando com isso o grau de complexidade que a célula exige em sua manipulação e diminuindo os fatores de confusão inerentes a um ensaio biológico²⁰.

A primeira evolução foi aderir moléculas HLA em placas de Elisa. Isso evitava o uso de células viáveis e permitia a criação de *kits* comerciais para a avaliação do painel. Essas facilidades eram acompanhadas, por outro lado, de baixa sensibilidade, o que foi demonstrado por um número de provas cruzadas reais positivas em indivíduos aparentemente sem anticorpos anti-HLA circulantes²⁰.

Recentemente, o espectro do diagnóstico foi alterado pelo estabelecimento de testes de fase sólida com alta sensibilidade, incluindo o teste SAB (*single antigen beads*) (Figura 16.1) para detecção de anticorpos, utilizado na técnica denominada Luminex^{®20}.

O teste SAB utiliza microesferas (“*beads*”) de poliestireno revestidas com dois marcadores fluorescentes (classificadores de sinais), resultando, teoricamente, em mais de 100 distintas populações de *beads*. Cada população de microesferas é revestida com moléculas de um único clone alélico de antígenos HLA de classe I ou classe II, permitindo, assim, uma análise precisa de anticorpos específicos. A antiglobulina no teste com microesferas é marcada com um terceiro marcador fluorescente (tradutor de sinal). A análise do teste é feita por

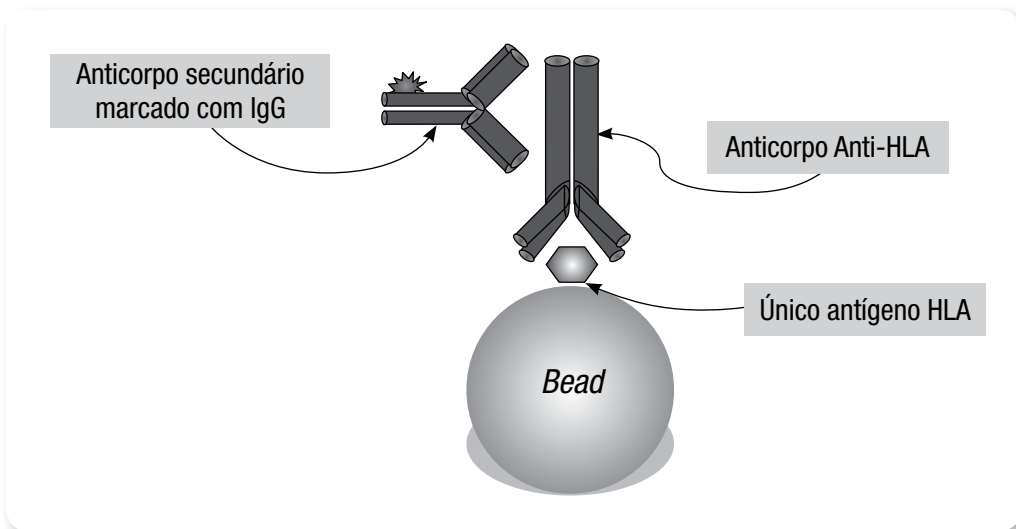


Figura 16.1. Princípio do *single antigen beads*.

um equipamento da plataforma Luminex®, e o nível de anticorpos anti-HLA específicos ligados às microsferas é expresso pela intensidade de fluorescência do sinal reportado²¹.

Não obstante, a determinação de PRA também pode servir como indicador prognóstico da sobrevida do enxerto. O painel gerado pelo teste dá um panorama da capacidade de desenvolver rejeição humoral que o receptor tem; assim, pacientes que apresentam tal característica podem ser previamente tratados para inibir a formação de anticorpos²². Essa propriedade tem significância clínica aumentada em retransplante²³.

Anticorpos contra antígenos HLA de classe I

Se um paciente apresenta altos títulos de anticorpos da classe IgG, dirigidos contra antígenos HLA classe I, e recebe um transplante renal com esses antígenos, o risco de que ele venha a apresentar rejeição do tipo hiperaguda é de cerca de 80%. Por essa razão, é mandatório que se realizem provas cruzadas pré-transplante entre o soro do receptor e células do doador².

Anticorpos contra antígenos HLA de classe II

Anticorpos anticlasse II são tão ou mais deletérios que anticorpos anticlasse I²⁴. Em parte dos casos, a reatividade contra antígenos de classe II pode ser manejada com terapia imunossupressora, sem intercorrências significativas²³.

Süsal *et al.* identificaram que a presença de anticorpos contra antígenos de classe I e II em coexistência aumenta o limiar de resposta alorreativa, podendo fazer com que os protocolos de imunossupressão venham a falhar nesses casos²³.

Anticorpos antilinfócitos

Os anticorpos antilinfócitos são geralmente da classe IgM e são encontrados principalmente nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. O teste crítico consiste em determinar se o soro é citotóxico também para os próprios linfócitos do paciente, além dos linfócitos do doador. É importante distinguir esses autoanticorpos dos aloanticorpos, pois estes não estão associados com rejeição hiperaguda e não são, portanto, contraindicação ao transplante².

Anticorpos anti-MICA

Foi observado que em alguns casos a perda do enxerto, seja por rejeição aguda ou crônica, não está relacionada com a resposta humoral contra antígenos HLA, mas com outros grupos de antígenos.

Os antígenos relacionados ao gene A do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MICA) estão estreitamente ligados ao *locus* HLA-B e apresentam polimorfismo; por esse motivo, passaram a despertar interesse no processo de rejeição mediada por anticorpos aguda e crônica em transplantes. Estudos demonstraram que anticorpos direcionados a MICA estavam presentes em transplantes renais com rejeição irreversível e em processos de rejeição aguda em transplantes cardíacos.

Anticorpos contra MICA são de grande importância atualmente para prever o sucesso dos transplantes, pois contribuem para perda do enxerto por meio da rejeição mediada por anticorpo. Contudo, MICA não é expresso nos linfócitos do sangue periférico e anticorpos específicos para ele podem não ser detectados com os métodos clássicos de testes pré-transplantes de citotoxicidade dependente de complemento.

Crossmatch virtual

O *crossmatch* virtual consiste na identificação de AAD sem a realização do *crossmatch* físico. Para tal, é necessário que se conheçam os antígenos HLA do doador e a presença de AAD no soro do receptor. Um transplante renal pode ser realizado na ausência da prova prospectiva, utilizando a tipagem HLA e o teste SAB para realização do *crossmatch* virtual. A implementação do *crossmatch* virtual no passado foi problemática por causa da baixa sensibilidade das técnicas empregadas e das imprecisões na tipagem HLA. O avanço da tecnologia na identificação de anticorpos anti-HLA usando SAB e a maior segurança que as técnicas de biologia molecular trouxeram às tipagens permitem, hoje, uma acurada predição de resultado. Essa decisão, entretanto, necessita ser tomada de acordo com o programa clínico e órgãos regulatórios locais²¹⁻²⁵.

O Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre realiza rotineiramente o *crossmatch* virtual dos candidatos à transplante antes da realização do *crossmatch* físico; assim, pode-se avaliar de forma conjunta os resultados do *crossmatch* virtual e físico, contribuindo na decisão da implantação em caso de positividade do *crossmatch* físico.

O *crossmatch* virtual é de grande relevância na prática clínica considerando o seu curto tempo de realização, contribuindo, assim, para a redução do tempo de isquemia do órgão em transplantes com doadores falecidos.

QUAL O RESULTADO DA PROVA CRUZADA?

Datas dos soros testados

Até 1982 vigorava o pensamento, bastante lógico do ponto de vista do imunologista, de que todos os soros disponíveis de um receptor deveriam ser testados contra seu potencial doador, independentemente de sua data de coleta. A razão para esse pensamento residia no conceito da memória imunológica. Esse conceito defende que, se um indivíduo já teve contato com determinado antígeno e foi capaz de montar uma resposta imune contra ele, um contato subsequente resultará na chamada resposta secundária, que é rápida, específica e muito eficaz na eliminação do antígeno. Assim, todos os soros disponíveis eram testados e o transplante era contraindicado se qualquer uma das amostras fosse positiva, independentemente de sua idade.

Em 1982, foi publicada uma pequena série de pacientes transplantados, com o que passou a ser chamado de soro histórico positivo²⁶. Nesse estudo foi demonstrado que a data

do soro positivo é relevante, pois, após certo período, deixa de influenciar a sobrevida do enxerto. Inúmeros artigos têm sido escritos a esse respeito desde essa época, não existindo consenso sobre qual período mínimo de soros negativos deve haver antes do transplante. Os dados de literatura sugerem períodos entre 6 e 18 meses para que os enxertos sejam realizados com segurança.

A hipótese mais provável para que se entenda a ausência de resposta imune do tipo secundário contra os antígenos HLA reside no fato de que, apesar de haver grande número de alelos dentro do sistema, eles são muito parecidos entre si (as diferenças às vezes se resumem a alguns poucos aminoácidos) e dão origem a um número muito limitado de células de memória, que, por sua vez, resistem por pouco tempo na circulação. Como comparação, uma infecção viral pode induzir o surgimento de dezenas de clones distintos, reativos a dezenas de diferentes epítomos virais, resultando em dezenas de diferentes células de memória. É mais provável, portanto, que pelo menos algumas delas sejam de longa duração e originem uma resposta do tipo secundário até anos mais tarde. Outra importante questão relativa à data do soro diz respeito ao prazo máximo transcorrido entre a data da coleta do soro e a data do transplante para que esse soro seja considerado como soro atual. Idealmente, o último soro utilizado na decisão de transplantar um determinado paciente deveria ser coletado no próprio dia do transplante. Por diversas e compreensíveis razões, na maioria das vezes isso não ocorre, e o último soro disponível tem desde alguns dias até alguns meses. É consenso geral que soros coletados dentro da semana precedente ao transplante são seguros. Prazos maiores do que esse, no entanto, são passíveis de discussão, voltando a ser consenso que prazos superiores a três meses são costumeiramente inseguros. No Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre, os soros são considerados atuais no período de 60 dias precedentes ao transplante, desde que o paciente não tenha recebido nenhuma transfusão de sangue. Nesse caso, uma nova coleta deverá ser realizada três semanas após a transfusão.

O que torna o soro histórico inseguro são fenômenos de imunização e ativação policlonal que o paciente pode sofrer e que na maioria das vezes passam despercebidos. Gaston *et al.*, em 1991, descreveram casos transplantados com prova cruzada negativa baseada em soros com duas semanas de idade e que sofreram severos episódios de rejeição humoral nos primeiros três dias pós-transplante. A repetição da prova cruzada com soro coletado no dia do implante mostrou que ela estava positiva, evidenciando alteração do resultado em menos de duas semanas. Infecções virais e bacterianas subclínicas costumam ser encontradas nessas ocasiões²⁷, mas também interações anti-idiotípicas podem ser as responsáveis²⁸.

Provas cruzadas

Hoje, com 40 anos de experiência acumulada em provas cruzadas, é evidente que não existe a prova cruzada ideal, isto é, aquela capaz de informar antecipadamente, com absoluta segurança, qual será o destino do órgão após sua implantação no receptor. A prova cruzada definitiva permanece sendo o próprio transplante. Como essa não é uma abordagem justificável, foi necessária a criação de alternativas que simulassem a situação do transplante¹.

A experiência acumulada ao longo desses anos trouxe, no entanto, quantidade enorme de informações que permitem realizar transplantes com bastante segurança. Ao longo desse período, diversos aperfeiçoamentos foram introduzidos nas provas, sempre com o intuito de deixá-las mais sensíveis e específicas. De qualquer modo, todas as estratégias envolvidas na decisão de levar ou não um determinado par doador-receptor à transplante baseiam-se em estatísticas¹.

Prova cruzada contra linfócitos totais de sangue periférico

Como na maioria das situações, o alvo da resposta imune são os antígenos HLA, e como esses antígenos são abundantes em células mononucleares de sangue periférico, estas passaram a ser as células de escolha para a realização das provas cruzadas. Entre outras vantagens, são resistentes à manipulação *in vitro*, são abundantes e de muito fácil obtenção¹.

A prova cruzada contra linfócitos de sangue periférico (PBL) foi a primeira prova descrita e empregada na clínica. Consiste na incubação de células mononucleares, coletadas de sangue periférico do doador, com soro do receptor. Após essa primeira incubação, é acrescentado soro de coelho (como fonte de complemento). Caso tenha havido reação antígeno-anticorpo na superfície da célula, o complemento será ativado, provocando a ruptura da membrana celular, com conseqüente morte da célula. O resultado da reação é evidenciado pela adição de um corante vital, usualmente eosina, que penetra nas células mortas, mas é incapaz de penetrar nas células com membrana íntegra. A leitura ao microscópio permite quantificar a proporção de células mortas que, obviamente, estará entre zero e 100%. Qualquer quantidade de células mortas acima de 15% ou 20% é considerada como prova cruzada positiva. Por cerca de dez anos essa foi a prova cruzada padrão, sendo ainda hoje muito empregada¹.

Sua principal vantagem reside em sua simplicidade e rapidez. Normalmente, pode ser concluída em cerca de 3 a 4 horas e, quando completamente negativa, permite realizar o transplante de qualquer órgão vascularizado com razoável segurança. Suas principais desvantagens são a falta de sensibilidade e de especificidade, isto é, depende da presença de um bom título de anticorpos anti-HLA do doador no soro do receptor e não fornece informações sobre a classe da imunoglobulina presente (IgG ou IgM) nem sobre o alvo reconhecido (costuma ser HLA classe I, mas pode ser classe II quando o grau de lise é de 30% ou menos). Resultados falsos-negativos podem ocorrer caso a preparação celular estudada esteja contaminada por excesso de plaquetas ou polimorfonucleares. Essas duas células apresentam grande quantidade de moléculas HLA em sua superfície, que absorveriam os anticorpos presentes no soro, tornando a reação contra os linfócitos mais fraca²⁹. Além disso, como é dependente de anticorpos que sejam fixadores de complemento, ela negativa caso o anticorpo envolvido seja IgA ou as subclasses 2 e 4 da IgG, incapazes de ativar o complemento¹.

Essa prova pode ser realizada, com interpretação equivalente, com linfócitos totais originários de baço ou linfonodo de doadores cadavéricos. Nesses casos, o sangue periférico não é a melhor alternativa, pois é frequente a baixa viabilidade dessas células nas condições de desequilíbrio hormonal e hemodinâmico em que se encontram esses pacientes, além da

ação das drogas em uso para manter o doador equilibrado. Dessa forma, é mais aconselhável o uso de linfonodos em primeiro lugar e de um fragmento do baço em segundo lugar, pois os linfócitos aí residentes resistem melhor às condições a que o cadáver está submetido¹.

Prova cruzada contra linfócitos T

Introduzida na segunda metade dos anos de 1970, essa abordagem está baseada no fato de que, ao se trabalhar com populações celulares mais homogêneas, os resultados são mais facilmente interpretáveis¹.

A partir de sangue periférico do doador vivo ou de linfonodos no caso de doador cadáver, emprega-se a propriedade dos linfócitos B de se aderirem à lã de *nylon*. Ao se incubarem os linfócitos T e B não separados em um tubo com *nylon*, os linfócitos B ficam aderidos à lã, permitindo que apenas as células T sejam recuperadas numa primeira fase. Outra alternativa é o isolamento dessas células com o auxílio de microesferas magnetizadas e que portam em sua superfície anticorpos monoclonais específicos para determinado marcador de membrana. A incubação do sangue com esferas de determinada especificidade faz com que essas células possam ser atraídas por um magneto e isoladas de forma bastante rápida. No caso de isolamento de linfócitos T, empregam-se esferas que trazem aderidos anticorpos anti-CD3 ou anti-CD7, marcadores específicos de linfócitos T normais¹.

O emprego de células T purificadas permite excluir a participação de anticorpos dirigidos contra antígenos HLA de classe II, ausentes nos linfócitos T em repouso. Essa circunstância é extremamente importante nos casos em que o nível de lise observado está por volta de 10% a 30%. Com uma população mista de células T e B, não é possível afirmar se esse grau de reatividade é devido a um baixo título de anticorpos anti-HLA classe I (presente nas células T) ou se é devido exclusivamente à lise das células B, portadoras de moléculas de classes I e II presentes em proporções próximas de 20% em populações não separadas. A importância dessa informação reside no fato de que pode decidir se o paciente estudado será liberado para o transplante ou não¹.

Prova cruzada contra linfócitos B

O artifício da adesão ao *nylon* das células B, para a separação dos linfócitos T, possibilita também que os linfócitos B sejam obtidos isolados após seu descolamento do *nylon*. Como alternativa, também é possível a separação desses linfócitos com o auxílio das esferas magnetizadas. Nesse caso se empregam esferas que portam anticorpos anti-CD19 ou anti-CD20, marcadores específicos de linfócitos B¹.

Como já mencionado, a importância da prova cruzada contra linfócitos B isolados reside na possibilidade de confirmar a presença de anticorpos exclusivos contra antígenos de classe II. Nesse caso, a regra é a observação de reatividade de fundo (*background* ao redor de 20%) quando a prova é realizada com células não purificadas, que passa a ser predominante, com alta porcentagem de lise, com linfócitos B purificados. Ao mesmo tempo, essa reatividade de fundo desaparece nas células T isoladas¹.

Esse recurso deve ser encarado com cautela, no entanto, pois as células B apresentam maior concentração de antígenos HLA de classes I e II³⁰.

Isso faz com que anticorpos anti-HLA classe I em baixas concentrações, incapazes de lisar células T, sejam capazes de positivar uma reação com células B purificadas. Esse resultado (células B lisadas, células T não), analisado de forma direta, pode levar à falsa conclusão de que o soro estudado está livre de anticorpos anticlasse I³¹. O uso de AGH, que será discutido adiante, pode resolver essa questão¹.

Prova cruzada contra linfócitos T com antiglobulina humana

Talvez o mais útil aperfeiçoamento que a prova cruzada por citotoxicidade sofreu ao longo dos anos tenha sido a introdução da AGH. A inclusão desse artifício permite a detecção de níveis muito baixos de anticorpos dirigidos contra o doador³².

De forma simplificada, trata-se de adicionar à reação um anticorpo de origem animal, específico contra imunoglobulina humana. Dessa forma, pode-se amplificar a densidade de anticorpos fixados à superfície de uma célula-alvo, tornando possível a ativação do complemento com a consequente lise da célula. O complemento, para ser ativado, necessita de um número mínimo de moléculas de imunoglobulina fixadas aos antígenos de membrana. Caso o título do soro que estejamos testando seja muito baixo, será incapaz de ativar sozinho o complemento, apesar de reconhecer antígenos na membrana da célula-alvo.

A AGH acrescentada à reação vai se fixar às poucas moléculas de imunoglobulina humana, por sua vez fixadas aos antígenos de membrana. Desse modo, mesmo um número reduzido de moléculas de imunoglobulina pode ser revelado, pois a densidade de anticorpos passa a ser artificialmente aumentada, tornando possível a ativação do complemento e a lise da célula. Além disso, o uso da AGH pode revelar a presença de anticorpos naturalmente não fixadores de complemento, como a IgA e as subclasses 2 e 4 da IgG.

Como inconveniente, essa técnica exige células T purificadas, pois os linfócitos B apresentam normalmente imunoglobulinas em sua superfície, provocando reações falsos-positivas. Além disso, são necessárias algumas etapas de lavagem da reação, fazendo com que seu tempo de execução seja mais longo do que o das provas mais simples. Esse gasto adicional de tempo pode inviabilizar sua utilização em transplantes, em que a isquemia fria do órgão doado é fator muito limitante, como fígado, coração, pulmão e pâncreas. Nos transplantes de rim, em que um par de horas adicionais na isquemia fria não é relevante, o benefício do uso dessa técnica em muito supera os problemas provocados pela espera adicional.

Prova cruzada contra linfócitos T na presença de DTT

Outro importante avanço nas técnicas de provas cruzadas foi a introdução do ditiotreitól (DTT). Esse agente químico, na concentração de 5 mM, reduz a imunoglobulina IgM, tornando-a incapaz de ativar o complemento, sem interferir na função das IgG. Essa propriedade permite distinguir entre as duas imunoglobulinas no caso de uma prova cruzada

positiva³³. Assim, caso a prova continue positiva após a adição de DTT, pode-se atribuir a reação à presença de IgG no soro testado dirigida contra alvos do doador. Caso a prova se torne negativa com a adição do DTT, pode-se dizer que o anticorpo ativo era IgM. A importância dessa diferenciação é muito relevante e será comentada a seguir.

A maioria dos anticorpos anti-HLA é da classe das IgG, enquanto os anticorpos não anti-HLA e autoanticorpos costumam ser da classe IgM. A adição de DTT permite diferenciar ambas as classes, auxiliando, assim, na decisão de transplantar ou não o paciente em estudo. É consenso que anticorpos da classe IgM não são deletérios ao enxerto³⁴. No entanto, se for evidenciada a presença de anticorpos IgM na última amostra de soro dirigidos contra antígenos HLA presentes no doador, é possível que provoquem rejeição hiperaguda²⁹.

Prova cruzada por citometria de fluxo

Em 1983 foi relatado pela primeira vez o uso de um citômetro de fluxo para a realização de provas cruzadas³⁵. Esse equipamento, bastante sofisticado, permite analisar grande quantidade de células de maneira individual. Os protocolos usuais consistem na incubação do soro do receptor com linfócitos do doador, seguida da adição de um anticorpo anti-imunoglobulina humana marcado com um fluorocromo. Pode-se, ainda, simultaneamente, acrescentar um anticorpo monoclonal específico para linfócitos T ou B, marcado com um fluorocromo distinto³⁶.

O que o equipamento faz é submeter cada célula a um feixe de raios *laser*, provocando a excitação dos fluorocromos caso eles estejam fixados à superfície da célula. Assim, caso o soro testado apresente anticorpos do tipo IgG dirigidos contra os linfócitos T do doador, essas células ficarão marcadas pelo reagente anti-IgG humano conjugado a um fluorocromo (FITC – fluoresceína-isotiocianato, por exemplo). Ao mesmo tempo, essas células estarão também marcadas pelo monoclonal específico para linfócitos T conjugado com outro fluorocromo (PE – ficoeritrina, por exemplo). Desse modo, quando essas células passarem pelo raio *laser*, cada fluorocromo emitirá um tipo de luz que será captado pelo equipamento. Pode-se, dessa forma, saber se a reatividade é devida às IgG ou às IgM e se a célula reconhecida é T ou B, mesmo sem separação prévia das células empregadas (Figura 16.2). Além dos anticorpos fixadores de complemento, detectados pela citotoxicidade clássica, o citômetro apresenta o potencial de detectar outros tipos de anticorpos não fixadores, como as IgA. Esses anticorpos também podem estar implicados na rejeição de enxertos³⁷. Seu caráter semiquantitativo permite que a técnica seja empregada também na definição do esquema imunossupressor, e não só na decisão de transplantar/não transplantar³⁸.

Além do alto custo do equipamento, a prova cruzada por citometria de fluxo apresenta outra dificuldade importante. Sua introdução deveu-se à necessidade de aumentar a sensibilidade na busca de anticorpos no soro do receptor (Figura 16.3). Com efeito, a citometria pode ser cerca de 50 vezes mais sensível que a citotoxicidade³⁹ e em torno de

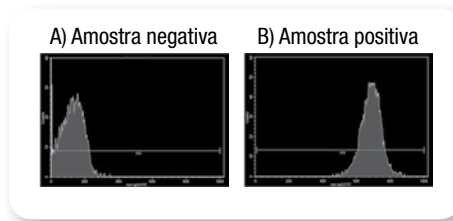
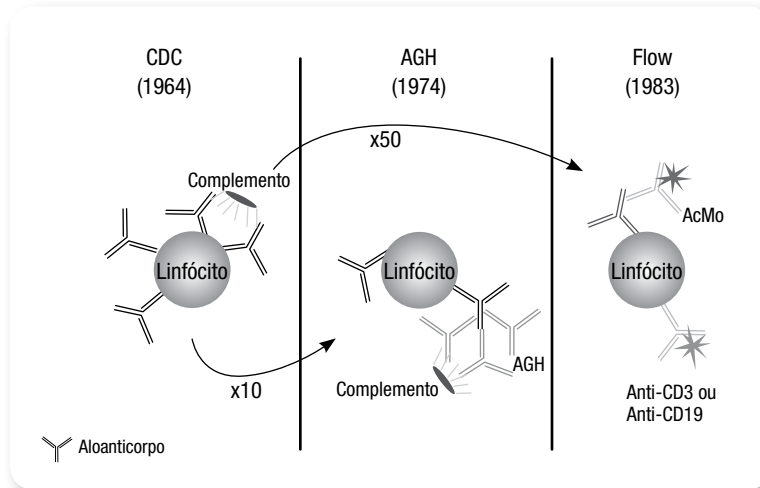


Figura 16.2. Histogramas da região de linfócitos T marcados com CD3 PerCp.



CDC: citotoxicidade dependente de complemento; AGH: antiglobulina humana; flow: citometria de fluxo; AcMo: anticorpo monoclonal.

A figura mostra o aumento da sensibilidade do *crossmatch* com base na evolução dos métodos, que foi de 50 vezes desde o CDC até a citometria de fluxo.

Figura 16.3. Evolução do *crossmatch*.

15 vezes mais sensível que a citotoxicidade com o uso da AGH⁴⁰, que tem se mostrado útil na identificação de pacientes com AAD fracos que apresentam maior risco de rejeição mediada por anticorpos e rejeição do enxerto.

Em um estudo retrospectivo realizado no laboratório de imunologia de transplantes da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, foram comparados 1.081 resultados de provas cruzadas CDC/AGH com os resultados de provas cruzadas por citometria de fluxo realizadas no período de 2010 a 2013. Nossos resultados mostraram uma ótima correlação entre os métodos⁴¹.

A rotina do laboratório de imunologia de transplantes da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre realizava rotineiramente as provas cruzadas CDC/AGH e por citometria de fluxo até setembro de 2013. A partir dessa data, em virtude dos excelentes resultados do estudo comparativo entre os métodos citados, alteramos a rotina para a realização somente da prova cruzada por citometria de fluxo utilizando o protocolo Halifax.

no contexto das condições imunológicas e clínicas do paciente. Encarados dessa forma, alguns resultados positivos são contraindicação formal ao transplante de qualquer órgão, enquanto outros resultados positivos podem não ser.

Os pacientes hipersensibilizados, isto é, os que apresentam reatividade contra painel maior do que 80%, representam um grupo especialmente difícil de transplantar. A razão mais óbvia é que a maior parte dos potenciais doadores apresentará prova cruzada pré-transplante positiva contra o soro desse receptor. A proporção de pacientes hipersensibilizados nas listas de espera para transplante renal é costumeiramente maior que nas listas de espera para outros órgãos. Isso ocorre em virtude das transfusões de sangue e dos retransplantes, muito mais comuns nessa população que nas demais.

Acompanhamento pós-transplante

O sucesso de um transplante de órgão depende em grande parte de um correto acompanhamento pós-operatório. Nesse momento a equipe médica deve ficar atenta aos sinais e sintomas de um processo de rejeição. Assim, por meio de exames laboratoriais e de imagem, do exame físico e da análise de eventuais queixas do paciente, o médico pode montar um panorama completo sobre a situação do paciente e seu órgão transplantado.

O período de internação hospitalar do paciente pós-transplantado é variável e depende de seu estado geral, do sucesso do procedimento, de comorbidades associadas, da resposta imunológica do organismo e da opinião do médico responsável sobre cada paciente. No caso de transplante renal, esse período é de cerca de uma semana e pode ser necessário que o paciente passe de 24 a 48 horas na unidade de terapia intensiva (UTI) após a cirurgia. No entanto, sempre se deve ter em mente que o acompanhamento é um processo que durará a vida inteira, ou pelo menos enquanto o paciente portar o órgão transplantado.

Após a alta hospitalar, é comum que se peçam exames laboratoriais semanalmente por no mínimo um mês. Depois, essa requisição passa de 15 em 15 dias e, logo, mensalmente. Além disso, o paciente deve ser orientado a relatar ou procurar atendimento médico em qualquer situação em que sua frequência cardíaca e respiratória, temperatura e peso se alterem.

O padrão de atendimento para monitoramento de um paciente após o transplante consiste de uma avaliação fisiológica repetida da função do enxerto [por exemplo: creatinina sérica, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), ecocardiografia, peptídeo C, enzimas hepáticas, níveis de bilirrubina]. Além disso, deve-se realizar uma biópsia do enxerto quando se notar disfunção que não pode ser explicada por outras causas. Isso é verdadeiro para todos os pacientes transplantados, independentemente de seu risco primário para rejeição baseado em sua avaliação pré-transplante²¹.

Todos esses cuidados no acompanhamento pós-transplante existem para evitar uma eventual rejeição do órgão. O sistema imunológico do organismo desenvolve defesas contra qualquer tipo de material estranho presente em nosso corpo. Isso faz com que tecidos orgânicos, como órgãos transplantados, desencadeiem rápidas respostas inflamatórias; se não

fosse feito nada a respeito, o sucesso de um transplante tenderia a zero. Então, os imunossuppressores ajudam o organismo a tolerar seu novo estado, mantendo a sobrevivência do paciente.

Os processos de rejeição de órgãos são divididos de acordo com sua temporalidade. Quando a rejeição ocorre nas primeiras 24 horas após o contato do órgão com o paciente, ela é definida como rejeição hiperaguda. Ela ocorre quando o paciente possuía anticorpos pré-formados contra os antígenos ABO ou do sistema HLA do doador. Para evitar essas ocorrências, é que se fazem os exames pré-transplante de histocompatibilidade de tecidos. Entretanto, se ela ocorrer, é muito difícil que se evitem os danos hemorrágicos e isquêmicos, e acaba-se por ter a perda do enxerto.

Para os processos de rejeição mediados por células T, que ocorrem de dias até seis meses após o transplante, dá-se o nome de rejeição aguda. Esse é o tipo mais comum de rejeição, e as drogas clássicas de imunossupressão servem justamente para evitá-la.

Já a rejeição crônica é o processo de perda funcional gradual do órgão transplantado. No caso do rim, sua constatação pode ser feita pela presença de proteínas na urina e pelo aumento de creatinina no sangue. Hoje, muitos estudos são focados nesse tipo de rejeição, para entender como ela se desenvolve, visando à criação de medicamentos para evitar sua evolução, além de tentar elucidar o papel do anticorpo antidoador quando presente no pré-transplante.

Atualmente, já é bem estabelecido o fato de que anticorpos anti-HLA estão associados com rejeição e falência de órgãos transplantados. Pacientes transplantados renais, na presença de anticorpos doador-específicos pré-transplante, apresentam maior incidência de rejeição no pós-transplante. Muitos grupos demonstraram que nesses pacientes a persistência ou aumento de anticorpos doador-específicos no soro estão relacionados com pior desfecho do enxerto, independentemente de a função precoce do enxerto ser estável ou não. O desenvolvimento de anticorpos doador-específicos *de novo* após o transplante renal também tem sido associado com risco aumentado de perda do enxerto em muitos grandes estudos²¹.

Entre os receptores de transplante de pulmão, a presença de anticorpos anti-HLA tem sido associada com rejeição aguda recorrente persistente. Em receptores de fígado, apesar de os anticorpos anti-HLA terem aparecido recentemente como fatores contribuintes para episódios de rejeição aguda e crônica, se a diminuição de anticorpos tem efeito benéfico, ainda não foi relatado. Isso também é verdade para receptores de transplantes de outros órgãos²¹.

Por isso, pacientes que apresentam anticorpos doador-específicos devem ter estreito acompanhamento e intervenção adequada com imunossupressão após o transplante para melhores resultados do enxerto. Assim, a realização do PRA é recomendação para todos os pacientes, e a frequência do monitoramento desses anticorpos varia de acordo com o risco do paciente para rejeição. Se anticorpos antidoador forem detectados, uma biópsia do enxerto deve ser realizada, e o tratamento subsequente deve se basear nos resultados da biópsia²¹.

Ainda, é muito importante que a equipe médica sempre esteja atenta para o aparecimento de eventuais infecções virais, bacterianas ou fúngicas. Afinal, a imunossupressão causada pelos medicamentos pode deixar uma porta aberta para esses micro-organismos, o que pode complicar todo o processo de recuperação e adaptação do indivíduo. Com o conhecimento

empírico de hoje, sabe-se que infecções pós-operatórias e o aparecimento de citomegalovírus merecem atenção especial no tratamento do imunossuprimido.

Portanto, é imprescindível que os cuidados pós-transplante se estendam para os hábitos do paciente. Isso inclui fazer uso correto e rotineiro da medicação prescrita, esclarecer qualquer dúvida com seu médico, comparecer sempre às consultas marcadas, realizar os exames de acompanhamento, evitar situações de risco como contato com enfermos de doenças contagiosas, adotar hábitos de higiene que preservem a saúde e ter em mente as alterações corporais que indicam rejeição ou infecção.

REFERÊNCIAS

1. Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J *et al.* Transplante de órgãos e tecidos. 2ª ed. Segmento Farma: São Paulo, 2006, pp 225-237.
2. Goldhardt R, Neumann J. Imunologia dos transplantes. In Scroferneker ML. Notas de imunologia. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 1996, pp 408-422.
3. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc* 1987; **19** (6): 4549-4552.
4. Hanto DW, Brunt EM, Goss JA, Cole BR. Accelerated acute rejection of an A2 renal allograft in an O recipient: association with an increase in anti-A2 antibodies. *Transplantation* 1993; **56** (6): 1580-1583.
5. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M *et al.* Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987; **19** (6): 4538-4542.
6. Abdulwahab N, Orosz C, Admas P *et al.* ABO blood group incompatibility in renal transplantation. *ASHI Quarterly* 1993; **17** (3): 4-5.
7. Fryer JP, Benedetti E, Perry EH, Matas AJ. Antibody-mediated rejection of an HLA-identical, ABO-incompatible kidney transplant after two failed cadaver transplants. *Transplantation* 1994; **58** (6): 723-755.
8. Opelz G, Morath C, Süsal C *et al.* Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation* 2015; **99** (2): 400-404.
9. Fraga RS, Neumann J. O complexo principal de histocompatibilidade. In Scroferneker ML. Notas de imunologia. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 1996, pp 107-117.
10. Terasaki PI. A Personal Prospective: 100-year history of the humoral theory of transplantation. *Transplantation* 2012; **93**: 751-756.
11. Panajotopoulos N, Guglielme L, Coelho V *et al.* Importância do sistema HLA em transplantes. In Neumann J (ed). *Transplantes de órgãos e tecidos*. Sarvier: São Paulo, 1995, pp 58-65.
12. Opelz G, Graver B, Mickey MR, Terasaki PI. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 1981; **32** (3): 177-183.
13. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969; **280** (14): 735-739.
14. Bray RA, Gebel HM. Strategies for human leukocyte antigen antibody detection. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; **14** (4): 392-397.
15. Ho EK, Vasilescu ER, Colovai AI *et al.* Sensitivity, specificity and clinical relevance of different cross-matching assays in deceased-donor renal transplantation. *Transpl Immunol* 2008; **20** (1-2): 61-67.

16. Feucht HE, Schneeberger H, Hillebrand G *et al.* Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993; **43** (6): 1333-1338.
17. Mauyyedi S, Colvin RB. Humoral rejection in kidney transplantation: new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; **11** (6): 609-618.
18. Herzenberg AM, Gill JS, Djurdjev O, Magil AB. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13** (1): 234-241.
19. Eckels DD. Solid phase testing in the HLA laboratory: implications for organ allocation. *Int J Immunogenet* 2008; **35** (4-5): 265-274.
20. Schwaiger E, Wahrmann M, Bond G *et al.* Complement component C3 activation: the leading cause of the prozone phenomenon affecting HLA antibody detection on single-antigen beads. *Transplantation* 2014; **97** (12): 1279-1285.
21. Tait BD, Süsal C, Gebel HM *et al.* Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013; **95** (1): 19-47.
22. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; **4** (3): 438-443.
23. Süsal C, Döhler B, Opelz G. Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: a Collaborative Transplant Study report. *Hum Immunol* 2009; **70** (8): 569-573.
24. Bruno R, Neumann J. Banff Meeting. Comandatuba, 2013.
25. Bingaman AW, Murphey CL, Palma-Vargas J, Wright F. A virtual crossmatch protocol significantly increases access of highly sensitized patients to deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2008; **86** (12): 1864-1868.
26. Cardella C, Falk J, Nicholson MJ *et al.* Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* 1982; **2** (8310): 1240-1243.
27. Gaston JS, Waer M. Virus-specific MHC-restricted T lymphocytes may initiate allograft rejection. *Immunol Today* 1985; **6** (8): 237-239.
28. Reed E, Hardy M, Benvenisty A *et al.* Effect of antiidiotypic antibodies to HLA on graft survival in renal-allograft recipients. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1450-1455.
29. Dixiadis I. Report on the first workshop on screening and crossmatch. *Eurotransplant Newsletter* 1994; **112**: 10-11.
30. Pellegrino M, Belvedere M, Pellegrino A *et al.* B peripheral lymphocytes express more HLA antigens than T peripheral lymphocytes. *Transplantation* 1978; **25**: 93-95.
31. Kuruppan S, Lindholm A, Möller E. Fewer acute rejection episodes and improved outcome in kidney-transplanted patients with selection criteria based on crossmatching. *Transplantation* 1992; **53**: 666-673.
32. Johnson AH, Rossen RD, Butler WT. Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. *Tissue Antigens* 1972; **2** (3): 215-226.
33. Pirofsky B, Rosner ER. DTT test: a new method to differentiate IgM and IgG erythrocyte antibodies. *Vox Sang* 1974; **27** (5): 480-488.
34. Chapman JR, Taylor CJ, Ting A, Morris PJ. Immunoglobulin class and specificity of antibodies causing positive T cell crossmatches. Relationship to renal transplant outcome. *Transplantation* 1986; **42** (6): 608-613.

35. Garovoy MR, Rheinschmidt MA, Bigos M *et al.* Flow cytometry analysis: a high technology crossmatch technique facilitating transplantation. *Transplant Proc* 1983; **15**: 1939-1944.
36. Bray RA, Lebeck LK, Gebel HM. The flow cytometric crossmatch. Dual-color analysis of T cell and B cell reactivities. *Transplantation* 1989; **48** (5): 834-840.
37. Karuppan SS, Ohlman S, Möller E. The occurrence of cytotoxic and non-complement-fixing antibodies in the crossmatch serum of patients with early acute rejection episodes. *Transplantation* 1992; **54** (5): 839-844.
38. Bray RA. Flow cytometry in human leukocyte antigen testing. *Semin Hematol* 2001; **38** (2): 194-200.
39. Ting A, Welch K. HLA matching and crossmatching in renal transplantation. In Morris P (ed). *Kidney transplantation – principles and practice*. 3rd ed. W. B. Saunders Company: Philadelphia, 1994, p 109.
40. Thistlethwaite J, Buckingham M, Stuart J *et al.* Detection of presensitization in renal allograft recipients using a flow cytometric immunofluorescence crossmatch. *Transplant Proc* 1986; **18**: 676.
41. Abud J, Montagner J, Costa N *et al.* Protocolo Halifax para prova cruzada por citometria de fluxo: economia de tempo sem perda de qualidade. XII Congresso Português de Transplantação, 2014.
42. Liwski R, Adams G, Peladeau G *et al.* An optimized flow cytometric crossmatch assay expedites pre-transplant immunologic risk assessment. *Asbi* 2011; 6785.

IMUNOSSUPRESSORES
EM TRANSPLANTE
DE ÓRGÃOS

Elizete Keitel • Auri Ferreira dos Santos • Cynthia Keitel da Silva
• Aline Pizzato Saldanha de Souza • Bruna Brasil Dal Pupo • Larissa Vargas Cruz

O advento e a melhoria da terapia imunossupressora estão diretamente ligados ao sucesso dos transplantes de órgãos. Muitos avanços nessa área foram conquistados desde os primeiros estudos com possíveis drogas imunossupressoras em 1959, quando Schwartz e Dameshek descreveram os promissores estudos com o uso da 6-mercaptopurina em coelhos¹. Dr. Küss, em 1960, publicou a primeira experiência bem-sucedida em humanos, após associar o uso de 6-mercaptopurina, hidrocortisona e irradiação total em uma paciente transplantada renal, com evidência de rejeição^{2,3}. Em 1962, Merrill e Murray, utilizando azatioprina, realizaram o primeiro transplante renal com doador falecido, tendo sucesso prolongado⁴. O uso combinado de agentes antiproliferativos (azatioprina) e corticoides (prednisona) foi a base de esquema imunossupressor de manutenção utilizado entre 1960 e 1986. Essa combinação produzia inadequada imunossupressão, ocorrendo 80% de rejeições agudas⁵. Tais drogas continuaram sendo utilizadas em transplante renal, mas para outros transplantes eram insuficientes e foram contraindicadas. As opções terapêuticas para rejeição, como globulina antilinfocítica^{6,7} e anticorpo antilinfocitário monoclonal (CD3), precederam a introdução da ciclosporina e reduziram a frequência e a intensidade do processo inflamatório e da rejeição aguda, quando administradas de forma profilática⁸.

No início de 1980, Dr. Thomas Starzl demonstrou a prevenção da rejeição do enxerto com o uso de ciclosporina em transplante de fígado. Esse imunossupressor revolucionou os transplantes de órgãos. Seu uso efetivo ocorreu em 1983 no *European Multicenter Trial Group*^{9,10}. O tacrolimo (FK-506) surgiu em 1987 como opção terapêutica, com ação imunossupressora mais potente que a da ciclosporina¹¹. Seu uso clínico foi crescente, sendo atualmente a droga de base na maioria dos transplantes^{12,13}. Esses fármacos – ciclosporina e tacrolimo –,

inibidores da calcineurina (ICN), estão associados com grande número de eventos adversos agudos e crônicos, a maioria deles relacionada a riscos cardiovasculares e desenvolvimento de dano progressivo ao enxerto renal, levando à fibrose intersticial e atrofia tubular, assim, influenciando negativamente o resultado a longo prazo do enxerto¹⁴. Portanto, apesar dos excelentes resultados obtidos em relação à rejeição aguda, a sobrevida a longo prazo do enxerto não tem melhorado da forma esperada¹⁵. Nessa perspectiva, novas drogas estão sendo desenvolvidas e avaliadas em ensaios clínicos recentes e incluem diferentes alvos terapêuticos visando a vias imunológicas importantes: (1) interferência com moléculas da superfície celular, (2) inibição de mecanismos de sinalização, (3) inibição da proliferação de células T e (4) de modulação do tráfico e recrutamento de células do sistema imunológico¹⁶.

REGIMES E FÁRMACOS IMUNOSSUPRESSORES

A terapia imunossupressora envolve três estágios principais, a saber: indução, manutenção e reversão da rejeição estabelecida. As estratégias imunossupressoras mais utilizadas baseiam-se principalmente na terapia de indução com anticorpos monoclonais ou policlonais e numa “terapia tripla” baseada em ICN, fármacos antiproliferativos e corticosteroides^{17,18}.

A evolução constante da terapia imunossupressora, com pesquisas e ensaios clínicos, tem permitido a criação de protocolos específicos para cada tipo de transplante, com uma gama diversificada de medicamentos disponíveis. Assim, é permitida a cada centro de transplante uma individualização da terapia, minimizando ao máximo a rejeição aguda e a morbidade do processo, com atenção ao uso racional dela (Figura 17.1).

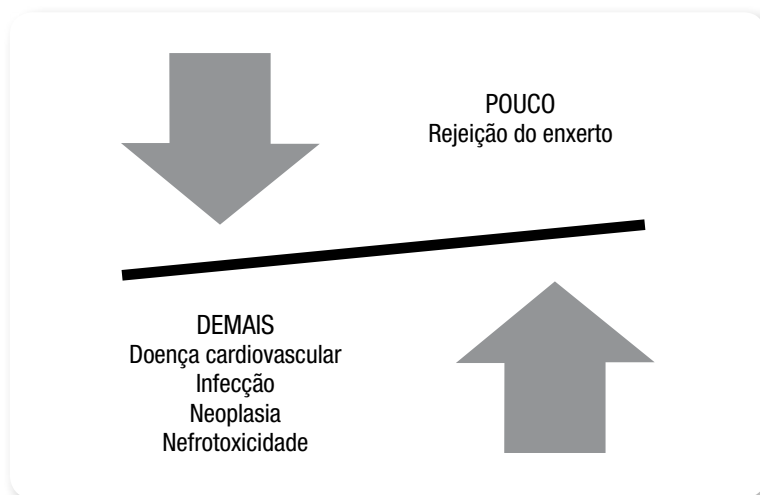


Figura 17.1. Racional para individualizar a imunossupressão.

Dados de pacientes têm mostrado significativa melhora a curto e longo prazo na sobrevida dos enxertos^{19,20}.

As três frentes da terapia imunossupressora empregadas na prática clínica são:

- **Imunossupressão de manutenção inicial:** Iniciada antes ou no momento do transplante, tem o intuito de evitar a rejeição aguda e a deterioração da função do enxerto no pós-transplante. Os medicamentos iniciais podem ou não ser administrados com a terapia de indução. A definição do padrão da terapia de manutenção envolve o risco de rejeição individualizado [condições do órgão transplantado, compatibilidade HLA (antígeno leucocitário humano), doença de base e raça do receptor, história de rejeição aguda]. As principais drogas utilizadas na manutenção são corticosteroides, ICN (ciclosporina e tacrolimo) e agentes antiproliferativos (azatioprina e ácido micofenólico). O tacrolimo é considerado o ICN de primeira linha e o ácido micofenólico deve ser o agente antiproliferativo de primeira escolha⁸. Como o risco de rejeição aguda é maior nos primeiros três meses após o transplante, maiores doses são necessárias durante esse período. Posteriormente, as doses são reduzidas em pacientes estáveis para minimizar a toxicidade dos fármacos.
- **Imunossupressão de manutenção a longo prazo:** Embora não existam ensaios clínicos randomizados testando a efetividade do uso de altas doses de imunossuppressores nos três primeiros meses após o transplante e sua posterior redução, essa estratégia é utilizada empiricamente desde o início dos transplantes²¹. Supõe-se que o sistema imune do receptor adapta-se gradualmente aos antígenos do enxerto, sendo necessária menor imunossupressão. A redução das doses permite melhor recuperação da resposta imunológica do paciente, com diminuição da incidência de infecções oportunistas e de neoplasias. É sugerido que as menores doses planejadas dos medicamentos imunossuppressores sejam administradas após dois ou quatro meses do transplante, caso não tenha ocorrido rejeição aguda. Ensaios clínicos mostraram que a continuidade do uso de ICN é melhor que sua interrupção e que, se prednisona foi utilizada além da primeira semana do pós-transplante, deve ter seu uso continuado. A administração de corticosteroides a longo prazo pode resultar em hipertensão, osteoporose e dislipidemia, mas também previne perda do enxerto mediada imunologicamente. O esquema de imunossupressão deve ser feito individualmente para cada paciente, embora existam poucos estudos mostrando como ele deve ser feito.
- **Tratamento da rejeição aguda:** Deve ser orientado pelo resultado da biópsia do enxerto, a menos que isso atrase sobremaneira o início do tratamento. As recomendações atuais utilizam os corticosteroides endovenosos para tratamento inicial de rejeição celular aguda. Nos casos que não respondem aos corticosteroides ou nas recorrentes rejeições celulares agudas, as atuais evidências recomendam a utilização de anticorpo depletor de linfócitos. Na rejeição aguda mediada por anticorpo, indica-se uma ou mais das seguintes alternativas, com ou sem o uso concomitante dos corticosteroides²²:

- Plasmaférese;
- Imunoglobulina intravenosa;
- Anticorpo anti-CD20;
- Anticorpo depletor de linfócitos.

Se o paciente que sofreu rejeição aguda não estiver em uso de micofenolato, sugere-se adicioná-lo ou substituir a azatioprina por esse fármaco.

Para melhor compreensão da terapia imunossupressora, apresentaremos a seguir um resumo com as principais características de cada grupo de imunossupressores atualmente utilizados.

Fatores de risco para rejeição aguda
• O número de incompatibilidades no HLA
• Receptor muito jovem
• Doador de idade avançada
• Etnia afro-americana
• Presença de anticorpo específico ao doador
• Incompatibilidade entre grupos sanguíneos
• Atraso no início da função do enxerto
• Tempo de isquemia fria superior a 24 horas

Figura 17.2. Fatores de risco para a rejeição aguda.

ANTICORPOS ANTILINFOCITÁRIOS POLICLONAIS E MONOCLONAIS

Os agentes biológicos podem ser subdivididos em dois grupos: os agentes depletors de linfócitos (utilizados na indução e tratamento de rejeição aguda²³) e os imunomoduladores (utilizados na indução).

Agentes depletors de linfócitos (anticorpo antilinfocitário policlonal) englobam a globulina antilinfocitária, a timoglobulina e o anticorpo monoclonal anti-CD3; todos apresentam capacidade de depletar as células CD3 positivas do receptor, por ocasião do transplante e da exposição aos antígenos. Exemplos desse grupo são ATG, timoglobulina e OKT3^{24,25}. No momento, está disponível para uso a timoglobulina:

- **Timoglobulina:** Tem como mecanismo de ação a depleção rápida de células T, por meio de lise celular por citotoxicidade direta (mediada por células e pelo complemento). Além do efeito de depleção de células T, a timoglobulina também modula marcadores de superfície celular, incluindo integrinas e moléculas de adesão intercelular, que facilitam a adesão de leucócitos ao endotélio²⁵. As contagens médias dos linfócitos T diminuem em torno do segundo dia de tratamento, e embora alguns pacientes desenvolvam anticorpos contra a timoglobulina, tal fato não impede sua administração repetida. Tem como principal efeito adverso a síndrome de liberação de citocinas (calafrio, febre, hipotensão, predisposição a infecções e neoplasias).

Anticorpos monoclonais anti-IL-2 (anti-CD25) não esgotam os linfócitos T, mas bloqueiam a ativação das células T mediada pela IL-2. No momento, está disponível para uso o **basiliximabe**, pois o daclizumabe não é mais produzido:

- É uma droga capaz de promover imunossupressão leve e tem eficácia em reduzir rejeição aguda em pacientes com risco imunológico baixo ou moderado. Apresenta boa tolerância ao uso, com poucos efeitos adversos e boa relação custo-benefício. Deve-se evitar seu reuso em um mesmo paciente, pelo risco de reação anafilática. O basiliximabe é um anticorpo antimonoclonal quimérico, capaz de saturar os receptores linfocitários CD25 por 4 a 16 semanas, período principal da ocorrência da rejeição aguda. É utilizado no dia do transplante e no quarto dia após, seguindo a dose de 12 mg/m², respeitando-se a dose máxima de 20 mg.

CORTICOSTEROIDES

São drogas que há décadas figuram entre os protocolos de imunossupressão. Seu efeito decorre da restrição da proliferação clonal das células Th por meio da diminuição da transcrição do gene para IL-2, havendo também diminuição da transcrição de genes de citocinas. Os corticosteroides podem ser utilizados nas fases de indução, manutenção e tratamento da rejeição aguda. As doses utilizadas variam conforme os centros de transplante, muitos seguindo a dose de 300 a 400 mg/m² de metilprednisolona durante o transplante, com dose diária posterior de 0,5 a 1 mg/kg, com reduções graduais a partir do primeiro mês de uso. São drogas indutoras de diversos efeitos colaterais, o que tem estimulado estudos a fim de reduzir seu emprego na imunossupressão em transplantes. Entre os principais efeitos colaterais, citam-se osteoporose, necrose avascular, catarata, hipertensão, dislipidemia, diabetes, aparência cushingoide, acne e alterações psicológicas. Tais riscos são variáveis e estão relacionados a comorbidades preexistentes, faixa etária e dosagem da droga. Pacientes com hipertensão após o transplante, sem controle com drogas anti-hipertensivas, podem se beneficiar com a redução de doses de corticosteroides. Em crianças, eles provocam retardo severo no crescimento e na mineralização óssea, o que contribui para sua baixa adesão entre os pacientes pediátricos. Estudos estão avaliando o estabelecimento de protocolos isentos da terapia com corticosteroides, mas ainda sem resultados conclusivos, mas a tendência é de eliminá-los²¹. A terapia com corticosteroides em dias alternados após o sexto mês tem sido adotada, tendo em vista a redução da incidência de efeitos adversos, com resultados satisfatórios no que diz respeito à rejeição, mas exige adesão plena do paciente.

INIBIDORES DA CALCINEURINA (ICN)

Os principais exemplares do grupo são ciclosporina e tacrolimo. O mecanismo de ação primordial dos inibidores da ICN é a inibição da síntese de citocinas, como a IL-2 e outras, que possam ser produzidas a partir de células T ativadas por aloenxertos²⁶.

A **ciclosporina** foi descoberta nos anos 1970 e é produzida pelos fungos da espécie *Beauveria nivea*. Inicialmente desenvolvida como um medicamento antifúngico, a ciclosporina demonstrou ser tóxica em roedores, embora, curiosamente, tenha sido observado que ela permitia enxertos de pele entre eles²⁷. A ciclosporina não é uma droga citotóxica, exerce seu efeito numa população restrita de células linfóides e poupa as outras células de linhagem mieloide, conferindo-lhes certa seletividade²⁷. Possui potente ação imunossupressora, mas não tem efeito sobre a reação inflamatória aguda. A concentração elevada de ciclosporina durante os primeiros 30 dias reduz marcadamente a incidência de rejeição aguda²⁸⁻³⁰, e a nefrotoxicidade ocorre com concentrações maiores que 400 µg/L³¹. Os principais efeitos adversos relacionados a ela são, além da nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hiperplasia gengival, hipertricose, hirsutismo e alterações gastrointestinais, neurológicas e cardiovasculares. Em virtude do rápido metabolismo dessa droga pelo organismo (principalmente em crianças), deve-se estar sempre atento a seus níveis sanguíneos, para que se possa controlar a janela terapêutica. É uma droga muito utilizada em diversos protocolos, mas que vem perdendo espaço, principalmente por causa de seus efeitos colaterais, para o tacrolimo.

Tacrolimo ou FK506, um antibiótico macrolídeo produzido com o *Streptomyces tsukubaensis*, surge como alternativa para a prevenção e o tratamento da rejeição em grupos de elevado risco imunológico. Embora não relacionado estruturalmente com a ciclosporina, ele apresenta efeito farmacodinâmico similar³². Em revisão bibliográfica sistemática, foi confirmado que o tacrolimo reduz, em relação à ciclosporina, o risco de rejeição aguda, além de melhorar a sobrevida do enxerto pós-transplante^{33,34}. Em 232 transplantados renais, o tratamento com tacrolimo, comparado à ciclosporina, mostrou significativa melhora no perfil dos riscos cardíacos e da função renal e melhor sobrevida do enxerto em seis anos (81% contra 60%)³³. O tacrolimo possui, como efeitos adversos principais, a nefrotoxicidade, neurotoxicidade e diabetes (relacionada a altas doses). Quando utilizado em baixa dosagem, reduz o risco de diabetes *de novo* após o transplante, quando comparado a altas dosagens²¹. Apresenta excelente aceitação entre crianças e adolescentes, por não induzir os efeitos estéticos típicos do uso de ciclosporina. A janela terapêutica dessa droga também é estreita, com risco de rejeição aguda, quando usada em baixas concentrações, e de nefrotoxicidade e doença linfoproliferativa, quando usado em elevadas doses. Recentemente, um novo consenso foi publicado, sugerindo diretrizes para a monitorização da sua concentração no sangue total, considerando os níveis de 10 µg/L na fase inicial e de 5 µg/L (3 a 7 µg/L) após estabilização clínica³⁵.

AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

Azatioprina, micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico (MPS), sirolimo e everolimo despontam como principais exemplares da classe. A utilização de inibidores da síntese de purina para a imunossupressão foi baseada na observação de que os erros inatos nessa via produziam imunodeficiência sem danificar outros órgãos³⁶.

A **azatioprina** é um antimetabólito da purina e um derivado imidazolil da 6-mercaptopurina e age na inibição da proliferação clonal, por ação citotóxica sobre as células em divisão, durante a indução da resposta imunológica, deprimindo reações imunológicas do tipo celular e aquelas mediadas por anticorpos. Dessa forma, é utilizada na profilaxia da rejeição. Os níveis sanguíneos têm pouco valor preditivo por causa da atividade significativa dos diferentes metabólitos e dos altos níveis teciduais obtidos. A depuração renal tem pouca importância na eficácia biológica ou na toxicidade, mas a dose deve ser reduzida nos pacientes com insuficiência renal. Entre os efeitos colaterais, estão náuseas, vômitos, erupções cutâneas, hepatotoxicidade e depressão de medula óssea; considerando os dois últimos efeitos, hemograma completo e provas de função hepática devem ser monitorados. Embora a dose para evitar rejeição e atenuar toxicidade seja variável, recomenda-se dose inicial entre 1,5 e 2 mg/kg/dia. Apresenta eficácia comprovada por diversos estudos, sendo uma das drogas pioneiras na gênese dos transplantes. No entanto, vem perdendo espaço na atualidade para outras drogas dentro da classe.

Ácido micofenólico (AMF) é o componente ativo do **micofenolato mofetil e do micofenolato sódico** e atua na rejeição aguda, diminuindo o crescimento dos linfócitos T e B e a produção de linfócitos T citotóxicos, mediante o bloqueio da síntese de DNA. Alguns estudos demonstraram menor incidência de episódios de rejeição aguda quando comparado com azatioprina. Seu emprego depende dos protocolos seguidos pelos centros de transplante. Geralmente é utilizado com corticoide e um inibidor da calcineurina. O tratamento combinado com sirolimo é possível, embora a possibilidade de ocorrência de interações farmacológicas exija a monitoração cuidadosa dos níveis dos fármacos. As reações adversas do MMF ocorrem basicamente no trato gastrointestinal, com queixas de vômitos, dor abdominal e diarreia, supressão de medula óssea e aumento do risco de infecção por citomegalovírus (CMV). A eficácia do MPS tem-se demonstrado semelhante à do MMF, com a vantagem de apresentar sintomas gastrointestinais menos evidentes.

Inibidores da mTOR (imTOR) são os últimos exemplares da classe dos agentes proliferativos. Nesse grupo temos **sirolimo e everolimo**³⁷. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram efeito sinérgico com ICN, como seria de esperar, pois o imTOR impede que a transdução do sinal do receptor de citocina e ICN iniba a produção de citocinas³⁷. Além disso, o imTOR preserva seletivamente o desenvolvimento de células T reguladoras. Estão indicados para a profilaxia da rejeição em combinação com glicocorticoides. A dose inicial para pacientes de 13 anos ou mais e peso inferior a 40 kg deve ser ajustada com base na superfície corporal (1 mg/m²/dia) e precedida por uma dose de impregnação de 3 mg/m².

Seus principais efeitos colaterais são dislipidemia e trombocitopenia, além de relatos de maior incidência de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Os pacientes devem usar profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim permanente. Pacientes com dislipidemia importante antes ou depois do transplante, assim como proteinúria, devem evitar o uso de imTOR.

O exposto acima sobre os fármacos imunossupressores e seus efeitos adversos está resumido no quadro 17.1.

Quadro 17.1. Principais agentes envolvidos nas terapias imunossupressoras

Etapa	Droga	Mecanismo	Comentários e efeitos adversos
Imunossupressão de indução	Anticorpos monoclonais anti-CD3	Depletam células CD3 positivas do receptor	Severos efeitos adversos: síndrome da liberação de citocinas (febre, calafrio e hipotensão), edema pulmonar, insuficiência renal aguda; predisposição a infecções e doenças proliferativas
	Anticorpos monoclonais anti-CD25	Bloqueio da ativação de células T mediada pela IL-2	Imunomodulador; não depletam linfócitos T; reações de hipersensibilidade (evitar reuso); não necessita de monitoramento
	Timoglobulina	Depleção rápida de células T mediante lise celular por citotoxicidade direta (CD2, CD3, CD45); modula integrinas e moléculas de adesão intercelular	Trombocitopenia, leucopenia, síndrome da liberação de citocinas (febre, calafrio e hipotensão); predisposição a infecções e doenças proliferativas
Imunossupressão de manutenção	Corticosteroides	Os efeitos mediados pelo receptor são principalmente por meio da DNA-ligase e interações proteína-proteína do complexo receptor-esteróide	Hipertensão, dislipidemia, diabetes, aparência cushingoide, acne, alterações psicológicas; retardos no crescimento e mineralização óssea em crianças
	Ciclosporina	Inibidor da calcineurina; inibição da síntese de citocinas (IL-2) produzidas por células T	Efeito restrito a células linfóides; rápido metabolismo, estreita janela terapêutica; nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hiperplasia gengival, hipertricose, hirsutismo, alterações gastrointestinais, neurológicas e cardiovasculares
	Tacrolimo (FK506)	Inibidor da calcineurina; inibição da síntese de citocinas (IL-2) produzidas por células T; ligação a receptores de glicocorticoides, inibindo a transcrição de citocinas inflamatórias	Antibiótico macrolídeo; nefrotoxicidade, doença linfoproliferativa, neurotoxicidade e diabetes (dose-dependente); não induz efeitos estéticos da ciclosporina; estreita janela terapêutica
	Azatioprina	Inibe a proliferação clonal, por ação citotóxica sobre células em divisão, deprimindo reações do tipo celular	Antimetabólito da purina e derivado imidazolil da 6-mercaptopurina; efeitos adversos: erupções cutâneas, hepatotoxicidade e depressão de medula óssea
	Ácido micofenólico	Reduz o crescimento de linfócitos T e B e produção de linfócitos T citotóxicos pelo bloqueio da síntese de DNA	Efeitos adversos: vômito, diarreia, depressão da medula óssea e aumento do risco de infecção por CMV
	Inibidores mTOR (sirolimo, everolimo)	Inibe a resposta das células T a citocinas, pelo bloqueio da transdução do sinal dos receptores das citocinas; atua sobre uma proteinocinase (mTOR)	Profilaxia de rejeição em combinação com ICN e glicocorticoides; efeitos adversos: dislipidemia, trombocitopenia, proteinúria, aumento da incidência de pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>

Perspectivas de novos agentes imunossuppressores

Considerando as limitações das terapias existentes, novos agentes e novos processos terapêuticos têm sido recentemente avaliados e testados como novas opções de tratamento. Nesta sessão, será feita uma breve apresentação desses novos métodos.

Eculizimab – É um anticorpo monoclonal que inibe a formação do complexo de ataque de membrana via C5. Está sendo usado *off-label* para tratar rejeição refratária mediada por anticorpos em um número limitado de pacientes, mas com impressionante eficácia. Estudos adicionais são necessários antes que ele possa ser administrado em receptores de transplantes. Porém, a maior limitação do seu uso é seu elevado custo.

Alfacet – Imunoglobulina LFA-3 (LFA-3-Ig). O mecanismo consiste em marcar células T de memória por meio de interferência na interação entre o CD2 e o antígeno 3 associado à função linfocítica. Ensaios clínicos são necessários para entender melhor o funcionamento desse agente.

Voclosporina (ISA247) – É uma mistura isomérica análoga da ciclosporina A. Estudos estão analisando se ela pode ser um imunossupressor mais potente do que a própria ciclosporina. *In vitro*, estudos demonstraram que esse agente diminuiu significativamente a proliferação e a ativação linfocítica. Ensaios clínicos estão comparando sua eficácia com a do tacrolimo.

Tasocitinib (CP690550) – Inibidor da JAK3. É um agente imunossupressor que aparenta reduzir seletivamente subgrupos de células NK e T.

Bortezomib – Inibidor do proteossoma 26 S, que desestabiliza a homeostase e induz a morte celular. Atualmente, só está licenciado para tratamento de mieloma.

Fotofereze – É uma forma de fotoquimioterapia extracorpórea na qual linfócitos periféricos são coletados via aférese e depois são tratados com 8-methoxypsoralen e luz ultravioleta. Esse processo aparenta desregular os clones de células T ativadas. Evidências já mostraram que a fotofereze pode diminuir a frequência de rejeição nos receptores de transplante cardíaco e renal, mas estudos mais aprofundados são necessários para esclarecer o papel da fotofereze nos receptores de transplantes.

Apesar de o que está sendo realizado até então demonstrar ter resultados promissores, estudos adicionais que realmente provem a eficácia dessas novas drogas e processos ainda precisam ser realizados, para que esses agentes possam ser administrados a receptores de transplantes.

Adesão à terapêutica

Apesar dos avanços alcançados no decorrer dos anos no que se refere à farmacologia da imunossupressão, os resultados obtidos quanto à sobrevida a longo prazo dos transplantes são menores que o esperado. O principal motivo que explica tais resultados é a baixa adesão à terapêutica imunossupressora pós-transplante.

A maioria dos estudos que avaliam adesão ao tratamento considera-a como com taxas iguais ou maiores que 80% do total de medicamentos prescritos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a adesão ao tratamento de pacientes com doença crônica, em países

desenvolvidos, é em torno de 50%. A magnitude e o impacto da baixa adesão em países em desenvolvimento são ainda maiores, em decorrência da escassez de recursos e das desigualdades no acesso aos cuidados de saúde³⁸. As taxas de adesão dos pacientes em condições crônicas, normalmente, apresentam queda importante após os primeiros seis meses de tratamento³⁹. Avaliações precisas do comportamento de adesão são necessárias para o planejamento de intervenções eficazes e eficientes, a fim de garantir os resultados esperados com o seguimento correto do tratamento recomendado⁴⁰.

Além do uso dos imunossuppressores, o paciente transplantado deve seguir outras recomendações compatíveis com um estilo de vida saudável. Contudo, ambas as abordagens são pouco incorporadas no cotidiano desses pacientes.

Um estudo avaliou o cumprimento das recomendações que se espera de um paciente transplantado renal, mostrando que: 81% dos pacientes comparecem às consultas agendadas regularmente; 23% realizam atividade física; 31% são aderentes à recomendação de dieta pobre em sal; 9% evitam exposição ao sol e 23% abandonaram o tabagismo após o transplante⁴¹.

Há dois componentes básicos envolvidos na não adesão aos imunossuppressores – a descontinuação do regime prescrito e a qualidade do cumprimento desse regime –, e ambos se relacionam com o envolvimento do paciente com o tratamento em relação à frequência correta e à eficácia da ingestão dos medicamentos³⁸. Entretanto, deve-se considerar que o comportamento do paciente na autoadministração de seus medicamentos é um processo dinâmico que pode mudar com o tempo⁴².

A frequência do comportamento não aderente durante o tratamento pode ser avaliada como:

- Ocasional: irregularidade eventual;
- Intermitente: pausas de três a quatro vezes por ano;
- Persistente: pausas mensais ou maiores;
- Completa: abandono total do tratamento³⁸.

O tipo desse comportamento pode ser classificado como acidental, indiferente ou decisivo, e ser definido como:

- Comportamento acidental, que ocorre quando há simplesmente esquecimento de uma dose;
- Comportamento indiferente, que acontece quando os pacientes acreditam que não precisam de seus medicamentos;
- Comportamento decisivo, quando o paciente determina parar o tratamento^{43,44}.

Muitos métodos são descritos para avaliar a adesão, porém sejam eles diretos (observação direta da administração, níveis de concentração das drogas) ou indiretos (autorrelato, relato da equipe assistente, relato familiar, contagem de comprimidos, dispensação, monitoramento eletrônico), não garantem de fato a continuidade e a efetividade da adesão terapêutica. Portanto, a despeito dos sucessos obtidos em relação à técnica cirúrgica, à qualidade das medicações e ao maior esclarecimento da população em relação ao processo de doação

de órgãos, deve-se ter especial atenção quanto ao uso das medicações, orientando e incentivando os pacientes transplantados, para evitar que essa questão não se torne uma barreira intransponível para o sucesso dos transplantes de órgãos.

Em resumo e antes de concluir, colocamos no quadro 17.2 as diretrizes de imunossupressão em transplantes, conforme o KDIGO 2009.

Quadro 17.2. Imunossuppressores (adaptado do KDIGO)²¹

Indução	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-IL2 – primeira escolha • Imunoglobulina antitimócitos humanos: pacientes de alto risco imunológico
Manutenção	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da calcineurina + agentes antiproliferativos • Tacrolimo preferível à ciclosporina • Micofenolato preferível à azatioprina • Descontinuar corticoide em 1 semana se baixo risco imunológico • Somente usar inibidor mTOR se função renal estável e ferida cicatrizada • Monitorar níveis séricos dos imunossuppressores
Rejeição aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Rejeição celular aguda: tratar com esteroides, mesmo se <i>borderline</i> • Se resistente ao corticoide: anticorpo depletor de linfócitos • Se mediada por anticorpo: plasmáfereze; imunoglobulina endovenosa; anticorpo anti-CD20; anticorpo depletor de linfócito

REFERÊNCIAS

1. Schwartz R, Dameshek W. Drug induced immunological tolerance. *Nature* 1959; **183**: 1682-1683.
2. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol* 2006; **176** (3): 888-890.
3. Lytton B. The early history of kidney transplantation at Yale (1967-1985): a personal memoir. *Yale J Biol Med* 2005; **78** (3): 173-184.
4. Murray JE. The first successful organ transplants in man. *J Am Coll Surg* 2005; **200** (1): 5-9.
5. Saitovitch D, Pestana JOM, Silva Filho AP *et al.* Biópsia percutânea em rim transplantado: indicações, complicações e análise prospectiva de sua influência sobre a evolução do enxerto e do paciente. *J Bras Nefrol* 1991; **13** (1): 12-18.
6. Konomi K, Deodhar SD, Tung KS, Nakamoto S. Immunosuppression with antilymphocyte globulin in clinical renal transplantation. *Surg Forum* 1968; **19**: 194-195.
7. Filo RS, Smith EJ, Leapman SB. Therapy of acute cadaveric renal allograft rejection with adjunctive antithymocyte globulin. *Transplantation* 1980; **30** (6): 445-449.
8. Cosimi AB, Colvin RB, Burton RC *et al.* Use of monoclonal antibodies to T-cell subsets for immunologic monitoring and treatment in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1981; **305** (6): 308-314.
9. McMillan MA. Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Pharmacol Ther* 1989; **42** (1): 135-156.
10. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I *et al.* Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; **68** (1): 55-62.
11. Kino T, Hatanaka H, Miyata S *et al.* FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; **40** (9): 1256-1265.

12. Selzner N, Durand F, Bernuau J *et al.* Conversion from cyclosporine to FK506 in adult liver transplant recipients: a combined North American and European experience. *Transplantation* 2001; **72** (6): 1061-1065.
13. Ellenhorn JD, Woodle ES, Ghobreal I *et al.* Activation of human T cells in vivo following treatment of transplant recipients with OKT3. *Transplantation* 1990; **50** (4): 608-612.
14. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation* 2006; **81** (5): 643-654.
15. 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** (3): 378-383.
16. Cruzado JM, Bestard O, Grinyó JM. New immunosuppressive protocols with the advent of novel biological drugs. *Transplantation* 2009; **88** (3 Suppl): S20-S23.
17. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S *et al.*; FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; **8** (2): 307-316
18. Kahan BD. Forty years of publication of transplantation proceedings – the second decade: the cyclosporine revolution. *Transplant Proc* 2009; **41** (5): 1423-1437.
19. Fung JJ. Tacrolimus and transplantation: a decade in review. *Transplantation* 2004; **77** (9 Suppl): S41-S43.
20. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA *et al.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; **342** (9): 605-612.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-S130.
22. Moura LRR, Torres MA, Tonato EJ *et al.* Diagnóstico e tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo no transplante renal: papel do C4d e da pesquisa de anticorpo específico contra o doador. *Einstein (São Paulo)* 2009; **7** (4).
23. Kauffman HM Jr, Stormstad SA, Sampson D, Stawicki DT. Randomized steroid therapy of human kidney transplant rejection. *Transplant Proc* 1979; **11**: 36-38.
24. Peddi VR, Bryant M, Roy-Chaudhury P *et al.* Safety, efficacy, and cost analysis of thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2002; **73** (9): 1514-1518.
25. Mueller TF. Mechanisms of action of thymoglobulin. *Transplantation* 2007; **84** (11S): S5-S10.
26. Kahan BD. Forty years of publication of transplantation proceedings – the second decade: the cyclosporine revolution. *Transplant Proc* 2009; **41** (5): 1423-1437.
27. Garcia SC, Lopes LS, Schott KL *et al.* Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab* 2004; **40** (6).
28. Salomon D, Brunson M, Vansickler J *et al.* A retrospective analysis of late renal graft function: correlation with mean cyclosporine levels and lack of evidence for chronic cyclosporine toxicity. *Transplant Proc* 1991; **23** (1 Pt 2): 1018-1019.
29. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ *et al.* Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; **55** (5): 993-995.
30. Nankivell BJ, Hibbins M, Chapman JR. Diagnostic utility of whole blood cyclosporine measurements in renal transplantation using triple therapy. *Transplantation* 1994; **58** (9): 989-996.

31. Tedesco Jr HS, Pereira AB, Luconi PS *et al.* Otimização do uso da ciclosporina em transplante renal. *Rev Assoc Med Bras* 1992; **38** (4): 183-184, 185-194.
32. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; **6** (4):468-475.
33. Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18** Suppl 1: i7-i11.
34. Webster AC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC; Cochrane Renal Group. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003961.pub2/full>.
35. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A *et al.* Symphony: comparing standard immunosuppression to low-dose cyclosporine, tacrolimus or sirolimus in combination with MMF, daclizumab and corticosteroids in renal transplantation. *Transplantation* 2006; **82**: 83.
36. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F *et al.* Pillars article: Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *The Lancet*. 1972. 300: 1067-1069. *J Immunol* 2012; **188** (3): 936-938.
37. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125** (2 Suppl 2): S324- S335.
38. Brahm MMT. Avaliação da adesão ao tratamento imunossupressor em pacientes transplantados renais [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 2012.
39. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353** (5): 487-497.
40. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. <http://www.who.int/>. (acessado fevereiro 2013).
41. Gheith OA, El-Saadany SA, Abuo Donia SA, Salem YM. Compliance with recommended life style behaviors in kidney transplant recipients: does it matter in living donor kidney transplant? *Iran J Kidney Dis* 2008; **2** (4): 218-226.
42. Fine RN, Becker Y, De Geest S *et al.* Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; **9** (1): 35-41.
43. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc* 2007; **39** (5): 1287-1300.
44. Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation* 2004; **77** (5): 782-786.

BANCO DE OLHOS E
TRANSPLANTE DE CÓRNEA

Ítalo Mundialino Marcon • Alexandre Seminoti Marcon
• Gabriela dos Santos Marinho • Paula Perusato Pereira

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, foram realizados no ano de 2010 um total de 12.923 transplantes de córneas pelas 178 equipes transplantadoras de córneas habilitadas no país. Desses, 7.959 foram realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e 4.964 na rede privada/conveniada, sendo os estados de São Paulo e Minas Gerais, juntos, responsáveis por mais da metade do total de procedimentos. Até o final de 2010, a lista de espera por um transplante de córnea no Brasil era de 21.559. O transplante de córnea é o mais realizado no país e também se constitui na modalidade cuja taxa de realização em unidades privadas/conveniadas é a maior entre os diversos tipos do procedimento¹⁻³. No Hospital Dom Vicente Scherer, no estado do Rio Grande do Sul, em 2014 foram realizados 86 transplantes de córnea – 47 pelo SUS.

O transplante de córnea consiste na substituição de córnea opaca ou doente por córnea doadora sadia. Essa substituição de tecido pode ser de espessura total (penetrante) ou parcial (lamelar anterior ou lamelar posterior)⁴. Dependendo de sua finalidade, o transplante penetrante de córnea pode ser classificado em óptico, tectônico, terapêutico, estético ou preparatório. O transplante óptico é usado com o objetivo de melhorar a acuidade visual, por meio da substituição do tecido corneano opaco por tecido doador transparente; o transplante tectônico visa restaurar ou preservar a anatomia corneana em olhos com graves alterações estruturais; o transplante terapêutico objetiva remover o tecido corneano inflamado ou infectado, que não responda à terapia clínica convencional; o transplante estético tem como finalidade melhorar a aparência do olho sem condições de melhora visual (cego); e o transplante preparatório é usado para melhorar as condições locais para um enxerto posterior, com finalidade óptica⁵.

As vantagens do enxerto lamelar anterior, em comparação com o enxerto penetrante, incluem certa flexibilização nos critérios de uso, no que se refere às exigências na qualidade do tecido do doador, desde que a camada endotelial não

seja utilizada. O enxerto lamelar posterior permite substituir a camada endotelial quando a parte anterior da córnea não está alterada. A recuperação pós-operatória é mais rápida, com menor indução de astigmatismo e menor propensão para formação de catarata e descolamento de retina; no entanto, as desvantagens incluem maior propensão à opacidade da interface corneana e vascularização, interferindo na recuperação da acuidade visual, por causa de relativa maior dificuldade técnica.

A boa qualidade da córnea doada e a adequada manutenção do enxerto até sua utilização são de fundamental importância para um bom prognóstico visual final. Existem fatores que influenciam na qualidade da córnea doada; dentre todos, destacam-se a idade e a *causa mortis* do doador e o tempo de permanência da córnea doada nos meios de preservação.

DOADORES DE CÓRNEAS

Os tecidos oculares fazem parte da lista de órgãos que podem ser doados após a constatação de morte encefálica, portanto de doadores não vivos. Entretanto, a morte encefálica, ao contrário do que acontece com outros órgãos sólidos, não é determinante na doação de córneas. O atual sistema de regulamentação da lista de espera é único em cada estado, de modo que, após a identificação de um possível doador por parte do hospital notificador, o SNT (Sistema Nacional de Transplante) é notificado, a Central Nacional de Notificação, Captação e Distribuição de Órgão e Tecidos (CNNCDO) é informada e a OPO (Organização de Procura de Órgãos) é acionada e determina as equipes de captação¹. Podem ser doadoras de córneas todas as pessoas entre 2 e 80 anos; não são determinantes para a realização do transplante critérios de compatibilidade, e a lista de espera funciona por ordem de ingresso, de modo que a captação de córneas em determinado hospital não significa que o transplante será realizado em pacientes ou por médicos-cirurgiões relacionados ao referido serviço, mas será disponibilizada para pacientes cadastrados na fila única de espera. A decisão do consentimento da doação deve ser feita em vida pelo próprio doador, com sua manifestação; mesmo após a morte, só será efetivada a doação com o consentimento do responsável legal e de duas testemunhas. No processo de triagem clínica do doador, a sua história social e clínica deve ser pesquisada para levantamento de informações que possam indicar a exclusão da doação; deve-se investigar a história social e clínica do doador em prontuário médico, atestado de óbito, por meio da equipe médica responsável e de entrevistas com familiares ou pessoas relacionadas ao doador, além de outras fontes disponíveis.

Nem o doador nem seus familiares podem escolher o receptor, exceto na doação em vida, quando já está determinado o doador x receptor. A responsabilidade em indicar o receptor é da CNNCDO, com base em critérios determinados em lei³.

A seguir, estão listadas as principais indicações para transplantes lamelares ou penetrantes de córnea, de acordo com a finalidade⁵.

A – Enxertos lamelares anteriores

- Finalidade óptica – nos casos em que houver opacidade central que não atinja a camada de Descemet e o endotélio corneano, como:
 - Leucomas de correntes de ceratites herpéticas;
 - Leucomas traumáticos superficiais;
 - Leucomas decorrentes de queimaduras, preferencialmente não vascularizados;
 - Degeneração nodular de Salzmann;
 - Distrofias epiteliais e estromais.
- Finalidade tectônica – quando o transplante é realizado com a finalidade de restabelecer a espessura fisiológica da córnea, que pode estar adelgada pelas seguintes condições:
 - Adelgaçamento da córnea consequente a úlceras ou traumatismos sem resposta a tratamento clínico;
 - Descemetoceltes não perfuradas;
 - Degeneração marginal de Terrien;
 - Degeneração marginal da zona pelúcida;
 - Ceratocone – embora nestes casos o transplante do tipo penetrante seja o preferido;
 - Ceratomalácia – com uso de transplante circular lamelar periférico;
 - Estafilomas limbares.
- Finalidade terapêutica:
 - Ceratite herpética em atividade que não responde a tratamento clínico;
 - Úlceras bacterianas fúngicas;
 - Distrofia epitelial recorrente;
 - Ceratites alérgicas ou autoimunes que não respondem à medicação local e sistêmica adequada;
 - Úlcera de Mooren – usam-se enxertos periféricos associados à administração de imunossuppressores; entretanto, se a córnea estiver perfurada, a indicação recai sobre o enxerto do tipo penetrante;
 - Pterígio recidivados – quando o eixo visual está comprometido, remove-se o pterígio com a realização de enxerto lamelar para restabelecer a transparência corneana;
 - Cistos ou tumores dermóides – podem ser profundos e extensos, atingindo o eixo visual e necessitando, após sua remoção, de transplante corneano;
 - Epiteliomas límbicos;
 - Carcinomas epibulbares;
 - Melanomas, quando penetram na córnea.
- Finalidade estética – para melhorar o aspecto ocular.
- Finalidade preparatória – quando a situação corneana for intensamente alterada pela vascularização ou estado trófico, o enxerto lamelar pode restabelecer as condições ideais para a realização de um posterior enxerto penetrante de sucesso.

B – Enxertos lamelares posteriores

Estão indicados nos casos em que houver somente comprometimento da camada posterior da córnea (endotélio) e com finalidades ópticas. Existem diferentes técnicas para sua realização, e as mais utilizadas entre elas são: *Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty* (DSAEK), *Descemet's stripping endothelial keratoplasty* (DSEK) e *Descemet's membrane endothelial keratoplasty* (DMEK).

C – Enxertos penetrantes

- Finalidade óptica – usado para a remoção das opacidades ou outras alterações corneanas que interfiram na função visual:
 - Leucomas – que atinjam o eixo visual, como ocorre nas ceratites herpética, intersticial, bacteriana e nas distrofias hereditárias e de Fuchs;
 - Irregularidades na topografia que causam o adelgaçamento da córnea, como o ceratocorne, ectasias marginais, afinamentos após úlceras tróficas ou traumáticas e descemetocelce;
 - Edema de parênquima por lesão endotelial, como no edema congênito de córnea e em casos de ceratite bolhosa pós-facectomia;
 - Leucomas centrais traumáticos;
 - Enxertos anteriores opacificados.
- Finalidade tectônica – o enxerto tem função de repor as perdas de substâncias:
 - Úlceras ou descemetocelces perfuradas;
 - Traumatismos corneanos com perda de substância;
 - Fístulas com epitelização da câmara anterior.
- Finalidade terapêutica – para auxílio e solução de lesão corneana que não responde a tratamento clínico:
 - Ceratites herpéticas;
 - Ceratites bacterianas ou fúngicas;
 - Ceratites por *Acanthamoeba*;
 - Úlceras de Mooren.
- Finalidade estética – quando o enxerto é utilizado com a finalidade de melhorar o aspecto estético do olho, sem condições de melhora visual.
- Finalidade preparatória – para melhorar as condições corneanas para um posterior enxerto com finalidade óptica:
 - Queimaduras físicas ou químicas;
 - Córneas intensamente vascularizadas.

São indicações que possibilitam a inscrição na lista de espera para transplante de córnea, em caráter de condição de urgência, os potenciais receptores portadores de:

- Perfuração do globo ocular;
- Iminência de perfuração de córnea – descemetocelce;

- Receptor com idade inferior a 7 anos que apresente opacidade corneana bilateral;
- Úlcera de córnea sem resposta a tratamento clínico;
- Falência primária, até o nonagésimo dia consecutivo à realização do transplante, da realização do transplante com córnea viável para transplante óptico.

Casos que não estejam previstos nesse regulamento deverão ser avaliados pela Câmara Técnica Estadual (CTE) correspondente.

“A indicação de priorização é de competência médica, portanto o pedido de priorização é feito pela equipe responsável. Assim, o pedido, juntamente com documentos que comprovem a gravidade do quadro, é encaminhado para a Central de Transplantes”⁶.

PRINCIPAIS CONTRAINDICAÇÕES PARA REJEIÇÃO DE DOADORES DE CÓRNEA

Idade

Sabe-se que a densidade das células endoteliais e sua vitalidade decaem com o tempo, de modo que o critério utilizado para o aceite do doador, quanto à idade, fica em torno dos 2 aos 70 anos. Entretanto, é importante não usar como parâmetro de exclusão apenas a faixa etária sumariamente, pois o que define o uso do enxerto é a condição endotelial, que obviamente deve ter sua análise feita individualmente e possibilita a avaliação criteriosa sobre tecidos de doadores limítrofes e o uso do enxerto de acordo com as condições dele. Alguns estudos⁷, como o *Cornea Donor Study*, demonstraram que a córnea não deve ser considerada inadequada para transplante apenas pela idade avançada do doador, mas deve-se levar em conta a sua qualidade tecidual e a contagem endotelial.

Tempo

O critério tempo é importante no processo de transplante de todos os órgãos. A doação de tecidos oculares talvez tenha uma das exigências mais flexíveis quanto ao critério tempo entre a morte do doador e a finalização do transplante, entretanto não foge à observação de limites temporais. Atualmente, não se recomenda o uso de olhos que tenham sido enucleados após 6 horas da morte, em temperatura ambiente, pois, a partir desse tempo, ocorrem alterações eletrolíticas e de pH no humor aquoso que determinam alterações endoteliais e que podem comprometer o resultado do transplante. Portanto, a enucleação deve ser realizada com técnica estéril, por profissional médico habilitado, devidamente treinado e em até 6 horas após a morte, mantendo-se, nesse período, as pálpebras fechadas para evitar erosões no tecido corneano. Pode-se também utilizar compressas úmidas sobre os olhos, com ou sem gelo, e manter o cadáver em refrigerador, medidas que prolongam o tempo para a remoção das córneas⁵.

A permanência da córnea por tempo prolongado nos meios de preservação pode estar associada a sua pior qualidade e maior índice de falência primária. Mesmo após a criação de meios que possibilitam a preservação das córneas por até 14 dias, estudos experimentais e clínicos mostraram maior perda endotelial e falência primária quando se excede o período de sete dias. A remoção da córnea pode ser feita diretamente ou após a enucleação do globo ocular. Esta última tem vantagens pela maior simplicidade da técnica, além de permitir melhor avaliação da córnea e remoção da esclera para armazenagem em banco de esclera.

Transmissão de enfermidades e condições clínicas diversas

É obrigatória a realização de exames laboratoriais de alta sensibilidade e especificidade para a identificação de doenças transmissíveis pelo sangue. Esses exames devem ser feitos em amostra de soro ou plasma do doador, testada com reagentes para diagnóstico de uso *in vitro* registrados na Anvisa/MS. Quando a triagem laboratorial for executada por laboratório terceirizado, o Banco de Olhos ou o Banco de Tecidos Oculares (BTOC) deve formalizar um contrato para a prestação desse serviço. Os exames laboratoriais obrigatórios são: HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV-1 e anti-HIV-2.

A) Contraindicações absolutas:

- Morte de causa desconhecida;
- Morte por doença do sistema nervoso central de etiologia desconhecida;
- Doença de Creutzfeldt-Jakob;
- Panencefalite esclerosante subaguda;
- Rubéola congênita;
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- Síndrome de Reye;
- Encefalite subaguda por citomegalovírus;
- Sepses;
- Hepatite viral;
- Raiva;
- Enfermidades intrínsecas do olho (retinoblastoma, conjuntivite, irite, glaucoma, enfermidades corneanas, tumores do segmento anterior);
- Forma blástica de leucemia;
- Doença de Hodgkin;
- Linfossarcoma;
- Síndrome da imunodeficiência adquirida (Sida);
- Grupos de riscos (drogaditos em uso via endovenosa, hemofílicos, filhos de mães com Sida, prostitutas).

B) Contraindicações relativas:

- Esclerose múltipla;
- Doença de Parkinson;

- Esclerose lateral amiotrófica;
- Icterícia;
- Leucemia linfocítica crônica;
- Diabetes;
- Sífilis;
- Imunossupressão;
- Pacientes transfundidos;
- Pacientes submetidos à cirurgia intraocular ou do segmento anterior;
- Procedimentos refrativos corneanos, ceratotomia radial, inserções lamelares;
- Fotoablação por *laser*;
- Pacientes falecidos em respirador mecânico, pelo aumento de risco para pneumonia e sepse.

C) Critérios de exclusão da doação para utilização terapêutica:

Não podem ser obtidos, para utilização terapêutica, tecidos oculares de doadores cuja *causa mortis* tenha sido:

- Morte de causa desconhecida;
- Hepatite viral aguda;
- Sepse;
- Raiva;
- Aids;
- Doença de Creutzfeldt-Jakob;
- Panencefalite subguda esclerosante;
- Rubéola congênita;
- Linfomas ativos disseminados;
- Leucemias;
- Síndrome de Reye;
- Encefalite viral ativa ou encefalite de origem desconhecida ou encefalopatia progressiva;
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- Doença neurológica de diagnóstico indeterminado;
- Endocardite (bacteriana ou fúngica) ativa.

Não podem ser obtidos, para utilização terapêutica, tecidos oculares de doadores com exames sorológicos reagentes para os marcadores de HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV-1 e anti-HIV-2.

Não podem ser disponibilizados, para utilização terapêutica, tecidos oculares de doadores que, após retirada e avaliação pelo BTOC, apresentarem evidências clínicas de:

- Retinoblastoma;
- Tumores malignos do segmento anterior ocular.

Contraindicações relativas:

- Doadores submetidos à cirurgia ocular;
- Desordens congênitas ou adquiridas (cicatriz central na córnea, ceratocone, ceratogloblo);
- Inflamação ativa ocular.

Quando houver impossibilidade de constatar a *causa mortis* ou contra-indicações em tempo hábil, a retirada poderá ser realizada a fim de não prejudicar a obtenção dos tecidos oculares. Essa ocorrência deverá ser documentada, incluindo a sua justificativa.

TÉCNICA CIRÚRGICA

As infecções e as pressões intraoculares elevadas devem ser controladas previamente à cirurgia. É muito importante que a pressão intraocular esteja sempre abaixo do normal para o procedimento cirúrgico; utiliza-se, para isso, diurético ou manitol⁸.

Em relação ao instrumental, é imprescindível que se disponha de bom material, a começar por um microscópio com recurso de *zoom* e foco no pedal. É importante a obtenção de blefarostato especial que permita expor e sustentar o globo ocular, ou seja, que permita boa abertura e sutura dos anéis do blefarostato junto à esclera. O fio de sutura amplamente utilizado é o náilon 10-0 ou 11-0, por ser inabsorvível, de baixa toxicidade e visível; também podem ser usados polipropileno (Prolene) e poliéster (Mersilene)⁵.

Para manter os olhos abertos, deve-se usar blefarostato na fixação do olho, utilizando quatro pontos de seda para fixar o anel externo à esclera em quadrantes diferentes.

Sabe-se que a retirada do botão doador deve ter entre 7,0 e 8,5 mm, pois abaixo desse valor o paciente pode apresentar maior grau de astigmatismo pós-operatório, além de cicatrizes na parte central; acima desse valor, há mais complicações⁵.

A retirada da córnea doadora sempre deve preceder o implante dela, considerando o risco de contaminação; para diminuir o risco de infecção, o tempo de abertura do olho do receptor deve ser reduzido. A mínima inclinação na trepanação da córnea (técnica de retirada da córnea com o trépano – instrumento utilizado para fixar e remover a córnea) pode vir a formar um botão assimétrico, levando ao astigmatismo.

Na retirada de córnea receptora, o diâmetro do botão corneano deve ser maior que a borda pupilar, evitando coincidir com a linha de sutura⁹.

Existem várias técnicas de sutura; elas têm por objetivo diminuir e manusear o astigmatismo pós-operatório, além de reduzir a reação inflamatória. A sutura deve ser realizada em pontos diametralmente opostos, a começar pela posição de 12 horas, e para isso ela pode ser interrompida, contínua (simples ou dupla) ou combinada⁵.

Após terminar o procedimento, é preciso verificar a profundidade da câmara anterior, avaliando a possibilidade de sinéquias, e verificar a impermeabilidade da sutura, usando soro fisiológico isotônico como teste⁸.

CUIDADOS CLÍNICOS

A chance de bons resultados no transplante de córneas depende da experiência do cirurgião, das condições do botão doador e, sobretudo, das condições do receptor e da doença corneana de base. Doenças que não apresentam processo inflamatório como ceratocone e distrofias têm os melhores índices de sobrevida do enxerto⁵.

No pós-operatório imediato, deve-se prescrever colírio de corticosteroide associado a antibiótico (prednisolona ou dexametasona, e gatifloxacino, moxifloxacino ou ofloxacino). O uso de corticosteroides é discutível, pois interfere na cicatrização e, ao mesmo tempo, suprime uma possível resposta autoimune. No caso de reação inflamatória intensa, podem ser usados colírios midriáticos e cicloplégicos. O procedimento pode ser realizado em caráter ambulatorial; não é obrigatória a hospitalização do paciente. Quanto mais precoce o pós-operatório, maior é o cuidado que se deve ter:

- Verificar as bordas de sutura da córnea, pela possibilidade de vazamento do humor aquoso;
- Checar se há reação da câmara anterior e vítreo; havendo presença de hipópio (pus na câmara anterior) ou reação inflamatória intensa, é preciso considerar a possibilidade de endoftalmite, causada geralmente por *Staphylococcus epidermidis*;
- Verificar se o paciente não apresenta dor ocular ou edema corneno (de pequena intensidade na maioria dos casos), sintoma e sinal respectivos de aumento da pressão intraocular⁸.

COMPLICAÇÕES

O período inicial do pós-operatório de transplante de córneas tem por objetivo a restauração do epitélio corneano, controle do processo inflamatório, prevenção de infecções e tratamento de possíveis complicações cirúrgicas. A rejeição e a falência do enxerto constituem a principal complicação do tratamento de transplante de córnea. Cabe lembrar que quanto mais precocemente for detectada uma dessas complicações, maior será a chance de sucesso do procedimento⁵.

A falência do botão corneano pode ser classificada em primária ou secundária. A falência primária ocorre quando a córnea transplantada nunca recupera sua transparência, apresentando edema no pós-operatório mesmo com uso de medicação; não há uma explicação clara para esse tipo de falência, entretanto parece ter relação com o tempo prolongado de preservação da córnea. A falência secundária ocorre em decorrência de um processo imunológico do receptor contra o doador. A principal causa de falência secundária, a longo prazo, é a perda endotelial (a córnea de um adulto apresenta perda de 0,6% do endotélio por ano; no caso de transplante de córnea, a perda endotelial pode atingir mais de 7% ao ano)⁸.

A orientação do paciente em relação aos sinais clínicos prováveis de rejeição (dor, diminuição da acuidade visual e hiperemia conjuntival) é de extrema importância. Se estiver presente algum sinal como hiperemia conjuntival, injeção ciliar ou edema de córnea, é necessária avaliação imediata pelo oftalmologista⁵.

A rejeição pode ser do tipo epitelial, estromal ou endotelial. A rejeição epitelial pode apresentar-se com infiltrados subepiteliais semelhantes aos infiltrados corneanos que se encontram nas conjuntivites por adenovírus. As lesões epiteliais no pós-operatório imediato geralmente estão relacionadas ao trauma no olho, fechado de maneira indevida sob curativo oclusivo. Na presença dessas lesões, o tratamento deve ser imediato e intenso, de modo a preservar a vitalidade da córnea doadora. A rejeição estromal acomete toda a córnea ou parte dela com edema importante do estroma. A rejeição endotelial pode se apresentar de forma difusa, com presença de precipitados ceráticos. Os principais sintomas são dor, fotofobia e diminuição da acuidade visual.

Outras complicações

- Deiscência de sutura: sua retirada precoce pode provocar abertura da ferida cirúrgica, portanto deve-se mantê-la o máximo possível, desde que não haja astigmatismo nem indução de neovascularização;
- Infecção ocular: as condições de retirada do olho doador nem sempre são estéreis, e isso, aliado ao fato de o olho portador possuir alguma doença, diminui muito a vitalidade do tecido. O tratamento precoce é imprescindível para a preservação do olho e do transplante;
- Astigmatismo pós-operatório: representa a maior das complicações; caso ainda haja pontos, sua retirada seletiva pode diminuir ou eliminar o astigmatismo. Um pequeno astigmatismo residual pode ser corrigido com o uso de óculos;
- Catarata: durante o procedimento cirúrgico, pode ocorrer trauma direto sobre o cristalino, levando o paciente à catarata. Outros processos que podem predispor o paciente à formação de catarata são reação inflamatória e uso de corticosteroides por muito tempo. Quando há catarata, ocorre piora no prognóstico do enxerto, pelo fato de o trauma operatório provocar diminuição no número de células endoteliais;
- Glaucoma: o glaucoma (aumento da pressão intraocular) compromete a função de troca hídrica, exercida pelo endotélio, causando edema e opacificação do enxerto. A pressão intraocular deve ser medida pré e pós-transplante. Alguns processos inflamatórios, como irite, especialmente na presença de fibrina, ou sinéquias, podem elevar a pressão intraocular.

TRANSPLANTE LAMELAR ANTERIOR

O transplante lamelar anterior é um procedimento mais seguro, menos invasivo, por não haver penetração no globo ocular, e oferece menor risco de infecção, entretanto os resultados visuais costumam ser inferiores aos dos enxertos penetrantes. É indicado nas doenças corneanas que envolvem somente as camadas anteriores. Esse tipo de procedimento exige experiência do cirurgião no preparo das lamelas corneanas. Quando há doenças inflamatórias recidivantes, complicação comum nesse tipo de transplante, os resultados são melhores no transplante penetrante. Apresenta como vantagens o fato de a córnea doadora não ne-

cessitar de endotélio, pós-operatório e cicatrização mais rápidos e menor incidência de rejeição; por outro lado, apresenta como desvantagens o fato de ser mais difícil tecnicamente, a formação de irregularidades por opacificação e vascularização da interface, e consequente baixa da acuidade visual⁵.

TRANSPLANTE LAMELAR PROFUNDO

O transplante lamelar profundo é um procedimento mais seguro e menos invasivo, oferecendo menor risco de infecção, entretanto os resultados visuais costumam ser inferiores aos dos enxertos penetrantes. É indicado nas doenças corneanas que envolvem somente as camadas posteriores (endotélio). Esse tipo de procedimento exige experiência do cirurgião e material apropriado no preparo das lamelas corneanas. Apresenta como vantagens pós-operatório e cicatrização mais rápidos, menor astigmatismo corneano e menor incidência de rejeição; por outro lado, apresenta como desvantagens o fato de ser mais difícil tecnicamente, a formação de irregularidades por opacificação e vascularização da interface, e baixa da acuidade visual.

CIRURGIA TRÍPLICE

Denominam-se cirurgia tríplice a correção simultânea da catarata e a realização de transplante de córnea, estando indicada nos casos em que há diagnóstico de opacificação do cristalino e alteração corneana, seja por descompensação endotelial ou por opacidade que interfira no eixo visual. A técnica utilizada é a *open sky*: procedimento sem grandes dificuldades, que consiste em facectomia e implante da lente realizados com a câmara anterior aberta⁵.

RESULTADOS

A cirurgia de transplante de córnea tem, progressivamente, resultados mais satisfatórios. Isso se deve à melhora tecnológica do instrumental de microcirurgia, ao aprimoramento dos meios de conservação, ao melhor controle médico do pós-operatório e ao melhor entendimento da fisiologia. Além disso, alguns pontos são importantes como a idade do doador, o tempo decorrido após o óbito e a doença que ocasionou a morte, bem como os cuidados pós-operatórios. Apesar disso, é possível que o resultado seja comprometido por falha do transplante, tanto por fatores imunológicos como por fatores não imunológicos¹⁰.

A falha do transplante na fase precoce tem como causa principal problemas endoteliais e ocorre nas primeiras quatro semanas, sendo raros os casos de reação autoimune nesse período. Essa falha precoce decorre do traumatismo cirúrgico, má conservação da córnea ou idade avançada do doador. As rejeições autoimunes nessa etapa precoce são mais frequentes em olhos que já sofreram transplantes com rejeição.

A falha por rejeição do enxerto ocorre após o período de quatro semanas, mas pode ocorrer também após meses ou anos da cirurgia. Outras causas de falha podem ser a recorrência

da doença original que motivou o transplante ou fatores locais desfavoráveis que existiam previamente, como filme lacrimal alterado, epitelopatias e lesões anatômicas e funcionais da pálpebra⁵.

Alguns centros oftalmológicos divulgam suas casuísticas referentes aos resultados dos transplantes de córneas. Em estudo retrospectivo dos transplantes penetrantes de córnea da Santa Casa de Porto Alegre, entre 1990 e 1998, observou-se que, dos 31 pacientes submetidos a transplante de córnea e avaliação oftalmológica na época do estudo, 20 (64,5%) apresentaram melhora da acuidade visual. Desses, 11 pacientes restantes não apresentaram melhora da acuidade visual, 8 apresentaram sinais de rejeição no momento da consulta e os 3 restantes não apresentaram sinais de rejeição. Não houve falência de nenhum transplante examinado¹¹.

Já em estudo sobre rejeição corneana pós-transplante de córnea, do Banco de Olhos do Hospital São Paulo, com a casuística de transplantes realizados no ano de 1998, dos 113 transplantes realizados, 20 casos (17,69%) apresentaram rejeição do botão transplantado. Desses 20 casos, 9 apresentavam sinéquias, 4 tinham neovasos, 8 apresentaram aumento da pressão intraocular e 7 já haviam se submetido a transplante de córnea prévio¹².

BANCO DE OLHOS

Função e organização

Primordialmente, a função de um Banco de Olhos é promover a doação, devendo estar capacitado para obter, conservar e distribuir o tecido doador para as instituições e cirurgias que realizam o transplante. A Associação Brasileira de Transplante de Órgãos e Tecidos, com base em seus dados, estima que em 2007 foram realizados 9.940 transplantes de córnea no Brasil. Um fator responsável pelo crescente número de transplantes de córneas é o trabalho realizado pelos Bancos de Olhos, que promovem notificação mais rápida, com melhor preservação e, conseqüentemente, melhores resultados dos transplantes⁵.

Em se tratando de sua organização, o EBAA (*Eye Bank Association of America*) preconiza um modelo de gestão de Banco de Olhos que contemple direção administrativa, direção médica, conselho diretor, pessoal técnico e suporte financeiro.

Na direção administrativa, tem-se um diretor executivo, que funciona como elo entre a comunidade e os profissionais ligados ao transplante. Ele poderá atuar em programas de doação, bem como contatar e recrutar instituições para auxiliar nos propósitos do Banco de Olhos. Além disso, pode estar próximo de profissionais da saúde como legistas, médicos, enfermeiros, entre outros, de forma a sensibilizá-los sobre a importância e a necessidade de obtenção de doadores.

Na direção médica, tem-se um médico oftalmologista com treinamento em transplante de córnea, cuja responsabilidade é manter a qualidade dos tecidos doados e remover e conservar as córneas doadas. O conselho diretor tem seu papel na comunidade, defendendo

as causas referentes ao Banco de Olhos, determinando objetivos, elegendo os membros do banco, entre outras funções.

De forma global, o Banco de Olhos deve atuar na informação e na promoção das doações, em contato com os meios de comunicação, escolas, hospitais, grupos religiosos e instituições comunitárias. Na hora de informar a comunidade sobre doação, a abordagem deve ser baseada no cadastramento de doadores, mas também no esclarecimento de que os familiares são grandes agentes da doação, visto que são eles que autorizam legalmente a doação.

Aspectos éticos

No que tange à distribuição, a utilização das córneas obedece a critérios próprios de cada instituição, mas que estão geralmente baseados em normas já aceitas pela maioria dos Bancos de Olhos. Entre essas normas, está a de que o paciente que necessita de transplante é agendado de forma cronológica em uma lista mantida pela CNNCDO⁵.

Neste ponto é necessário lembrar aspectos éticos que devem reger as ações médicas. A *Pan-American Association of Eye Banks* traz em seu código de ética importantes questões, como:

Art. 1º – Os tecidos oculares não podem ser comprados ou vendidos.

Art. 2º – Os tecidos oculares doados ao Banco de Olhos serão distribuídos sem discriminação de idade, sexo, religião, cor ou nacionalidade.

Art. 3º – Os tecidos oculares serão distribuídos somente a oftalmologistas especializados, de acordo, rigorosamente, com a ordem de solicitação, exceto em caso de comprovada emergência.

Art. 4º – A remoção dos tecidos oculares doados será feita respeitando-se, sempre, os sentimentos dos familiares imediatos do doador.

Art. 5º – Os nomes dos doadores e dos receptores não serão divulgados sem o consentimento, por escrito, das partes envolvidas.

Art. 6º – As doações de olhos serão solicitadas, sempre, respeitando-se a dignidade da família.

Art. 7º – As arrecadações de fundos serão feitas de acordo com princípios estritamente éticos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. http://www.abto.org.br/download/Portaria2600_GM.pdf.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Transplantes realizados em 2010. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dados_estatisticos_2010.pdf.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Lista de espera de órgãos em 31 de dezembro de 2010. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/listadeespera_200411.pdf.
4. Sano FT, Dantas PEC, Silvino WR *et al.* Tendência de mudança nas indicações de transplante penetrante de córnea. *Arq Bras Oftalmol* 2008; **71** (3): 400-404. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000300018.
5. Marcon IM *et al.* Banco de olhos e transplante de córnea. In Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann J, Pestana JOM (eds). *Transplante de órgãos e tecidos*. 2ª ed. Segmento Farma: São Paulo, 2006, pp 860-876.
6. Secretaria de Estado da Saúde do Estado do Paraná. Central Estadual de Transplantes do Paraná. Manual do Paciente – Transplante de Córnea. <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/MANUAISDOPACIENTETETRANSPLANTE/ManualdoPacientedeCornea.pdf>. (acessado julho 2015).
7. Cornea Donor Study Investigator Group; Gal RL, Dontchev M, Beck RW *et al.* The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology* 2008; **115** (4): 620-626.
8. Hoffling-Lima AL, Moeller CTA, Freitas D, Martins EN (orgs). *Manual de condutas em oftalmologia*. Atheneu: São Paulo, 2008.
9. Sugar A, Sugar J. Techniques in penetrating keratoplasty: a quarter century of development. *Cornea* 2000; **19** (5): 603-610.
10. SanoI RY, SanoII FT, Dantas MCN *et al.* Análise das córneas do Banco de Olhos da Santa Casa de São Paulo utilizadas em transplantes. *Arq Bras Oftalmol* 2010; **73** (3): 254-258.
11. Fabris C, Corrêa ZMS, Marcon AS *et al.* Estudo retrospectivo dos transplantes penetrantes de córnea da Santa Casa de Porto Alegre. *Arq Bras Oftalmol* 2001; **64** (5): 449-453.
12. Chalita MRC, Diazgranados EBM, Sato EH *et al.* Rejeição corneana pós-transplante de córnea: análise de dados do Banco de Olhos do Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina. *Arq Bras Oftalmol* 2000; **63** (1).

Eduardo Mainieri Chem • Carolina Franke Markarian
• Elisa Vasconcellos Soares Prignon

BANCO DE PELE

Introdução

Os bancos de pele têm a função de captar, preservar e disponibilizar lâminas de pele humana alógena (pele de indivíduos diferentes, mas de mesma espécie), com a finalidade de transplante. As principais indicações clínicas para a utilização de pele alógena são queimaduras profundas e extensas e grandes defeitos cutâneos provocados por trauma. A cobertura e o fechamento das feridas são essenciais para o tratamento e a manutenção da vida desses pacientes. Assim, nos casos em que grande parte da superfície corporal do paciente é comprometida e o seu estado clínico é grave, não havendo possibilidade de realização de autoenxerto, indica-se o aloenxerto de pele para recobrir e fechar temporariamente as áreas lesadas. Assim, o transplante de pele proveniente de bancos de pele evita, num primeiro momento, que novas áreas do corpo sejam utilizadas como zonas doadoras para o recobrimento das feridas preexistentes, diminuindo a agressão ao organismo.

Captação de pele

A pele humana disponibilizada pelos bancos de pele pode ser obtida de doadores vivos, a partir de pele retirada em procedimentos cirúrgicos independentes, como abdominoplastias, ou de doadores falecidos. Como a quantidade de pele que pode ser retirada de doadores vivos é extremamente limitada, os doadores falecidos são a melhor fonte de obtenção desse tecido. Entre os doadores falecidos, estão os que sofreram morte encefálica (doadores de múltiplos órgãos) e aqueles que sofreram parada cardiorrespiratória e que podem doar apenas tecidos.

A captação de lâminas de espessura parcial fina (contendo epiderme e cerca de 1/4 da espessura da derme) é feita em centro cirúrgico por equipe multidisciplinar constituída por um médico-cirurgião plástico e um biomédico ou biólogo. A retirada da pele é idealmente realizada com o auxílio de um dermatômo elétrico, mas também pode ser feita com faca de Blair. As zonas doadoras indicadas são tronco, coxas e pernas, sendo essa última apenas retirada em doadores do sexo masculino. No momento da retirada da pele, já não há mais circulação sanguínea no doador, mesmo quando se trata de doadores com morte encefálica, uma vez que a retirada dos tecidos (pele e córneas) é realizada depois da retirada dos outros órgãos. Com isso, praticamente não há sangramento da região doadora (Figura 19.1).



Figura 19.1. Coxa esquerda de doador após a retirada de pele. A seta indica a transição entre a parte da coxa em que a pele já foi retirada (à esquerda) e a coxa com pele intacta (à direita).

A seleção adequada dos doadores e o cuidado com a antissepsia são de extrema importância para evitar infecções oriundas do enxerto alógeno no paciente transplantado. Para tanto, análises sorológicas que incluem detecção de HIV (vírus da imunodeficiência humana), HTLV (vírus T-linfotrófico humano) I e II, HCV (vírus da hepatite C), HBV (vírus da hepatite B), citomegalovírus (IgM e IgG), sífilis, doença de Chagas e toxoplasmose (IgM e IgG) são realizadas em todos os doadores. Mesmo com a adoção de técnicas assépticas rigorosas, é necessário que amostras do tecido passem por testes microbiológicos que verificam a presença de micro-organismos patogênicos; somente após os resultados microbiológicos e sorológicos negativos, os tecidos são liberados para a preservação.

Métodos de preservação da pele

A pele alógena pode ser conservada utilizando-se diversos métodos. O principal impacto da escolha da técnica de preservação é a manutenção do enxerto viável ou não viável¹. Os dois métodos mais utilizados mundialmente são a preservação em altas concentrações de glicerol ou a criopreservação².

Preservação por glicerol

A técnica de preservação em glicerol foi desenvolvida pelo *Euro Skin Bank* (Beverwijk), em 1985, e consiste em imobilizar a água intracelular com o aumento da concentração de glicerol até 85%^{3,4}. O sequestro da água e a manutenção da pele em baixas temperaturas minimizam as reações de degradação do tecido, possibilitando o armazenamento de pele a longo prazo¹. A pele conservada em altas concentrações de glicerol é desvitalizada, porém a estrutura anatômica é mantida intacta⁵. Em glicerol a 85%, concentração ideal para a mínima degradação e a melhor consistência, a pele pode ser estocada em geladeiras de 4 a 8 °C por até dois anos². Tendo em vista a pequena quantidade de pele disponível nos bancos, mesmo considerando o estoque de pele internacional, a durabilidade de dois anos é mais que suficiente. Antes de seu uso clínico, é essencial que o glicerol, que é tóxico para as células vivas do receptor, seja removido por meio de lavagens repetidas com solução fisiológica. Essa reidratação da pele também permite que ela recupere a sua pliability⁶. Uma vantagem da técnica de preservação em glicerol é a redução da imunogenicidade em comparação com a pele viável, o que resulta em rejeição mais tardia do enxerto⁷.

Criopreservação

A técnica de criopreservação consiste na diminuição lenta e progressiva da temperatura e, quando associada ao uso de crioprotetores e soluções salinas tamponadas, mantém boa parte das células da pele viáveis. Após ser incubado na solução crioprotetora, o enxerto de pele é congelado com a utilização de um programa de congelamento que diminui a temperatura gradativamente (1 °C por minuto), sendo armazenado de -80 a -196 °C em nitrogênio líquido ou em vapor de nitrogênio⁸. Durante o transporte, essa mesma faixa de temperatura deve ser mantida. Para sua utilização, a pele deve ser descongelada rapidamente a 37 °C, removendo-se, logo em seguida, o crioprotetor. A manutenção de células viáveis nos enxertos de pele criopreservados não confere melhora clínica em relação aos enxertos conservados em glicerol, portanto a principal vantagem dessa técnica é o armazenamento prolongado do tecido.

Transplante de pele alógena preservada em glicerol

A quantidade de pele alógena necessária para transplante depende do peso e da altura do receptor, da extensão das feridas ou queimaduras e do método de aplicação do enxerto.

A área a ser coberta, bem como a quantidade de pele alógena necessária, é determinada pelo médico transplantador, e as lâminas de pele podem ser aplicadas no seu tamanho normal ou ser expandidas para serem aplicadas na forma de “malha” (*mesh graft*)⁹ (Figura 19.2).

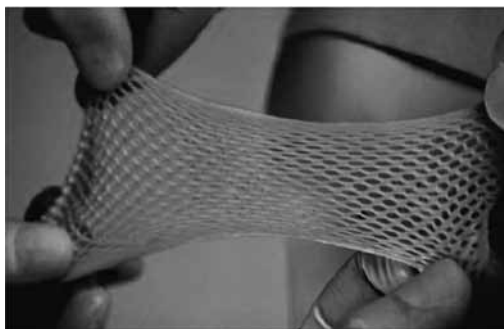


Figura 19.2. Lâmina de pele humana expandida.

A pele transplantada é integrada da mesma maneira que ocorre com um enxerto autólogo. Ambos passam por uma fase de embebição plasmática, na qual ocorre aderência do enxerto por meio de coágulos de fibrina, seguida por uma fase vascular em que ocorre inosculação a partir de vasos do leito do receptor¹⁰. Como a pele é um órgão extremamente imunogênico, à medida que ocorre neovascularização, as células de defesa do receptor entram em contato com as células do enxerto, que passam a ser reconhecidas como não próprias⁷. Consequentemente, inicia-se o processo de rejeição, que culmina com morte do enxerto, seguida pelo desprendimento dele, aproximadamente, 21 dias após a enxertia. A rejeição pode ocorrer mais tardiamente em decorrência do estado de imunossupressão em que se encontra o paciente com queimaduras extensas. Entretanto, quando isso ocorre, o paciente normalmente apresenta quadro clínico mais estável e pode ser submetido ao procedimento do autoenxerto, o qual é definitivo.

Embora o uso de aloenxerto seja bastante eficiente, no país o número de doadores é muito pequeno diante da demanda. Além disso, o preparo da pele alógena é feito em bancos de tecidos, os quais existem em pequeno número na América Latina.

INDICAÇÕES CLÍNICAS PARA O TRANSPLANTE DE PELE ALÓGENA

Queimaduras

Os avanços no suporte a pacientes com grandes queimaduras têm levado ao aumento da sobrevida desses pacientes. A abordagem mais eficiente das alterações hemodinâmicas iniciais, o uso de antimicrobianos tópicos e, principalmente, a realização de desbridamento precoce culminam com redução de sepse, bem como da ocorrência de falência de múltiplos órgãos. Esses avanços no suporte resultam no aumento de sobrevida de pacientes que

sofreram graves queimaduras, o que exige que novos curativos temporários e coberturas permanentes sejam desenvolvidos para melhor resolução estética e funcional em casos de queimaduras complexas^{10,11}.

Um substituto de pele ideal deveria possuir as seguintes características: ser de baixo custo, possuir efeito analgésico, ter tempo de vida longo, não ser antigênico, ser flexível, prevenir perda de líquidos e eletrólitos, servir como barreira contra infecções, adaptar-se a feridas irregulares, acompanhar o crescimento de crianças e ser aplicado em um único procedimento. Várias soluções foram desenvolvidas, mas nenhuma resolve todas essas questões, embora cada uma possua suas indicações de uso¹¹.

A cobertura temporária das queimaduras com pele alógena alivia a dor, fornece uma barreira contra infecção, reduz a perda de água e eletrólitos, intensifica a formação de tecido de granulação, estimula a epitelização e a cicatrização, e melhora o conforto do paciente. Ela funciona como **curativo temporário** após desbridamento precoce da área necrótica. O transplante possibilita que o paciente melhore do ponto de vista clínico, nutricional e infeccioso, permitindo que o autoenxerto possa ser realizado em substituição do enxerto alógeno. A pele alógena também é utilizada como cobertura temporária para enxertos autólogos do tipo *mesh graft*, realizados imediatamente após o desbridamento da área queimada⁹.

Classificação das queimaduras

Queimaduras são lesões ocasionadas por traumas decorrentes de calor, congelamento, eletricidade, substâncias químicas ou irradiação. Tradicionalmente, são classificadas, quanto à profundidade da lesão, em primeiro, segundo e terceiro graus¹⁰.

Queimaduras de primeiro grau

O primeiro grau é caracterizado por lesões restritas à camada mais superficial da pele-epiderme. O tecido apresenta eritema doloroso, hiperemia e ausência de flictenas (bolhas que se formam abaixo da epiderme, com conteúdo líquido no interior). Não ocorrem alterações hidroeletrólíticas ou clínicas importantes¹⁰. O enxerto alógeno de pele não é indicado nesse tipo de queimadura.

Queimaduras de segundo grau

As queimaduras de segundo grau atingem a derme (parcial ou totalmente), além da epiderme. Há formação de flictenas, que se rompem com facilidade, deixando a camada dérmica exposta. Ocorre reepitelização a partir das células da camada basal dos anexos (glândulas sebáceas e sudoríparas e, principalmente, folículo piloso), com resolução da lesão em um período de 15 a 20 dias após o trauma¹⁰. Como resultado de uma estase capilar no leito da queimadura durante as primeiras 48 horas, há chance de o leito secar, tornando a queimadura mais profunda. Isso pode ser prevenido com o enxerto de pele alógena nas primeiras

6 horas após a ocorrência da queimadura. Além disso, significativa redução da dor é verificada logo após a aplicação do enxerto. Em um primeiro momento, a pele de doador é aderente e permanece no local como um enxerto flexível. Geralmente, uma rápida epitelização ocorre e o aloenxerto começa a ressecar e a desprender⁹.

Queimaduras de terceiro grau

Nas lesões de terceiro grau, ocorre necrose da epiderme e da derme, com destruição de todos os anexos dérmicos. O tecido celular subcutâneo pode ser atingido em níveis variados, bem como os tecidos muscular e ósseo. Há destruição das terminações nervosas, com consequente anestesia nas áreas queimadas. Essas queimaduras são de resolução demorada e quase sempre necessitam de desbridamento (retirada do tecido necrótico), enxerto de pele e, às vezes, amputação¹⁰. Após remoção cirúrgica do tecido necrótico, a ferida pode ser coberta com autoenxerto, dependendo da superfície doadora disponível e das condições clínicas do paciente. Se o enxerto é expandido numa razão de 1:4 ou mais, ou se há áreas de pele viável muito espalhadas, o leito da queimadura estará exposto e será muito vulnerável a infecções e desidratação. Esse enxerto autólogo pode ser coberto com pele alógena do tipo *mesh graft*, o que fornece cobertura flexível temporária para as áreas expostas⁹. A pele expandida (em malha) permite a ampliação da superfície de cobertura de cada lâmina, possibilitando o uso mais eficiente das áreas doadoras escassas. Partes da malha permanecem aderidas ao leito da ferida, proporcionando cobertura mais duradoura. A cicatrização dos interstícios da rede se dá por meio da migração dos queratinócitos a partir da moldura^{9,10}. O curativo temporário começa a ser rejeitado por pontos, os quais são utilizados pela “rede” formada pelo enxerto autólogo para promover a epitelização e consequente substituição do enxerto alógeno. Para essa aplicação, a pele preservada em glicerol deve sempre ser expandida para promover boa drenagem. A indicação nesses casos é expandir em uma razão de 1:1.5. O fechamento total do ferimento ocorre em quatro a cinco semanas⁹.

Defeitos cutâneos provocados por trauma

Enxerto de pele proveniente de banco também pode ser utilizado para cobertura de defeitos cutâneos provocados por traumas como amputações (Figura 19.3) e escalpelamento (Figura 19.4).

Feridas crônicas

Pele alógena conservada em glicerol pode ser de grande serventia na preparação, antes da realização de enxertos autólogos, nos casos de feridas crônicas. Esse tecido possui efeito de estimulação da limpeza e granulação do leito da ferida. Outro importante efeito é a redução da dor. Uma vez que a pele adere ao leito da ferida, pode ser substituída pelo autoenxerto⁹.

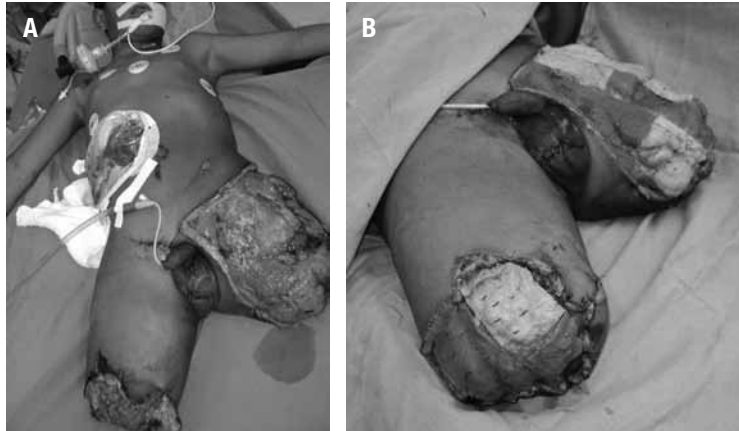


Figura 19.3. Defeito cutâneo provocado por atropelamento (A). Enxerto de pele alógena não expandida para cobertura da área exposta no pós-operatório imediato (B).



Figura 19.4. Transplante de pele alógena expandida para cobertura de perda cutânea por escalpelamento.

Banco de Tecidos Humanos Dr. Roberto Corrêa Chem da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

O Banco de Tecidos Humanos Dr. Roberto Corrêa Chem da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre foi inaugurado em junho de 2005, com a finalidade de disponibilizar pele alógena a todos os Centros de Tratamento de Queimados do Brasil.

No ano de 2006 começaram as doações da pele em excesso retirada em cirurgias estéticas, principalmente nas abdominoplastias. Com isso, o processamento para conservação e posterior liberação desse tecido tornou-se rotina no banco (Figura 19.5).

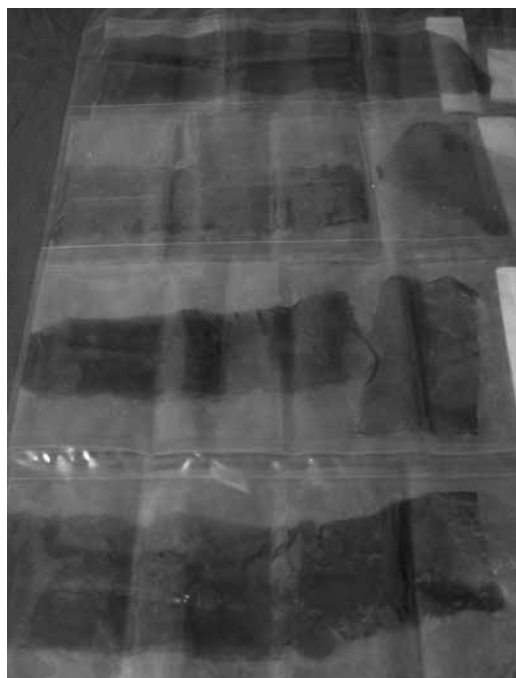


Figura 19.5. Lote de pele conservada em glicerol e liberada para transplante.

O ano de 2007 foi marcado por grandes conquistas, como a obtenção da autorização legal para a captação de pele de doador de múltiplos órgãos (com morte encefálica). Como consequência da captação em doadores falecidos, houve aumento de 17.690 cm² na área de pele captada em 2008.

O Banco de Tecidos Humanos Dr. Roberto Corrêa Chem teve como idealizador, mentor e fundador o Dr. Roberto Corrêa Chem (1942-2009). Esse foi um dos seus projetos de vida, e ele pôde ver seu sonho se tornar realidade. Infelizmente, não contamos mais com a presença física do Dr. Roberto Chem, mas seu espírito científico ficou tatuado em todos que puderam trabalhar com ele. É a ele que este capítulo é dedicado, por seu filho, Eduardo, e suas colegas de trabalho, Carolina e Elisa.

REFERÊNCIAS

1. Kearney JN. Guidelines on processing and clinical use of skin allografts. *Clin Dermatol* 2005; **23** (4): 357-364.
2. Pianigiani E, Ierardi F, Cherubini Di Simplicio F, Andreassi A. Skin bank organization. *Clin Dermatol* 2005; **23** (4): 353-356.
3. Kreis RW, Vloemans AF, Hoekstra MJ *et al.* The use of non-viable glycerol-preserved cadaver skin combined with widely expanded autografts in the treatment of extensive third-degree burns. *J Trauma* 1989; **29** (1): 51-54.

4. Ross A, Kearney JN. The measurement of water activity in allogeneic skin grafts preserved using high concentration glycerol or propylene glycol. *Cell Tissue Bank* 2004; **5** (1): 37-44.
5. Richters CD, Hoekstra MJ, van Baare J *et al.* Morphology of glycerol-preserved human cadaver skin. *Burns* 1996; **22** (2): 113-116.
6. Huang Q, Pegg DE, Kearney JN. Banking of non-viable skin allografts using high concentrations of glycerol or propylene glycol. *Cell Tissue Bank* 2004; **5** (1): 3-21.
7. Richters CD, Hoekstra MJ, du Pont JS *et al.* Immunology of skin transplantation. *Clin Dermatol* 2005; **23** (4): 338-342.
8. Blondet R, Gibert-Thevenin MA, Pierre C, Ehram A. Skin preservation by programmed freezing. *Br J Plast Surg* 1982; **35** (4): 530-536.
9. Euro Skin Bank: <http://www.euroskinbank.nl/>. (accessed September 2009).
10. Carreirão S, Cardim V, Goldenberg D. *Cirurgia plástica*. 1ª ed. Atheneu: São Paulo, 2005.
11. Lineen E, Namias N. Biologic dressing in burns. *J Craniofac Surg* 2008; **19** (4): 923-928.

Sérgio Roithmann • Bibiana de Souza Boger • Henrique Gomes Selbach Pereira
• Leonardo Juvenardi Dalmina • Rebeca Kollar Vieira da Silva
• Vinicius Campos Ferreira • Yuri Thomé Machado Strey

INTRODUÇÃO

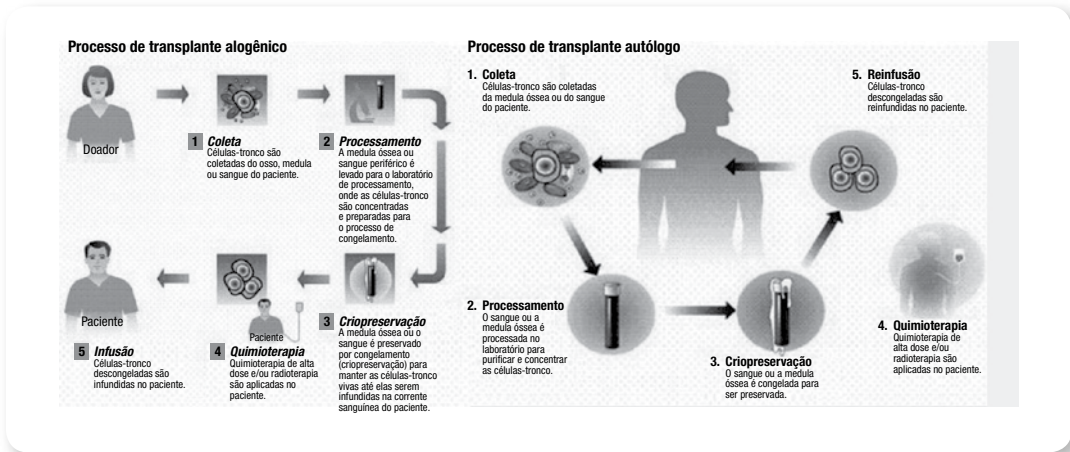
O transplante de medula óssea (TMO) é uma modalidade terapêutica para diferentes tipos de doenças hematológicas, oncológicas, imunológicas e genéticas. O sucesso do TMO está relacionado a duas características básicas das células-tronco hematopoiéticas:

- A capacidade de diferenciação das células-tronco dando origem a todos os tipos de células do sangue;
- A capacidade de autorrenovação das células-tronco, o que viabiliza hematopoiese continuada no receptor do transplante.

Por outro lado, barreiras importantes persistem e ainda limitam as indicações do procedimento: a necessidade de doadores compatíveis no sistema HLA, a toxicidade dos regimes de tratamento preparatórios para o transplante e as complicações imunológicas agudas e tardias.

O TMO pode ser feito a partir de um doador compatível no sistema HLA (transplante alogênico) ou, então, da própria medula do paciente (transplante autólogo). Além disso, as células-tronco hematopoiéticas podem ser coletadas diretamente da medula óssea, do sangue periférico (após estimulação com fatores de crescimento hematopoiéticos) ou do sangue de cordão umbilical. Os procedimentos utilizados nos transplantes são ilustrados na figura 20.1.

Do ponto de vista imunológico, uma diferença importante do TMO em relação aos transplantes de órgãos sólidos é que a rejeição (reação do hospedeiro contra o enxerto) é rara, ao passo que a reação do enxerto (as células da medula transplantada) contra os tecidos do receptor é a principal complicação do TMO¹.



Fonte: Adaptada de: <http://www.lymphomation.org/bmt>.

Figura 20.1. Processo de transplante de medula óssea alógeno e processo de transplante de medula óssea autólogo.

INDICAÇÃO DO DOADOR

O transplante alógeno de medula óssea, a princípio, pode ser empregado em todas as doenças que se originam das células progenitoras hematopoiéticas. As indicações mais frequentes são leucemias agudas, aplasias de medula óssea e doenças genéticas metabólicas¹.

O transplante autólogo de medula óssea é empregado principalmente no tratamento de linfomas, mieloma múltiplo e alguns tumores sólidos na infância (como neuroblastoma)^{2,3}. Experiências têm sido feitas no tratamento de doenças autoimunes, com benefícios para alguns pacientes⁴.

O quadro 20.1 resume as principais indicações do TMO.

A SELEÇÃO DO DOADOR

O quadro 20.1 resume as principais indicações do TMO. A compatibilidade do doador e do receptor no sistema HLA de classes I e II é obrigatória para o TMO. Os transplantes são realizados preferencialmente entre irmãos compatíveis. Podem ser aceitos doadores familiares parcialmente compatíveis, com até um antígeno HLA diferente do receptor. Mesmo assim, cerca de 70% dos candidatos a TMO não encontram um doador compatível na sua família⁵.

Nesses casos, duas alternativas são possíveis:

- 1) Doadores voluntários não relacionados ao paciente. Foram constituídos registros internacionais de doadores voluntários de medula óssea^{6,7}. Nesse sistema, doadores potenciais têm uma amostra de sangue coletada e seu HLA é tipado e cadastrado. O resultado fica à disposição da comunidade médica internacional. Um paciente em centros de transplante de medula aliados pode ter seu HLA comparado com os dos indivíduos registrados e, assim, potenciais doadores podem ser identificados.

Quadro 20.1. Principais indicações para o transplante de medula óssea

Doenças não neoplásicas
• Anemia aplásica grave (AAG)
• Hemoglobinúria paroxística noturna
• Anemia de Fanconi
• Imunodeficiências (Chediaki Higashi, Wiskott-Aldrich, imunodeficiência combinada severa)
• Osteopetrose
• Doenças de acúmulo (adenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática infantil)
• Talassemia maior
• Anemia falciforme (severa)
Doenças neoplásicas
• Leucemia mieloide crônica (LMC)
• Leucemia mieloide aguda (LMA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em segunda remissão
• Leucemia linfocítica aguda (LLA) em primeira remissão com fatores de mau prognóstico ou em remissões subsequentes
• Síndromes mielodisplásicas
• Mieloma múltiplo
• Linfomas não Hodgkin em segunda ou terceira remissão

Fonte: Adaptado de: Copelan, 2006¹.

A medula óssea ou as células do sangue periférico são coletadas no local de origem do doador e enviadas para o centro de TMO do paciente. No Brasil, a coordenação do registro é feita pelo Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (Redome), sediado no Instituto Nacional do Câncer (Inca, RJ)⁸. No Rio Grande do Sul, o registro dos doadores é feito pelo Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul, e as coletas podem ser feitas no Laboratório de Imunologia de Transplantes da Santa Casa de Porto Alegre.

- 2) Transplante de células do sangue de cordão umbilical. Com o conhecimento de que o sangue de cordão umbilical é rico em células progenitoras hematopoiéticas, constituíram-se bancos de sangue de cordão umbilical⁹. Nesse caso, após o parto, o sangue do cordão umbilical é recuperado após a expulsão da placenta, testado para diferentes vírus e congelado, tendo seu HLA tipado. Assim, essas células também ficam disponíveis para eventuais pacientes sem doador na família. Uma limitação desse tipo de transplante é o número relativamente reduzido de células precursoras hematopoiéticas em cada unidade coletada: esses transplantes estavam inicialmente destinados exclusivamente a crianças de até 30 kg. Uma estratégia para superar essa limitação é a de transplantar mais de uma bolsa (proveniente de diferentes cordões) em um indivíduo de maior peso. Os resultados iniciais são promissores¹⁰.

Finalmente, o transplante autólogo, utilizando a própria medula do paciente, pode ser uma opção em casos selecionados².

O PROCEDIMENTO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Coleta e infusão das células progenitoras hematopoiéticas

Diferente dos transplantes de órgãos sólidos, o TMO não é um procedimento cirúrgico. A medula óssea é coletada por punções aspirativas repetidas nas cristas ilíacas posteriores dos doadores e infundida em uma veia central do paciente. É possível observar todo o processo na figura 20.2.



Fonte: http://www.mozobil.com/patient/preparing_for_a_transplant.

Figura 20.2. Procedimento de transplante da medula óssea.

Alternativamente, as células progenitoras hematopoiéticas podem ser coletadas do sangue periférico do doador¹¹. Nesse caso, são necessárias estimulação e mobilização prévias das células da medula para o sangue. Isso é feito com a administração de um fator de crescimento do granulócitos (G-CSF), em injeções subcutâneas, nos cinco dias que antecedem a coleta das células.

A coleta é feita, então, em uma máquina de citafereze, capaz de separar, do sangue do doador, as células mononucleares, onde estão incluídas as células progenitoras.

As complicações para o doador são mínimas. No caso de coleta da crista íliaca, o procedimento geralmente é realizado sob anestesia geral. Dores moderadas no local das punções são frequentes, mas são tratáveis com analgésicos simples.

A coleta é geralmente feita em caráter ambulatorial, e o doador pode voltar às suas atividades normais em dois ou três dias. O método de coleta de células do sangue periférico é mais confortável para o doador, por evitar as punções e a anestesia geral.

Para o paciente, existem vantagens e desvantagens em cada um dos métodos. A principal vantagem no uso das células do sangue periférico é a maior velocidade de recuperação hematopoiética após o transplante. Por outro lado, o número de linfócitos injetados do doador também é maior e isso pode aumentar os riscos de complicações imunológicas após o transplante. Assim, a escolha do método de coleta deve ser individualizada^{11,12}.



Figura 20.3. Paciente realizando captação de células-tronco de medula óssea por aférese para posterior transplante autólogo.

Preparo do paciente para o transplante

Antes da coleta das células do doador, o paciente é internado para receber um condicionamento para o transplante. Os objetivos do condicionamento são:

- Mieloablação – destruição das células da medula do receptor para possibilitar a instalação e a proliferação das células da medula do doador;
- Erradicação do clone maligno, nos casos de doença neoplásica;
- Imunossupressão do receptor, para evitar a rejeição das células do doador a serem infundidas.

O esquema de condicionamento para o TMO consiste de grandes doses de quimioterapia associadas ou não à radioterapia de corpo inteiro¹.

Imunossupressão

No TMO, a imunossupressão pós-transplante visa principalmente à prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Em geral, é feita com uso de metotrexato no período precoce pós-TMO, associado à ciclosporina. A imunossupressão pode ser suspensa no primeiro ano pós-TMO se não houver reações do enxerto contra o hospedeiro¹³.

Cuidados na fase inicial do TMO

Após o regime de condicionamento, o paciente tem uma fase de pancitopenia severa, com duração de duas a três semanas, até que as células do doador tenham tempo de proliferar e repopular a medula óssea do receptor. Nessa etapa, o paciente necessita de suporte clínico intensivo, com transfusões de glóbulos vermelhos, plaquetas e antibióticos, tendo em vista as infecções associadas ao período de aplasia medular. Nessa etapa, o paciente geralmente fica internado em quarto com estrutura de isolamento protetor, preferencialmente em quarto dotado de filtro de partículas aéreas, para diminuir o risco de infecções fúngicas.

COMPLICAÇÕES

As complicações do TMO estão relacionadas principalmente à toxicidade dos regimes de condicionamento e, posteriormente, à DECH.

A mortalidade do TMO é elevada, situando-se entre 10% e 50%, dependendo da idade e da compatibilidade HLA do doador. Crianças têm evolução clínica muito melhor do que adultos. Pacientes acima de 55 anos têm prognóstico muito ruim com os esquemas clássicos de TMO. Recentemente, esquemas de condicionamento atenuados (regimes não mieloablativos) têm sido desenvolvidos, possibilitando o TMO em pacientes mais idosos¹⁴.

Complicações precoces

No curto termo, a complicação mais frequente é a mucosite orofaríngea e de todo o tubo digestivo. Ela pode ser muito severa, dura até duas semanas e, muitas vezes, obriga ao uso de analgésicos opiáceos e nutrição parenteral total. Também é frequente a síndrome de obstrução sinusoidal hepática (doença veno-oclusiva hepática), caracterizada por hepatomegalia dolorosa, retenção de fluidos e icterícia¹⁵.

Na fase de neutropenia severa inicial, as infecções são relacionadas principalmente ao dano à mucosa oral e digestiva, à pele e aos cateteres venosos centrais. Infecções bacterianas (Gram+ ou Gram-) e fúngicas predominam na fase da aplasia medular. Infecções virais, principalmente relacionadas ao citomegalovírus (CMV), já foram causa frequente de mortalidade no TMO; atualmente, a pneumonia intersticial associada ao CMV pode ser evitada com monitorização viral e tratamento preemptivo com ganciclovir¹⁶.

A DECH aguda caracteriza-se principalmente por reações cutâneas (*rash*), hepáticas (icterícia) ou digestivas (diarreia). A DECH aguda é tratada com corticoterapia em altas doses e provoca mais imunossupressão, estando relacionada a infecções potencialmente fatais¹⁷.

Complicações tardias

A maioria dos pacientes sobreviventes do TMO é ativa e saudável. Porém, complicações tardias e crônicas são frequentes. A DECH crônica se assemelha a uma doença autoimune multissistêmica, atingindo principalmente a pele, mucosas, fígado, intestino ou pulmão. O tratamento é feito com imunossupressores, incluindo corticosteroides e anticorpos monoclonais, com suas complicações características. Infecções associadas à DECH crônica são a principal causa de mortalidade tardia^{12,17}. Infertilidade e supressão da ovulação são frequentes: técnicas de preservação de esperma, oócitos ou tecido ovariano pré-TMO devem ser estimuladas. Crianças transplantadas têm problemas especiais, incluindo distúrbios de crescimento.

A frequência de outros tipos de câncer está aumentada após o TMO alogênico. Mielodisplasia e leucemia secundária podem ser complicações do TMO autólogo para linfomas de Hodgkin e não Hodgkin^{18,19}.

RESULTADOS

A taxa de cura dos pacientes com TMO depende da indicação e da situação clínica do paciente no momento do TMO, da idade e do grau de compatibilidade HLA do doador.

Em virtude da alta morbidade e mortalidade, somente são referidos ao TMO pacientes com doenças de mau prognóstico e alta taxa de mortalidade. A tabela 20.1 mostra resultados em doenças selecionadas.

Tabela 20.1. Resultados do TMO em doenças selecionadas

Doença	Mortalidade precoce (até 100 dias)	Sobrevida livre de eventos (5 anos)
TMO autólogo		
Linfoma não Hodgkin de grandes células		
TMO em primeira recidiva quimiossensível	3-5%	45-50%
TMO em segunda recidiva quimiossensível	5-8%	30-35%
TMO em doença refratária	10-20%	5-10%
TMO alogênico	–	–
Leucemia mieloide aguda		
TMO em primeira remissão completa	7-10%	55-65%
TMO em segunda remissão completa	10-20%	30-40%
TMO em doença refratária	30-40%	15-20%
Leucemia linfóide aguda em adultos		
TMO em primeira remissão completa	30-40%*	40-50%
TMO em segunda remissão completa	40-50%*	20-30%
TMO em doença refratária	40-50%*	10-20%

* Mortalidade total relacionada ao TMO.

Fonte: Adaptada de: Copeland 2006¹.

Doenças não malignas

A aplasia de medula óssea severa é a principal indicação não maligna e os resultados são excelentes se o transplante é feito precocemente na doença. A cura chega a 90% em pacientes com menos de 40 anos, com doador aparentado HLA-idêntico, transplantados com menos de dois meses do diagnóstico e com menos de 15 transfusões sanguíneas prévias ao TMO²⁰.

Doenças genéticas hereditárias, como talassemia, anemia falciforme e imunodeficiências congênitas, podem ser curadas com o TMO. Mais uma vez, os resultados dependem do grau de comprometimento do paciente no momento do TMO.

O TMO autólogo pode proporcionar remissões prolongadas em diversas doenças autoimunes: séries de pacientes com artrite reumatoide e esclerose múltipla refratária têm sido publicadas²¹.

Doenças malignas

Nas leucemias agudas, o TMO não é o tratamento inicial. O TMO serve principalmente para o tratamento das recidivas ou, então, para os casos de prognóstico inicial muito ruim.

Nas leucemias mieloides agudas, o estudo citogenético das células leucêmicas é hoje o principal elemento de decisão do TMO em primeira linha de tratamento. Nos casos considerados de mau prognóstico, a taxa de cura com a quimioterapia isolada é menor do que 20%, e o transplante pode curar até 50% desses casos. O TMO autólogo tem mortalidade aguda menor do que o TMO alogênico, mas as taxas de recidiva são comparáveis às da quimioterapia convencional.

Nas leucemias linfoides agudas nas crianças, as taxas de cura com os regimes modernos de quimioterapia chegam a 80%. O TMO fica reservado para as recidivas ou para casos selecionados de mau prognóstico.

Mais uma vez, o exame citogenético feito ao diagnóstico é decisivo para a correta opção terapêutica: neoplasias com alterações cromossômicas de mau prognóstico representam cerca de 20% dos casos e podem ser submetidas ao TMO em primeira remissão, se houver doadores compatíveis.

Nos adultos, a leucemia linfoblástica tem pior prognóstico, e pacientes de alto risco devem ser transplantados na primeira remissão da doença.

Na leucemia mieloide crônica, o TMO pode curar até 70% dos pacientes jovens em fases iniciais da doença. Mas o advento dos inibidores específicos de tirosina-quinase ABL-BCR possibilita remissões prolongadas com o tratamento clínico, ficando o TMO restrito, hoje, a casos muito selecionados nessa doença. O transplante autólogo de medula tem suas indicações praticamente limitadas aos linfomas agressivos e ao mieloma múltiplo.

Nos linfomas, o uso do TMO autólogo é reservado principalmente para as recidivas, possibilitando a cura de até 50% dos pacientes, contra menos de 15% da quimioterapia convencional²².

No mieloma múltiplo, o TMO não é curativo, mas pode dobrar a sobrevida da doença em relação ao tratamento convencional, principalmente em indivíduos com menos de 65 anos²³.

CONCLUSÃO

O TMO é um procedimento curativo em diferentes tipos de doenças das células progenitoras hematopoiéticas: benignas e malignas. Contudo, importantes barreiras precisam ser vencidas para aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade do tratamento.

Sobretudo, novas formas de manipulação do sistema imunológico deverão ser desenvolvidas para aumentar o *pool* de doadores potenciais e para minimizar as complicações do procedimento, principalmente relacionadas à doença do enxerto contra hospedeiro.

REFERÊNCIAS

1. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1813-1826.
2. Lazarus HM, Phillips GJ, Herzig RH *et al.* High-dose melphalan and the development of hematopoietic stem-cell transplantation: 25 years later. *J Clin Oncol* 2008; **26** (14): 2240-2243.
3. Berthold F, Boos J, Burdach S *et al.* Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; **6** (9): 649-658.
4. Kapoor S, Wilson AG, Sharrack B *et al.* Haemopoietic stem cell transplantation – an evolving treatment for severe autoimmune and inflammatory diseases in rheumatology, neurology and gastroenterology. *Hematology* 2007; **12** (3): 179-191.
5. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Ann Oncol* 2007; **18** (9): 1450-1456.

6. MacMillan ML, Davies SM, Nelson GO *et al.* Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14** (9 Suppl): 16-22.
7. Karanes C, Nelson GO, Chitphakdithai P *et al.* Twenty years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation for adult recipients facilitated by the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; **14** (9 Suppl): 8-15.
8. Moraes JR, Alencar IS, Moraes ME *et al.* Almost 50,000 volunteers participate at Redome, the Brazilian Bone Marrow Donor Registry. *Transplant Proc* 2004; **36** (4): 814-815.
9. Kurtzberg J. Update on umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2009; **21** (1): 22-29.
10. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE *et al.* Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; **105** (3): 1343-1347.
11. Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML *et al.*; IBMTR Statistical Center of the International Bone Marrow Transplant Registry, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; EBMT, Kiel, Germany. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant* 2001; **27** (7): 689-692.
12. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S *et al.* Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001; **19** (16): 3685-3691.
13. Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006; **43** (1): 32-41.
14. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA *et al.* Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; **97** (11): 3390-3400.
15. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med* 2002; **162** (14): 1558-1566.
16. Ibrahim A, Gautier E, Roittmann S *et al.* Should cytomegalovirus be tested for in both blood and bronchoalveolar lavage fluid of patients at a high risk of CMV pneumonia after bone marrow transplantation? *Br J Haematol* 1997; **98** (1): 222-227.
17. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P *et al.* Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; **373**: 1550-1561.
18. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ *et al.* Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; **336** (13): 897-904.
19. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR *et al.* Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol* 2005; **23** (27): 6596-6606.
20. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A *et al.*; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007; **92** (1): 11-18.
21. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature* 2005; **435**: 620-627.
22. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A *et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; **333** (23): 1540-1545.
23. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; **335**: 91-97.

Elizete Keitel • João Carlos Goldani • Santo Pascual Vitola
• Ana Júlia Fonseca Carneiro Monteiro • Ana Wayhs Tech • Paula Perusato Pereira

INTRODUÇÃO

O transplante renal bem-sucedido é considerado a melhor opção para a restauração da função renal, pois possibilita melhor qualidade de vida ao paciente, garantindo-lhe mais liberdade em sua rotina diária. Além disso, quando comparado com a hemodiálise, o transplante renal também melhora a sobrevida a longo prazo de pacientes diabéticos ou não diabéticos¹.

O rim implantado no receptor passa a exercer funções normais de filtração e eliminação de líquidos e toxinas. Seus próprios rins permanecem onde estão e somente são retirados se estiverem causando hipertensão ou alguma infecção².

INDICAÇÃO

O transplante renal é, atualmente, a melhor opção terapêutica para o paciente com perda renal grave e irreversível, tanto do ponto de vista médico quanto social ou econômico³. Ele está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica⁴⁻⁶. A avaliação para transplante renal deve ser feita pelo médico nefrologista, que considerará os exames de sangue, urina e imagem do possível receptor⁷. Em alguns casos, o paciente pode ser internado para realizar tal avaliação⁸. Pacientes devem ser transplantados quando o *clearance* de creatinina for $< 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por superfície corporal. O transplante renal preventivo, ou seja, pré-dialítico, pode ser ofertado a todos os candidatos a transplante renal, mas principalmente aos portadores de diabetes, a fim de reduzir a incidência de complicações vasculares⁹. A realização do transplante renal na fase pré-dialítica não traz nenhum problema para o paciente ou para o enxerto, ao contrário, resulta somente em benefícios, inclusive de natureza econômica³.

CONTRAINDICAÇÕES

O principal objetivo do transplante renal é melhorar a qualidade de vida do paciente em estágio terminal de insuficiência renal e oferecer expectativa de vida tão boa quanto à de um paciente em diálise¹⁰. Logo, as contraindicações para transplante renal são raras, incluindo situações em que os riscos do transplante e da posterior imunossupressão superam os benefícios.

Pacientes portadores de neoplasias malignas são contraindicados ao transplante, pois o risco de metástase induzida pela imunossupressão é alto¹¹. Nesses casos, deve-se tratar a neoplasia, e o transplante só poderá ser realizado a partir do momento em que não houver evidência da persistência da doença. O tempo de espera após o tratamento da neoplasia dependerá do tipo de câncer, sendo recomendado um período de, no mínimo, dois anos para confirmar a não recidiva da doença¹².

Outras doenças de base importantes que acabam não indicando o transplante renal são: doença cardíaca grave sem indicação de tratamento cirúrgico ou intervencionista; doença pulmonar crônica avançada; vasculopatia periférica grave com sinais clínicos ou comprovada por estudo de Doppler; cirrose. Nesse último caso, a alternativa indicada é o transplante duplo – de rim e fígado. Em tais comorbidades não há condições clínicas para os procedimentos anestésico, cirúrgico e de imunossupressão¹².

Há algumas patologias com contraindicações relativas, como pacientes: (a) portadores de sorologia positiva para HIV⁶⁻⁸(D); (b) com idade superior a 60 anos e com cateterismo ou mapeamento cardíacos alterados; (c) portadores de diabetes melito com cateterismo ou mapeamento cardíacos alterados, ou ainda exame Doppler de artérias ilíacas apontando para arteriopatia moderada; (d) portadores de anomalias urológicas ou disfunção vesical grave⁹. Outra situação de contraindicação relativa é a oxalose primária, uma doença metabólica que geralmente recidiva no enxerto. Porém, o uso de esquemas terapêuticos profiláticos, como a diálise pré-operatória para depletar o *pool* de oxalato e a diurese forçada no pós-transplante com a administração de piridoxina, ou a associação com transplante hepático tem apresentado bons resultados^{12,13}.

A idade, sem outras complicações como as citadas anteriormente, não é mais contraindicação, pois já foram feitos transplantes em pacientes recém-nascidos e naqueles com mais de 70 anos. Os aspectos social e psicológico têm importância fundamental no sucesso do transplante, pois a não aderência ao esquema imunossupressor é uma das principais causas de perda de enxerto. Logo, pacientes portadores de doenças neuropsiquiátricas, funções neurocognitivas reduzidas, ausência de suporte familiar ou pessoal para a aderência ao tratamento ou história de abuso de drogas e álcool devem ser minuciosamente avaliados antes de entrarem na lista de transplantes e também são considerados contraindicações relativas¹⁰.

Algumas condições contraindicam o transplante temporariamente. Infecções agudas ou em tratamento incompleto, assim como tuberculose, excluem pacientes do transplante renal, pelo alto risco proveniente da imunossupressão^{14,15}. Além disso, situações como transfusão sanguínea há menos de 15 dias, pacientes com perda recente de enxerto por causa

imunológica, úlcera gastroduodenal em atividade e portadores de glomerulonefrites ou vasculites em atividade devem ter suas condições ajustadas antes do procedimento¹².

TIPO DE DOADOR

No transplante renal, o enxerto pode ser proveniente de doador vivo (relacionado ou não relacionado) ou doador falecido. De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes, no ano de 2014, o “transplante renal, que cresce continuamente desde 2007, aumentou 3,5% neste ano, à custa do transplante com doador falecido, que cresceu 4,7%, enquanto o transplante com doador vivo, que diminuiu 22% de 2008 a 2013, estabilizou-se neste ano. Entretanto, o transplante com doador vivo parente caiu 2,4% e o com doador vivo não parente passou de 4,8% para 6,9%, um aumento preocupante de 43,3%. Dois estados realizaram mais que 50 transplantes renais pmp (RS e SP) e dois realizaram mais que 40 com doador falecido (RS e SC), enquanto, em apenas um estado (PR), a taxa de transplantes com doador vivo ultrapassou 15 pmp”⁹.

Doador vivo

Por doador vivo relacionado, entende-se parentesco consanguíneo, na linha reta ou colateral, até quarto grau inclusive¹². O transplante com doador vivo justifica-se por melhores resultados e melhor sobrevida do paciente e do enxerto¹⁶⁻¹⁸. Estudos mostram que, em transplantes com doadores parentes de primeiro grau, as taxas de sobrevida do enxerto após um ano são 5% a 7% maiores do que com doadores falecidos. A sobrevida em cinco anos quando a compatibilidade do familiar é parcial (incompatibilidade HLA 3/6) também é melhor se comparada com doador falecido¹⁹.

O transplante com doador vivo não relacionado justifica-se quando o doador é o cônjuge ou pessoa relacionada emocionalmente, desde que sejam comprovadas intenções puramente altruístas¹². Esse tipo de doação apresenta uma alternativa às longas filas de espera por órgãos, além de apresentar resultados melhores do que com doador falecido, por causa do menor tempo de isquemia fria e dos cuidados para certificar-se de que a função renal do doador é a melhor possível¹⁹. A grande controvérsia com relação a doadores não relacionados está na possibilidade de comércio de órgãos, o que é inaceitável²⁰.

O doador vivo deve ser adulto (preferencialmente acima de 30 anos), mas, em geral, a idade máxima não deve ser superior a 70 anos¹².

Deve ser realizada avaliação rigorosa do doador, com o objetivo de verificar se ele tem função renal normal, por meio da depuração da creatinina, exame de urina e proteinúria de 24 horas, além de assegurar-se de que não há riscos de transmissão de doenças do doador para o receptor e de que a cirurgia poderá ser realizada com risco mínimo²¹.

A avaliação do doador deve incluir, além dos exames de função renal e de imagem dos rins, avaliação cardiológica e pulmonar, avaliação laboratorial e sorológica, tipagem ABO, tipagem HLA classe I (A e B) e classe II (DR) e prova cruzada (*crossmatch*)¹².

Doador falecido

Será considerado potencial doador falecido o paciente em coma profundo que satisfizer os critérios para diagnóstico de morte encefálica, conforme Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.480/97²². Para efetivar-se a doação, é necessária a autorização do cônjuge ou parente, de até segundo grau inclusive, na presença de duas testemunhas, conforme a Lei nº 10.211/2001²³.

O doador deve ser mantido em unidade de terapia intensiva para suporte da função renal, cardíaca ou pulmonar. A hipotensão deve ser prevenida de maneira agressiva e distúrbios hidroeletrólíticos e de ácido-base devem ser corrigidos. A pressão venosa central deve ser de 10 cm H₂O e a pressão arterial sistêmica deve estar em torno de 100 mmHg. A diurese deve ser mantida em 100 mL/h. A creatinina sérica não necessariamente deve estar dentro dos valores normais²⁴⁻²⁶.

O risco de insuficiência do enxerto é maior quando o doador for idoso ou tiver insuficiência renal. Os resultados são melhores com cuidados de terapia intensiva adequados e menor tempo de isquemia²⁷.

Os doadores falecidos não devem ter câncer, processo séptico sistêmico ou sorologia positiva para HIV. Doadores portadores de sorologia positiva para vírus B ou C da hepatite eventualmente poderão ser utilizados em receptores com sorologia semelhante, após discussão e consentimento pós-informado pelo receptor¹².

A positividade para doença de Chagas não é uma contraindicação absoluta¹⁰.

TÉCNICA CIRÚRGICA

O objetivo da cirurgia no transplante renal, seja o doador vivo ou falecido, é preservar a função do órgão, evitando o comprometimento dos vasos e do ureter, além de minimizar o tempo de isquemia quente. Quando o transplante é com doador vivo, o melhor rim sempre deve ficar com o doador²⁸. Em transplante renal com rim esquerdo em fossa ilíaca direita ou com rim direito em fossa ilíaca esquerda, realiza-se anastomose da artéria renal com a artéria ilíaca interna (terminoterminal) ou com a artéria ilíaca externa (terminolateral) e da veia renal com a veia ilíaca externa (terminolateral) (Figura 21.1). Em transplante renal com rim direito em fossa ilíaca direita ou com rim esquerdo em fossa ilíaca esquerda, realiza-se anastomose da artéria renal com artéria ilíaca externa (terminolateral) e da veia renal com veia ilíaca externa (terminolateral).

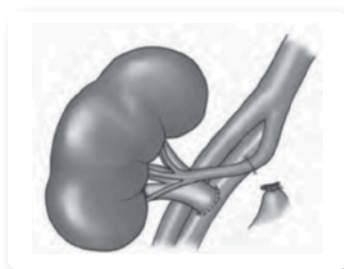


Figura 21.1. Transplante renal com rim em fossa ilíaca.

Cirurgia no doador

Doador falecido

A nefrectomia no doador falecido é realizada dentro do contexto da retirada de múltiplos órgãos. No período pré-operatório imediato, é administrado, profilaticamente, esquema antibiótico de amplo espectro, além de hidratação copiosa e uso de drogas vasoativas que favoreçam o fluxo sanguíneo renal. A abordagem é feita com laparotomia mediana xifopúbica. A inspeção da cavidade deve ser realizada, pesquisando-se focos infecciosos, neoplasias ou lesões traumáticas que possam comprometer a viabilidade dos órgãos. A aorta e a cava inferior são dissecadas com cuidado, a fim de prevenir lesões e identificar variações anatômicas do pedículo renal. A irrigação dos ureteres deve ser preservada. É utilizado segmento da aorta (*patch*) com múltiplas artérias, anastomosando-o à artéria ilíaca externa ou comum (terminolateral), e realizada interposição de segmentos autólogos (veia safena e segmento de ilíaca interna) entre as artérias múltiplas e a artéria do receptor. Completada a dissecação inicial, o doador recebe anticoagulação plena. Em seguida, procede-se à canulação da aorta, após sua ligadura junto à bifurcação, com cânula de grosso calibre conectada à solução de perfusão a 4 °C. A perfusão é iniciada simultaneamente ao clampeamento da aorta no segmento suprarrenal e, na sequência, é realizada a abertura da cava para facilitar o efluxo e evitar lesão tecidual por hiperpressão. Após a infusão de cerca de 1.000 mL de solução de perfusão, os rins adquirem coloração pálida e o resfriamento é necessário para início de sua retirada. Os rins são removidos separadamente com *patch* de aorta contendo as artérias ou em bloco²⁹.

Doador vivo

O estudo radiológico da vascularização renal, realizado no pré-operatório, auxilia na escolha do rim a ser removido. A escolha do lado é feita mediante realização de urografia excretora e arteriografia renal seletiva. O rim esquerdo é preferido por possuir a veia renal mais longa. Prefere-se rim com menor número de artérias renais, sendo rins com artéria única e mais baixos em relação à 12ª costela os preferíveis²⁹. Presença de múltiplas artérias renais bilateralmente não é contraindicação para a nefrectomia³⁰. A nefrectomia no doador vivo pode ser realizada mediante lombotomia, com ou sem ressecção da 12ª costela, ou realizando uma incisão transversa anterior extraperitoneal ou transperitoneal²⁸. A abordagem por meio de videolaparoscopia tem mostrado ótimos resultados, com taxas de sobrevivência do enxerto semelhantes às da cirurgia aberta e menor morbidade³¹. Na abordagem, deve-se evitar a abertura da pleura ou da cavidade peritoneal. A gordura perirrenal deve ser dissecada com cuidado para evitar lesão da cápsula. O hilo renal não deve ser dissecado para evitar lesão inadvertida da pelve e do ureter. Deve-se retirar em bloco a gordura hilar, peripiélica e periureteral, visando preservar a vascularização do ureter. O ureter é seccionado o mais baixo possível, próximo ao cruzamento dos vasos ilíacos. Após a dissecação do rim

e dos vasos, o ureter é liberado com a gordura periureteral e seccionado próximo aos vasos ilíacos, com ligadura simples do coto distal. Completada a dissecação, deve-se observar a diurese e a boa perfusão renal antes da retirada. A retirada começa pelo clampeamento e secção da artéria junto à aorta, seguido pelo clampeamento e secção da veia o mais distal possível. Veias polares ou acessórias não calibrosas podem ser ligadas. O rim é perfundido com solução de preservação de órgãos – Euro-Collins ou ringer lactato heparinizado – a 4 °C, em mesa auxiliar, até que a drenagem pela veia renal seja clara, estando o órgão pronto para o enxerto²⁹. Após a ligadura dos vasos e revisão da hemostasia, procede-se ao fechamento da incisão por planos²⁹.

Cirurgia no receptor

O enxerto é preferencialmente implantado na fossa ilíaca direita, através de uma incisão extraperitoneal de Gibson, de maneira a facilitar a exposição dos vasos ilíacos. Os vasos epigástricos inferiores são ligados e seccionados, bem como o ligamento redondo nas mulheres. O funículo espermático é liberado e tracionado medialmente. Realiza-se a dissecação da veia ilíaca externa e da artéria hipogástrica ou artéria ilíaca externa. Deve-se ter o cuidado de ligar todos os vasos linfáticos para minimizar o risco de linfocèle. As anastomoses arterial e venosa são realizadas de modo terminolateral na artéria e veia ilíaca externa, respectivamente. A anastomose arterial é realizada com fio de polipropileno 6-0 e a anastomose venosa, com polipropileno 5-0. A excessiva angulação da anastomose arterial deve ser evitada pelo risco de trombose ou estenose. A reconstrução do trato urinário é realizada com implante do ureter do enxerto na bexiga, chamada de ureteroneocistostomia²⁹.

Preparo das anastomoses vasculares

São realizados ligadura dos vasos linfáticos perivasculares, escolha de vaso com bom diâmetro e fluxo e isolamento de todo o vaso com controle distal e proximal do fluxo. Na artéria receptora de anastomoses terminolaterais, recomenda-se ressecção de um fuso de 1 mm da parede vascular para prevenir estenose da anastomose. É fundamental evitar que vasos renais fiquem redundantes para impedir angulações e colocá-los em posição anatômica para não cruzar as anastomoses. Respeitar a disposição do pedículo, evitando que vasos sejam comprimidos, e manter a pressão arterial média também fazem parte do controle do sangramento.

Suturas

Iniciar pela anastomose venosa, calcular diâmetros semelhantes entre veia renal e veia ilíaca e para a artéria renal com a ilíaca externa ou interna. Deve-se prezar pela manutenção mínima dos cotos vasculares e por suturas herméticas e não estenosadas, e utilizar fios inabsorvíveis com agulhas atraumáticas.

PREPARO DO RECEPTOR

O paciente deve ter avaliação clínica (história e exame físico, avaliação da pressão arterial) e laboratorial adequada.

Exames pré-operatórios:

- Ureia, creatinina, eletrólitos, hemograma completo, glicemia de jejum, ácido úrico, proteínas totais e frações, cálcio, fósforo, enzimas hepáticas (TGO, TGP e γ -GT), lipidograma, coagulograma (PSA – antígeno prostático específico – para pacientes do sexo masculino com idade superior a 40 anos);
- Sorologia para doença de Chagas, citomegalovírus, HIV, hepatite B e C (se sorologia for positiva, é necessária avaliação de carga viral por PCR), toxoplasmose, sífilis e vírus Epstein-Barr;
- No momento, sorologia positiva para HIV é contraindicação para transplante, mas essa conduta poderá ser modificada nos próximos anos;
- Exame parasitológico de fezes negativo; mesmo assim, recomenda-se o uso de tiabendazol ou albendazol no pré-transplante ou no pós-operatório imediato;
- Radiografia de tórax é sempre necessária; em pacientes idosos ou diabéticos, é útil a radiografia de abdome para avaliação das possíveis calcificações arteriais, que não são contraindicação para a cirurgia, embora a tornem mais difícil;
- Teste de função pulmonar (opcional);
- Avaliação cardiológica: importante em pacientes sintomáticos, nos diabéticos com idade superior a 45 anos (ECG e eco-Doppler) e nos pacientes com idade superior a 60 anos. A cinecoronariografia é o exame mais adequado, embora o teste ergométrico com MIBI ou a cintilografia miocárdica com MIBI + dipiridamol sejam exames menos invasivos e úteis no diagnóstico de coronariopatia;
- A ultrassonografia abdominal é sempre necessária; para mulheres, incluir ultrassom pélvico, e para homens com idade > 50 anos com PSA alterado, incluir ultrassom de próstata;
- A endoscopia digestiva não é realizada de rotina, exceto em casos sintomáticos e suspeitos de hipertensão portal;
- Avaliação do trato urinário inferior, com uretrocistografia miccional ou estudo urodinâmico, indicada de acordo com a doença de base; pacientes portadores de bexiga neurogênica, ou aqueles com bexiga pequena, principalmente em consequência de tuberculose renal, devem ser submetidos à ampliação vesical ou à construção de neobexigas continentes com alça intestinal;
- Exame ginecológico, incluindo citologia oncótica Papanicolau (para mulheres), e exame prostático (para homens);
- Nefrectomia bilateral dos rins primitivos está indicada em poucas situações, tais como calculose renal, refluxo vesicoureteral importante, neoplasia renal, pielonefrite aguda de repetição, e nos casos de portadores de doença renal policística, quando os

rins são volumosos (impedindo a colocação do enxerto) ou nos casos de sangramento ou infecção deles; na atualidade, a nefrectomia bilateral para controle de hipertensão arterial praticamente está abolida;

- Candidatos a transplante renal com idade > 50 anos devem ser avaliados quanto à preexistência de câncer.

Procedimentos pré-operatórios

- O paciente a ser transplantado deve ser dialisado um a dois dias antes do transplante com doador vivo ou no mesmo dia nos casos de doador falecido, se necessário; deve-se cuidar para que o paciente não fique hipovolêmico (recomenda-se que o paciente fique com 1 kg acima de seu peso seco);
- Em pacientes que receberão drogas antilinfocitárias (OKT3 ou ATG), a correção da hiper-hidratação (se presente) é mandatória para evitar edema agudo de pulmão;
- Durante o ato cirúrgico, o paciente deve ser expandido com solução fisiológica, de modo a permanecer euvolêmico ou ligeiramente hipervolêmico; quando o transplante for com doador vivo, a hidratação pode ser feita com solução de ringer lactato e eletrólitos, particularmente o potássio.

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

Vasculares

A trombose de artéria renal é atualmente pouco frequente em virtude do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas³². Tem como quadro clínico anúria súbita e ausência do fluxo renal por eco-Doppler, e o tratamento é a retirada do enxerto de forma imediata, a fim de evitar maiores complicações, como a sepse³³. Dificilmente, o enxerto é salvo. Trombose de veia renal tem prevalência de 0,3% a 6%^{34,35} e, geralmente, está relacionada com fatores técnicos, como torção, dobradura ou estenose da anastomose. O quadro clínico apresenta perda ou ausência da função do enxerto, podendo haver anúria, dor local, hematúria, aumento do enxerto e, por fim, ruptura com hemorragia grave. Assim como na trombose da artéria renal, o tratamento deve ser a retirada imediata do enxerto¹². A linfocele, ou coleção de linfa junto ao enxerto renal, é uma complicação extremamente rara³, ocorrendo entre 15 e 180 dias após o transplante. A maioria das coleções é assintomática, podendo ocorrer compressão de estruturas adjacentes como ureter, bexiga e vasos ilíacos, gerando disfunção do enxerto, hidronefrose e edema do membro inferior do lado do transplante³⁶. A linfocele é diagnosticada por ultrassonografia³⁷ e aspiração da coleção com agulha, e o tratamento é feito com drenagem cirúrgica. A estenose da artéria renal tem prevalência de 2% a 10% dos transplantes renais³⁸, sendo causa de hipertensão arterial ou perda da função do enxerto. Pode ter, como etiologia, trauma da camada íntima no ato cirúrgico, erro técnico, artéria do receptor com grau elevado de arteriosclerose

e rejeição crônica. Recentemente, a angiressonância com gadolínio tem permitido o diagnóstico da estenose da artéria renal, porém a arteriografia permanece como padrão-ouro³⁹. O tratamento nas estenoses leves é conservador, utilizando dilatação intraluminal com balão e colocação de *stent*⁴⁰. Nos casos mais graves, como lesão envolvendo a anastomose, é indicada a cirurgia⁴⁰.

Urológicas

A fístula urinária tem prevalência de aproximadamente 6%¹², podendo ocorrer no nível da bexiga, ureter ou cálices renais. O vazamento urinário pode acumular-se em volta do enxerto, para o retroperitônio, ou até extravasar pela pele, por meio da incisão cirúrgica. Geralmente, proporciona abaulamento da loja, gerando diminuição da diurese com a manutenção da função renal. O tratamento depende da origem da fístula^{41,42}: fístula por problema na implantação ureterovesical requer cirurgia com reimplante ureteral com derivação urinária; fístula por necrose do ureter requer uretero-pielo-anastomose, utilizando-se o ureter do receptor, com derivação urinária. A obstrução urinária pode ocorrer por coágulos, torção do ureter, estenose na implantação ou por edema local. Apresenta-se como perda da função renal, com anúria ou diminuição da diurese. O tratamento envolve a reconstrução da via excretora por meio de cirurgia⁴¹.

Outras complicações

O hematoma de loja renal ocorre nas primeiras horas pós-cirurgia, provocando abaulamento da loja, anúria ou oligúria, dor local e sinais periféricos de sangramento. Pode ser diagnosticado por ultrassonografia e queda do hematócrito⁴³. O tratamento consiste na drenagem do hematoma. A ruptura renal se manifesta como um hematoma da loja renal e está relacionada com rejeição grave, necrose tubular aguda grave, trombose venosa ou obstrução urinária. O diagnóstico pode ser feito por ultrassonografia e confirmado por cirurgia⁴³, e o tratamento se baseia em limpeza da loja e sutura da lesão, com nefrectomia em casos extremos⁴⁴. A ruptura da anastomose arterial ocorre por infecção proveniente de fístula urinária, hematoma infectado ou micro-organismos da corrente sanguínea. As manifestações são semelhantes às da ruptura renal, porém com gravidade maior, gerando choque hemorrágico e sangramento pela incisão cirúrgica. O tratamento consiste em cirurgia, e, se houver infecção, a remoção do enxerto deve ser feita.

CONCLUSÃO

Em 1954, os doutores John Merrill, Joseph Murray, Hartwell Harrison e David Hume realizaram, no *Peter Bent Brigham Hospital*, em Boston, o primeiro transplante entre gêmeos idênticos, sem imunossupressão, em um paciente com glomerulonefrite crônica. O órgão funcionou imediatamente, e o receptor sobreviveu nove anos, quando teve novo episódio

de glomerulonefrite comprometendo o enxerto. O doador sobreviveu 50 anos. Em 1959, Joseph Murray e Roy Calne obtiveram sucesso com o uso de azatioprina em transplantes renais em cães, abrindo espaço para ensaios clínicos com essa substância⁴⁵. No Brasil, há cerca de 34 mil pacientes nas listas de espera para transplante renal⁴⁶. Aproximadamente, 150 centros realizam em torno de 3 mil transplantes por ano no país, número ainda insuficiente, atendendo apenas cerca de 10% dos indivíduos com insuficiência renal crônica terminal em listas de espera⁴⁷. Nos Estados Unidos, encontra-se situação semelhante, com cerca de 81 mil pacientes na lista de espera, sendo realizados aproximadamente 16.500 transplantes em 2008. Desses, dois terços são de doadores falecidos. A sobrevida média dos enxertos gira em torno dos 70% em cinco anos, já a dos transplantados fica próxima a 88%⁴⁸. Na Austrália, 1.264 pacientes se encontravam na lista de espera em 2007, dos quais 82% constituíam o primeiro transplante. Foram realizados 615 procedimentos, e 44% eram provenientes de doadores vivos. A sobrevida média dos enxertos em cinco anos está em 75% e a dos receptores, em 85%². Tendo em vista esses números e conhecendo a história dos transplantes, observa-se a evolução no manejo dos pacientes com insuficiência renal crônica. Esses resultados derivam do progresso da medicina, nas áreas de diagnóstico e terapêutica, do desenvolvimento das provas cruzadas, da melhor seleção dos pacientes e das melhores drogas para tratamento e imunossupressão.

REFERÊNCIAS

1. Tolkoff-Rubin N, Goes N. Tratamento da insuficiência renal crônica terminal. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicina – Tratado de Medicina Interna*. 22ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2005, pp 827-839.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Transplante renal. <http://www.sbn.org.br/publico/transplante-renal>.
3. Lanhez LE. Manejo clínico do transplante renal. In Riella MC (ed). *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003, pp 944-973.
4. Fitzwater DS, Brouhard BH, Garred D *et al*. The outcome of renal transplantation in children without prolonged pre-transplant dialysis. *Clin Pediatr (Phila)* 1991; **30** (3): 148-152.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al*. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 1999; **314** (23): 1725-1730.
6. Berthoux FC, Jones EH, Mehls O, Valderrábano F. Transplantation Report. 2: Pre-emptive renal transplantation in adults aged over 15 years. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11** Suppl 1: 41-43.
7. Castro MCR. Manual de transplante renal. http://www.sbn.org.br/leigos/pdf/manual_renal.pdf.
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Sociedade Brasileira de Urologia. Transplante renal: indicações e contraindicações. http://www.sbn.org.br/pdf/diretrizes/TX1-Indicacoes_e_contra-indicacoes.pdf,
9. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>.

10. European Best Practice Guidelines Expert Group on Renal Transplantation. Section 1: Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15** (Suppl 7): 3-38.
11. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; **55** (4): 742-747.
12. Noronha IL (coord). Diretrizes em transplante renal. Conselho Federal de Medicina: Brasília, 2002. www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm. (acessado setembro 2009).
13. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 transplant registry report. European PH1 Transplantation Study Group. *J Nephrol* 1998; **11** Suppl 1: 36-41.
14. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J *et al*. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997; **63** (9): 1278-1286.
15. John GT, Thomas PP, Thomas M *et al*. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994; **57** (11): 1683-1684.
16. Binet I, Bock AH, Vogelbach P *et al*. Outcome in emotionally related living kidney donor transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12** (9): 1940-1948.
17. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; **58** (2): 491-499.
18. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry – 2000. *Clin Transpl* 2000; 1-18.
19. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL *et al* (eds). *Harrison's: principles of internal medicine*. 17ª ed. McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 2008, pp 1776-1781.
20. The Living-Non-Related Renal Transplant Study Group. Commercially motivated renal transplantation: results in 540 patients transplanted in India. *Clin Transplantation* 1997; **11**: 536-544.
21. Kasiske BL, Bia MJ. The evaluation and selection of living kidney donors. *Am J Kidney Dis* 1995; **26** (2): 387-398.
22. Sistema Nacional de Transplantes. Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1.480, de 8 de agosto de 1997. <http://www.saude.gov.br/transplantes/legislacao>.
23. Sistema Nacional de Transplantes. Lei Federal nº 10.211, de 23 de março de 2001. <http://www.saude.gov.br/transplantes/legislacao>.
24. Bodenham A, Park GR. Care of multiple organ donor. *Intensive Care Med* 1989; **15**: 340-348.
25. Soifer B, Gelb AW. The multiple organ donor: identification and management. *Ann Intern Med* 1989; **110** (10): 814-823.
26. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a level 1 trauma center. *J Trauma* 1990; **30**: 728-732.
27. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW *et al*. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000; **58** (2): 859-866.
28. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes. Transplante renal: doador e receptor. 2006
29. Neumann J, Abbud M, Garcia VD. *Transplante de órgãos e tecidos*. Sarvier: São Paulo, 1997.
30. Guerra EE, Didoné EC, Zanolli ML *et al*. Renal Transplants with multiple arteries. *Transplant Proc* 1992; **24** (5): 1868.

31. Siqueira TM Jr, Paterson RF, Kuo RL *et al.* Comparison of laparoscopic live donor nephrectomy versus the traditional open technique. *Int Braz J Urol* 2002; **28** (5): 394-401.
32. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann Surg* 1975; **181** (3): 283-288.
33. Louridas G, Botha JR, Meyers AM, Myburgh JA. Vascular complication of renal transplantation: the Johannesburg experience. *Clin Transplant* 1987; **1**: 240-245.
34. Duckett T, Bretan PN Jr, Cochran ST *et al.* Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J Urol* 1991; **146** (2): 403-406.
35. Singh A, Stablein D, Tejani A. Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1997; **63** (9): 1263-1267.
36. Teruel JL, Escobar EM, Quereda C *et al.* A simple and safe method for management of lymphocele after renal transplantation. *J Urol* 1983; **130** (6): 1058-1059.
37. Kittredge RD, Brensilver J, Pierce JC. Computed tomography in renal transplant problems. *Radiology* 1978; **127**: 165-169.
38. Benoit G, Moukarzel M, Hiesse C *et al.* Transplant renal artery stenosis: experience and comparative results between surgery and angioplasty. *Transplant Int* 1990; **3** (3): 137-140.
39. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1725-1738.
40. Rengel M, Gomes-Da-Silva G, Incháustegui L *et al.* Renal artery stenosis after kidney transplantation: diagnostic and therapeutic approach. *Kidney Int Suppl* 1998; **68**: S99-S106.
41. Oosterhof GO, Hoitsma AJ, Witjes JA, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of urological complications in kidney transplantations. *Urol Int* 1992; **49** (2): 99-103.
42. Salomon L, Saporta F, Amsellem D *et al.* Results of pyeloureterostomy after ureterovesical anastomosis complications in renal transplantation. *Urology* 1999; **53** (5): 908-912.
43. Soler R, Pérez-Fontán FJ, Lago M *et al.* Renal allograft rupture: diagnostic role of ultrasound. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7** (8): 871-874.
44. Pinsach EL, Areal CJ, Bayona AS *et al.* The therapeutic management of the rupture of a kidney graft. *Arch Esp Urol* 1993; **46**: 783-791.
45. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later – progress, challenges, and promises. *N Engl J Med* 2004; **351** (26): 2761-2766.
46. http://www.sbn.org.br/Censo/2007/censo_SBN_2007.ppt.
47. Carvalhal GF, Manfro RC. Transplante renal. *Rev AMRIGS* 2003; **47** (1): 14-19.
48. UNOS Registry Data 2008 <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/step2.asp>. (accessed September 2009).

CAPÍTULO 22

EVOLUÇÃO CLÍNICA DO TRANSPLANTE RENAL

Rosana Mussoi Bruno • Gisele Meinerz • Isadora Ely • Tainá Ramos Athayde

INTRODUÇÃO

É sabido que alguns fatores influenciam na sobrevida do enxerto a curto e a longo prazo, como o grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (HLA), episódios de rejeição aguda, necrose tubular aguda (NTA) no pós-operatório, imunossupressão inadequada, tempo de isquemia prolongado até o implante do órgão, raça, sexo, idade do doador e do receptor, incompatibilidade no tamanho do órgão doado para as necessidades do receptor, diabetes, infecções, hipertensão arterial, tempo em diálise, entre outros¹.

Em sua fase inicial, nos anos de 1960, ao final do primeiro ano, a sobrevida do enxerto renal era inferior a 50%, e quase metade dos pacientes morria por infecção. Segundo o Registro Brasileiro de Transplante (RBT), desde 2010 até 2014, foram realizados 26.130 transplantes renais, e a sobrevida do enxerto nesse período foi de 94% em receptores de doador vivo e de 87% em receptores de doador falecido¹.

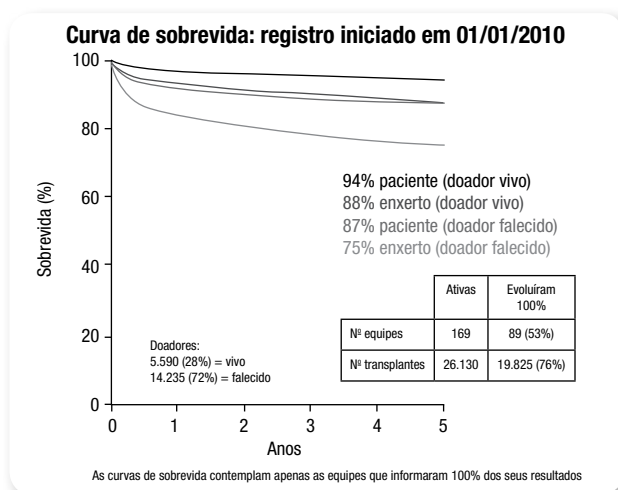


Figura 22.1. Curva de sobrevida.

Apesar dos avanços no cuidado pós-operatório e da melhora na sobrevida do enxerto e do paciente, muitos problemas ainda não foram solucionados. Aproximadamente, 25% dos receptores de rim cadavérico não terão função inicial do enxerto, necessitando de diálise temporária, e apresentarão sobrevida menor do enxerto – em torno de 10% no primeiro ano e de 20% após três anos – em relação aos pacientes que apresentaram função imediata¹. Em torno de 20% a 60% dos receptores terão um ou mais episódios de rejeição aguda, dependendo do protocolo de imunossupressão empregado. Aproximadamente, 5% dos pacientes apresentarão complicação técnica ou necessitarão de reintervenção cirúrgica. O que se observa é que, mesmo com a maior disponibilidade de drogas imunossupressoras potentes, o maior benefício da imunossupressão moderna é quanto à redução do número de episódios de rejeição aguda. Os efeitos na sobrevida do enxerto a longo prazo têm sido menos expressivos.

Como consequência, em torno de 5% a 15% dos transplantes falham no final do primeiro ano e 3% a 5% são perdidos a cada ano por nefropatia crônica do enxerto (NCE) ou morte do receptor com enxerto funcionando.

Para reduzir a morbimortalidade do procedimento, é necessária adequada seleção e avaliação dos receptores, levando em consideração o contexto clínico e comorbidades, assim como o manejo adequado do perioperatório e do pós-operatório imediato e em longo prazo¹.

MANEJO PRÉ-OPERATÓRIO

Pré-operatório imediato

Além da revisão da história médica e do exame físico completos, é adequado solicitar exames que servirão de parâmetro para o seguimento. Os exames necessários no pré-operatório imediato incluem: glicose, eletrólitos, reserva alcalina, hemograma com plaquetas, ureia e creatinina, provas de coagulação, enzimas hepáticas, sorologias para hepatites B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus Epstein-Barr (EBV), Chagas, citomegalovírus (CMV), toxoplasmose e VDRL (*venereal disease research laboratory*). No caso de haver anemia significativa (hemoglobina abaixo de 7,0), o paciente pode receber transfusão de sangue no transoperatório. O valor da creatinina sérica é importante como parâmetro basal na comparação da função renal no pós-operatório.

Hemodiálise

A necessidade de hemodiálise antes do transplante depende do tempo transcorrido desde a última sessão, da presença de hipervolemia e de alterações eletrolíticas, principalmente de hipercalemia. Costuma-se indicar diálise quando o potássio se encontra acima de 5,5 mEq/L², visando evitar hipercalemia no transoperatório e no pós-operatório imediato. Em pacientes que receberão drogas antilinfocitárias (por exemplo, globulina antitimocítica – ATG), a correção da hipervolemia (se presente) é mandatória para evitar edema agudo de

pulmão. A sessão deve ser realizada sem anticoagulante e deve-se evitar correção excessiva da volemia. Habitualmente se indica um tratamento entre 2 e 3 horas.

No caso da diálise peritoneal, o paciente é orientado a esvaziar a cavidade abdominal 1 hora antes do procedimento cirúrgico.

Pacientes com data marcada para o transplante, com doador vivo, devem realizar sessão de diálise no dia anterior ao procedimento.

Antibioticoterapia

A administração de antibiótico profilático de amplo espectro está indicada a fim de diminuir a incidência de infecção na ferida operatória². A escolha do antibiótico e o tempo de administração (dose única ou até 48 horas ou até retirada da sonda) variam dependendo do centro de transplante renal. Na unidade de Transplante Renal da Santa Casa de Porto Alegre utilizamos cefazolina 1 g endovenosa antes de o paciente ir para o bloco cirúrgico. Quando o doador cadavérico estiver usando antibióticos por alguma infecção, costumamos manter a mesma prescrição por sete dias.

Perioperatório

- Controle da pressão arterial e do volume intravascular

A manutenção de níveis pressóricos e do volume intravascular no transoperatório é importante para evitar redução de fluxo sanguíneo para o enxerto renal.

Durante o ato cirúrgico, é importante manter o receptor euvolêmico ou até mesmo levemente hipervolêmico. A infusão de albumina na dose de 1,2-1,6 g/kg para expansão de volume parece melhorar a função precoce, aumentar a sobrevida do enxerto e diminuir a mortalidade do paciente. A administração de 250 mL de manitol a 20% reduz a incidência de NTA². Alguns centros têm utilizado, no transoperatório, doses elevadas de furosemida por via endovenosa, porém não há evidência de que esse procedimento atue benéficamente na função ou na sobrevida do enxerto².

- Uso de bloqueadores de canais de cálcio

O uso perioperatório de bloqueadores de canais de cálcio, tendo em vista sua ação vasodilatadora, poderia reduzir a incidência de NTA, diminuir o número de episódios de rejeição precoce e, portanto, aumentar a sobrevida do enxerto².

PÓS-TRANSPLANTE IMEDIATO

O período das primeiras 12-24 horas após o transplante renal está associado à maior instabilidade hemodinâmica e à necessidade de reposição parenteral de grande quantidade de fluidos. A boa evolução nesse período inicial tem impacto na evolução a longo prazo. Por essa razão, muitos centros de transplante renal optam por manter os pacientes em unidades

de terapia intensiva (UTI) nessas horas iniciais, podendo prolongar a permanência na UTI até três dias, se necessário.

Habitualmente, os pacientes são admitidos na UTI extubados e acordados e, quando necessário, com cateter venoso central (CVC) implantado no centro cirúrgico. No histórico de admissão, devem ser obtidas informações, com a equipe de anestesia ou cirurgia, sobre os dados do transoperatório, como condição hemodinâmica, sangramento, balanço hidro-eletrolítico, necessidade de transfusão, presença e volume de diurese e intercorrências. As características do órgão transplantado, após o término da anastomose vascular e da abertura dos *clamps* vasculares, são importantes, pois o relato de boa perfusão do órgão, turgor adequado e diurese imediata podem antecipar melhor evolução.

Os seguintes exames costumam ser realizados no momento da admissão na UTI: eletrólitos, gasometria, ureia, creatinina, hemograma e radiografia de tórax. Todos os pacientes são admitidos com sonda vesical de demora e, no caso de eventual hematúria significativa, poderá ser necessária lavagem cuidadosa com seringa e soro para retirada de coágulos. Para a prevenção de tromboembolismo em pacientes de risco, iniciam-se heparina subcutânea e ácido acetilsalicílico (AAS)³.

Cuidados hemodinâmicos

A avaliação do estado hemodinâmico é fundamental para a função do enxerto e a prevenção de complicações relacionadas à hipertensão ou à hipotensão. Nos pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise, essa avaliação pode ser dificultada por causa de aterosclerose, principalmente em diabéticos e idosos, com alta incidência de hipertensão sistólica. É importante a informação sobre a pressão arterial pré-transplante e sobre o uso prévio de medicações anti-hipertensivas. Decorrente da perda da autorregulação renal que ocorre com os rins transplantados, o fluxo sanguíneo renal depende, exclusivamente, da pressão arterial. Os níveis de pressão arterial média e a manutenção da volemia devem ser acima do recomendado para a população geral. A pressão arterial média alvo deverá ser acima de 90 mmHg, nas primeiras 12-24 horas, durante a internação na UTI, e a pressão venosa central, se disponível, acima de 7 mmHg, a menos que haja alguma contraindicação cardiovascular.

A presença de hipertensão arterial, principalmente durante a recuperação da anestesia, pode causar sangramento da anastomose vascular, edema agudo de pulmão, encefalopatia hipertensiva e acidente vascular cerebral. Porém, a ocorrência de hipotensão está associada à presença de NTA e trombose arterial. Dessa forma, dependendo do julgamento clínico, podem ser aceitas pressões sistólicas mais elevadas (de até 180 mmHg), principalmente nos pacientes com hipertensão sistólica, em que haja risco de redução e comprometimento de função renal, porém com cautela naqueles com relato de aumento de sangramento no transoperatório³.

Avaliação da diurese e reposição de líquido por via parenteral

Nas primeiras 12-24 horas após o transplante, o débito urinário é avaliado a cada hora e a reposição da diurese é feita conforme a diurese da hora anterior: se o débito for menor que 50 mL/h, usa-se soro glicosado (SG) ou fisiológico (SF) a 50 mL/h; se for entre 50 e 300 mL/h, repõem-se 100% do volume (proporção de 2 SF:1 SG); se for maior que 300 mL/h, repõem-se 70% do volume (proporção de 2 SF:1 SG). Normalmente, não é necessária a reposição de potássio. Nos pacientes com oligoanúria, depois de afastadas causas obstrutivas (vasculares e da via urinária) e extravasamentos, deve-se insistir na hidratação vigorosa, guiada pela pressão arterial, pelo exame clínico e, se necessário, pela pressão venosa central, nas primeiras 12 a 24 horas do pós-operatório. Decorrido esse período, caso o paciente não apresente diurese, não haverá mais utilidade em se insistir na hidratação, considerando o risco de congestão circulatória.

Complicações no pós-operatório imediato de transplante renal

- **Dor** – Não é comum haver dor de difícil controle no receptor de transplante. Deve-se suspeitar de alguma intercorrência se isso ocorrer. A presença de hematomas e ruptura renal são as maiores preocupações. É necessário avaliar abaulamentos na loja do enxerto, débito do dreno, quedas no hematócrito e condição hemodinâmica.
- **Hipotensão** – Apesar do balanço intraoperatório de 50-90 mL/kg, não é incomum que esses pacientes se apresentem hipotensos (PAM < 65 mmHg), por diversas causas: hipovolemia pré-cirurgia, lesão isquêmica de reperfusão, perda sanguínea, diurese imediata abundante, baixa reserva cardíaca e uso de medicamentos que podem liberar citocinas inflamatórias (por exemplo, ATG). A avaliação hemodinâmica e a tomada rápida de decisão são importantes: correção volêmica e uso de vasopressores devem ser instituídos rapidamente. O objetivo é corrigir o quadro de hipotensão e investigá-lo logo em seguida. No caso de sangramento, podem ser necessárias reposição por transfusão e reintervenção cirúrgica.
- **Anúria** – A causa mais comum é a FRE causada geralmente por NTA, mas devem-se avaliar as possibilidades de complicações imunológicas, trombose venosa e arterial, obstrução urinária (da sonda), hematoma perirrenal com compressão da via excretora e fístula urinária. A ultrassonografia com Doppler permite o diagnóstico diferencial de quase todas essas complicações e a respectiva tomada de decisão. Habitualmente, realiza-se Doppler do enxerto no primeiro dia pós-operatório ou a qualquer momento em caso de intercorrências. Se o exame for inconclusivo, costuma-se solicitar angiotomografia. Após sete a dez dias da cirurgia, se não houver início de função do enxerto, está indicada a realização de biópsia renal, para diagnóstico diferencial entre NTA, rejeição aguda, infecção e toxicidade.
- **Infecções** – São pouco frequentes nessa fase; quando presentes, estão relacionadas à condição pré-cirúrgica não diagnosticada na avaliação inicial de internação ou, ainda, à permanência de cateteres venosos.

As profilaxias realizadas no pós-transplante incluem: nistatina oral por 30 dias para prevenção de candidíase oral; sulfametoxazol-trimetoprima após a retirada da sonda vesical de demora, geralmente no quinto dia pós-operatório para prevenção de infecção urinária e de infecção por *Pneumocystis carinii*.

No caso de doador com sorologia reagente para toxoplasmose, utiliza-se sulfametoxazol-trimetoprima em dose maior, e no caso de doador com sorologia reagente para CMV em receptor com sorologia negativa, está indicado o uso de ganciclovir, sendo também indicado seu uso profilático quando a indução de imunossupressão inclui a globulina antilinfocítica. Há centros que utilizam sempre essa profilaxia, independentemente do *status* sorológico do receptor.

- **Síndrome coronariana aguda** – Em geral, é realizada uma completa avaliação cardiológica antes do transplante, tendo em vista o risco aumentado de complicações cardiovasculares nos pacientes com DRC, especialmente nos diabéticos. Mesmo assim, deve-se ficar atento e ter alto índice de suspeição para uma possível complicação isquêmica, procedendo à investigação necessária.

Indução de imunossupressão

Varia conforme os protocolos dos centros de transplante. Os imunossupressores mais utilizados são ciclosporina, tacrolimo, azatioprina, micofenolato de sódio ou micofenolato de mofetila e metilprednisolona, associados ou não a anticorpos policlonais, como ATG, ou monoclonais, como o basiliximabe.

Na Santa Casa de Porto Alegre, habitualmente utilizamos ATG nos casos de presença de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador (DSA); reatividade contra painel (PRA) superior a 40%, tempo de isquemia fria maior que 24 horas e retransplantes. O uso de ATG tem início no transoperatório e as doses subsequentes são administradas nos primeiros 10 a 14 dias, dependendo da contagem linfocitária, totalizando 6 mg/kg. Iniciamos com metade da dose de tacrolimo e micofenolato na indução com ATG, com doses plenas a partir do sétimo dia. Associamos ganciclovir endovenoso como profilaxia para infecção de CMV nos casos de indução com ATG.

Utilizamos basiliximabe na indução dos casos de doador cadavérico, PRA baixo, ausência de DAS e tempo de isquemia abaixo de 24 horas. É prescrito no transoperatório e no quarto dia de pós-operatório.

No caso de doadores vivos com HLA haploidêntico, não utilizamos nenhuma indução⁴.

Manutenção de imunossupressão precoce

Em nosso centro, a imunossupressão inicial é feita de acordo com o risco imunológico do receptor e, na maioria das vezes, com tripla terapia, que inclui um inibidor de calcineurina (IC), um antiproliferativo e um corticoide.

Utilizamos tacrolimo 0,1 mg/kg/dose, ou ciclosporina 3,5 a 5 mg/kg a cada 12 horas, micofenolato de sódio 720 mg ou micofenolato de mofetila 1g de 12/12 horas ou, ainda,

azatioprina 2 mg/kg a cada 24 horas. Em relação ao corticoide, é utilizada a metilprednisolona endovenosa na dose de 500 mg no transoperatório; 250 mg no primeiro pós-operatório e 125 mg no segundo pós-operatório e, a seguir, 0,5 mg/kg com redução semanal até 20 mg⁴.

COMPLICAÇÕES PRECOCES

Os primeiros meses após o transplante são os mais críticos, pois tanto o paciente quanto o enxerto estão expostos a complicações. Em torno de 10% dos enxertos são perdidos precocemente.

Função retardada do enxerto (FRE)

Um dos problemas mais frequentes no pós-operatório imediato com doador falecido é o retardo na função de enxerto, definida pela necessidade de diálise na primeira semana, que ocorre em média em 70% dos transplantes com doador falecido, sendo uma condição rara em receptores de enxertos de doadores vivos (inferior a 5%).

A FRE resulta do somatório de agressões isquêmicas ao rim: estado hemodinâmico do doador; tempo de isquemia fria (tempo no qual o rim é conservado em solução de preservação a 4 °C até iniciar anastomose vascular); tempo de isquemia quente (tempo entre o início da anastomose vascular e a abertura dos *clamps*). Atualmente, está claro o impacto negativo da FRE na evolução tanto inicial quanto a longo prazo, com maior incidência de rejeição aguda e menor sobrevida.

As condições do doador no momento da captação dos órgãos é fator de risco para FRE. O agravamento da escassez de órgãos para transplante tem aumentado o interesse na utilização de doadores de coração parado e de critérios expandidos. Enxertos renais de doadores de coração parado têm o dobro do risco para NTA dos enxertos provenientes de doadores de coração batendo, apesar de o resultado do primeiro ano ser semelhante. Aloenxertos de doadores que não requerem suporte inotrópico têm taxas substancialmente mais elevadas de função precoce (83%) e sobrevida em um ano (91%) do que aqueles que necessitam de suporte vasoativo (58% e 73%, respectivamente). A técnica de preservação também influencia na FRE, sendo a colocação em máquinas de perfusão (pulsátil ou contínua) melhor em relação à perfusão estática. Tempos mais prolongados de isquemia fria tornaram-se mais frequentes e parecem ser fator de risco independente para a FRE; dados do *US Renal Data System Registry* indicaram aumento de 23% no risco para cada 6 horas de isquemia fria⁵.

A idade do doador é outro fator de risco significativo, sendo a FRE até duas vezes mais frequente com doadores com mais de 55 anos. Existem evidências suficientes para embasar a utilização de doadores com critério expandido (classificados de acordo com idade, histórico de hipertensão, creatinina final maior que 1,5 mg/dL e acidente vascular encefálico como causa do óbito), desde que a biópsia pré-transplante renal seja de qualidade aceitável, porém sua utilização está associada a risco significativamente maior de FRE, o que poderá ter significado clínico a longo prazo⁵.

Estudos que examinaram o efeito da modalidade de diálise pré-transplante na função do enxerto após o transplante renal têm produzido resultados conflitantes. No entanto, em um grande grupo norte-americano de 22.776 receptores de transplante, a taxa de função tardia do enxerto foi menor nos pacientes submetidos à diálise peritoneal antes do transplante do que naqueles em hemodiálise⁵.

Além disso, outros fatores de risco incluem: número de transplantes anteriores; má qualidade da reperfusão; ausência de diurese intraoperatória, anúria ou oligúria antes do transplante; menor pressão arterial diastólica no perioperatório, possivelmente indicando exacerbação de isquemia em pacientes hipotensos e alo-sensibilização do receptor, o que pode levar à rejeição hiperaguda.

Quase todos os pacientes (90%) com anticorpos reativos contra painéis superiores a 50% antes do transplante requerem diálise após a cirurgia, em comparação com 45% dos pacientes com anticorpos de 10%-50%, e 27% com anticorpos inferiores a 10%. Fatores de risco adicionais incluem NTA e nefrotoxicidade aguda por ciclosporina. Causas pós-renal de FRE, vistas em até 4% dos receptores, são na maior parte relacionadas à fístula ureteral ou obstrução⁵.

Uma forma rara de função tardia do enxerto, ainda uma das principais causas de fracasso precoce do enxerto, é a trombose vascular, que está essencialmente relacionada com trombofilia hereditária, particularmente a mutação do fator V de Leiden. Dos fatores renais, o tratamento com o anticorpo monoclonal OKT-3 pode ser importante, uma vez que aumenta o risco de trombose intrarrenal, induzindo a expressão de fator tissular sobre células endoteliais e monócitos. A presença de anticorpos antifosfolipídios no momento do transplante é um fator de risco para o fracasso do enxerto renal precoce por causa de trombose renal.

Não função primária do enxerto

É a situação em que o enxerto é perdido sem funcionar, e o fator mais importante para sua ocorrência é o imunológico, com a incidência de não função primária aumentando significativamente em casos de retransplante. Pode estar associada também a problemas como a preservação do enxerto – tempos prolongados de isquemia –, a toxicidade dos IC e a idade do receptor – principalmente nas idades inferiores a 5 anos ou superiores a 55 anos².

Rejeição aguda

Rejeição aguda de aloenxerto renal é uma das principais causas de disfunção do enxerto, sendo muito menos comum desde o advento dos agentes imunossupressores mais potentes, particularmente os IC. Entre os pacientes adultos que receberam aloenxertos entre 2005 e 2009, a incidência de um episódio de rejeição aguda ao longo de cinco anos após o transplante foi aproximadamente de 17% para os rins de doador vivo e de 20% para os rins de doadores falecidos⁶. Em comparação, pelo menos um episódio de rejeição aguda ocorreu em 50% a 60% dos receptores de aloenxerto renal em 1980⁷.

Episódios de rejeição aguda têm impacto negativo na sobrevida do enxerto a longo prazo. Fatores como tempo de rejeição, gravidade e número de rejeições agudas e grau de recuperação da função após o tratamento afetam o resultado a longo prazo⁸. São importantes preditores de fibrose intersticial/atrofia tubular (IF/TA), anteriormente chamada de NCE, que é responsável pela maior perda do enxerto após o primeiro ano pós-transplante.

A rejeição aguda ocorre normalmente dentro dos primeiros seis meses após o transplante. Depois de seis meses, a rejeição geralmente ocorre em decorrência de abandono ou redução de imunossupressão mais “agressiva”. Embora os sinais e sintomas clássicos incluam febre, mal-estar, oligúria, dor ou sensibilidade no enxerto, edema do enxerto e hipertensão, essas manifestações são incomuns com os modernos regimes de medicamentos imunossupressores, e a maioria dos pacientes apresenta apenas aumento da creatinina sérica.

Monitora-se a rejeição pela determinação da creatinina sérica, exame de urina, relação proteína-creatinina na urina e sinais vitais do paciente.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia renal. O diagnóstico diferencial depende do tempo após o transplante (imediate, precoce ou tardio) e inclui causas pré- (hipotensão, depleção de volume e, se imediatamente pós-operatória, trombose da artéria renal), pós- (disfunção vesical ou obstrução ureteral) e intrínsecas renais (incluindo NTA, toxicidade por IC ou outras drogas, infecção viral ou bacteriana ou recorrência da doença primária). A histologia observada na rejeição aguda também pode ser vista em outras condições, incluindo doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), CMV, poliovírus, nefrite intersticial e pielonefrite do transplante. Estudos adicionais podem ser necessários para diferenciar essas possibilidades.

A rejeição aguda é definida como deterioração aguda da função do aloenxerto associada a alterações patológicas específicas no enxerto. A classificação histológica é dividida em: (a) rejeição celular aguda, caracterizada pela infiltração do enxerto por linfócitos e outras células inflamatórias; (b) rejeição aguda mediada por anticorpos, com evidência morfológica de lesão tecidual aguda, aloanticorpos específicos de doadores na circulação sanguínea e evidência imunológica de um processo mediado por anticorpo (como deposição de C4d).

Pode ser difícil distinguir entre a rejeição mediada por anticorpos aguda e a rejeição celular aguda grave, e os dois processos também podem coexistir. Além disso, em até 25% dos casos de disfunção do enxerto, pelo menos em parte, atribuídos à rejeição mediada por anticorpos, as descobertas histológicas são sugestivas de rejeição celular única ou lesão tubular aguda⁹. O tratamento e o prognóstico são distintos, sendo importante tentar padronizar a classificação a fim de permitir comparações de eficácia de terapias diferentes e para ajudar a guiar o tratamento¹⁰. Sistemas de classificação que foram introduzidos incluem o sistema de classificação de Banff, publicado em 1993¹¹, e os *Cooperative Clinical Trials in Transplantation* (CCTT)¹².

O Banff e os CCTT foram incorporados na classificação de Banff 97¹³, que já foi revisto em algumas conferências ao longo dos anos, sendo a sua versão mais atual apresentada a seguir.

Tabela 22.1. Classificação Internacional de Banff

1 – Normal	
2 – Alterações mediadas por anticorpos	
2.1 Ativa/aguda	
<ul style="list-style-type: none"> • evidência histológica da lesão tecidual aguda <ul style="list-style-type: none"> – inflamação microvascular, íntima ou arterite transmural, microangiopatia trombótica aguda ou lesão tubular aguda • evidência atual/recente da interação de anticorpo com o endotélio vascular • evidência sorológica de anticorpos específicos para os doadores (DSA) (HLA ou outros antígenos) 	
2.2 Ativa/crônica	
<ul style="list-style-type: none"> • evidência morfológica de lesão tecidual crônica <ul style="list-style-type: none"> – glomerulopatia do transplante, multiestratificação da membrana basal capilar peritubular, ou fibrose de íntima arterial de novo início • evidência atual/recente da interação de anticorpo com o endotélio vascular • evidência sorológica de DSA (HLA ou outros antígenos) 	
2.3 Evidência de C4d sem rejeição	
<ul style="list-style-type: none"> • coloração C4d linear em capilares peritubulares • g = 0, ptc = 0, cg = 0, v = 0; não TMA, nenhuma multiestratificação de membrana basal capilar peritubular, nenhuma lesão tubular aguda • sem rejeição aguda mediada por células (Banff 97 do tipo 1A ou superior) ou alterações <i>borderline</i> 	
3 – Alterações <i>borderline</i>	
Suspeita-se que sejam devidas à rejeição mediada por células e incluem tubulites focais sem arterite intimal	
4 – Rejeição aguda mediada por células T	
Tipo IA	Inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite focal moderada
Tipo IB	Inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite acentuada
Tipo IIA	Arterite discreta para moderada
Tipo IIB	Arterite acentuada que é associada a mais de 25% de perda da área luminal
Tipo III	Arterite transmural ou alterações fibrinoides e necrose da camada muscular lisa em associação com inflamação linfocítica do vaso

Adaptada de: Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions.

A rejeição subclínica é definida como a presença de evidência histológica de rejeição aguda na biópsia, sem elevação na concentração de creatinina sérica¹⁴. É detectada, principalmente, por biópsia de vigilância de protocolo, obtida a intervalos de tempo pré-especificados após o transplante, e não por indicação clínica, como a disfunção do enxerto.

Segundo o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), recomenda-se tratar a rejeição aguda subclínica e a *borderline* e sugere-se acrescentar micofenolato, se for o caso. Na rejeição aguda mediada por célula, recomenda-se o uso de corticosteroides como tratamento inicial. Sugere-se o uso de anticorpos depletors de linfócitos ou OKT3 se não houver resposta aos corticosteroides ou se a rejeição aguda celular for recorrente. Já na rejeição aguda mediada por anticorpos, propõe-se o tratamento com uma ou mais das seguintes alternativas, com ou sem o uso de corticosteroides: plasmáfêrese, imunoglobulina intravenosa, anticorpo anti-CD20 ou anticorpos depletors de linfócitos¹⁵.

Morte com enxerto funcionante

A principal causa de perda de enxerto em pacientes adultos é a morte do receptor com enxerto funcionante. Receptores de transplante renal têm maior tendência a apresentar doença cardiovascular em comparação com a população geral, sendo três a quatro vezes maior em relação à mesma faixa etária, constituindo-se juntamente com infecções pós-operatórias a principal causa de morte em pacientes transplantados¹⁶.

Entre os fatores que contribuem para o aumento do risco de doença isquêmica e morte por causas cardiovasculares após o transplante, a idade avançada do receptor, a obesidade, a hipertensão, a dislipidemia, o *diabetes mellitus* e o tabagismo são os mais importantes¹⁷. Além disso, alguns fatores de risco para doenças cardíacas, como hipertensão arterial e *diabetes mellitus*, podem ser exacerbados ou induzidos por medicamentos imunossupressores.

Maior grau de imunossupressão resulta em aumento do risco de complicações infecciosas em todos os pacientes. Essa população também apresenta risco aumentado de diversos tipos de câncer¹⁸.

Nefropatia crônica do enxerto

Falha do enxerto renal é uma das causas mais comuns de DRT, ocorrendo em 20% a 30% dos pacientes aguardando transplante. Nos Estados Unidos, mais de 20% dos transplantes renais ocorrem em pacientes já transplantados uma ou mais vezes.

Uma das causas mais prevalentes de falência de enxerto após o primeiro ano é uma entidade clinicopatológica ainda não completamente entendida, que já foi denominada de rejeição crônica e nefropatia do transplante. Atualmente, tem se preferido o termo “nefropatia crônica do enxerto”, reservando-se o termo “rejeição” para quando há clara evidência de mecanismos imunológicos envolvidos.

A NCE e o óbito com enxerto funcionante são as principais causas de perda de enxerto, com taxa anual de 3% a 5% após o primeiro ano pós-transplante¹⁹. A NCE é definida como a perda progressiva da função renal quando na histologia se detectam fibrose intersticial, atrofia tubular, alterações oclusivas vasculares e glomerulosclerose. A prevalência de nefropatia crônica em diferentes estudos varia de 10% a 80%, dependendo do tempo de seguimento analisado, sendo responsável por mais de 25% das perdas no período tardio pós-transplante. A NCE é mais prevalente em negros, subgrupo de alto risco, com maior probabilidade de desenvolver rejeição aguda e crônica e perda do enxerto²⁰. Além disso, a sobrevida do enxerto após retransplante é inferior em comparação com enxerto primário, variando de 1% a 10%²¹.

O diagnóstico clínico é normalmente sugerido pela deterioração gradual da função do enxerto, além de proteinúria (podendo chegar a valores de proteinúria nefrótica) e hipertensão^{22,23}. Fatores aloantigênicos dependentes e independentes parecem contribuir para a patogênese da NCE^{24,25}. É cada vez mais evidente que a inflamação inicial após o transplante precede o desenvolvimento de IF/TA. Um estudo prospectivo analisou a biópsia de 256

pacientes submetidos à retirada rápida de esteroides, demonstrando a presença de inflamação subclínica (alterações limítrofes ou *borderline*, pelos critérios da classificação de Banff) ou rejeição entre um e quatro meses após o transplante, o que foi associado com posterior desenvolvimento e gravidade da IF/TA²⁶. A teoria de que fatores imunológicos geram lesão em órgãos vem da observação de que as meias-vidas de transplantes renais provenientes de familiares são mais longas do que daqueles provenientes de doadores cadáveres²⁷ e de que a retirada de imunossupressão (por exemplo, por não aderência) leva frequentemente à acelerada nefropatia crônica e à perda do enxerto renal²⁸.

A NCE ocorre com maior frequência em pacientes que apresentam episódios de rejeição aguda, infecções ou dose baixa de IC após o primeiro ano, e é maior quando o doador é falecido^{29,30}. Também tem importância o número de episódios de rejeição aguda, o período após o transplante em que eles ocorrem e a sua severidade, além de não aderência^{31,32}.

Quando comparados os pacientes com rejeição aguda com os sem rejeição aguda, observou-se redução na sobrevida do enxerto de 6,6 anos e de 12,5 anos, respectivamente. O mesmo foi observado com relação à taxa de filtração glomerular, em um e cinco anos após o transplante, com as taxas de depuração de creatinina média nas faixas de 45-47 mL/min no primeiro grupo e de 54-60 mL/min no segundo grupo³³.

Os IC são os imunossupressores mais potentes na atualidade e são utilizados na maior parte dos protocolos de imunossupressão, mas podem causar nefrotoxicidade e levar à NCE^{34,35}. Esse paradigma, no entanto, foi recentemente questionado em favor do conceito de que o dano à microcirculação do enxerto, mediado pela presença de anticorpos anti-HLA, seja o mecanismo mais determinante da perda crônica dos enxertos renais³⁶.

A seguir, são apresentados mecanismos não imunológicos que podem promover lesões e má função no transplante renal.

Hipertensão

Essa condição ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes receptores de transplante renal em uso de IC³⁷. O mau controle da pressão arterial exerce efeito deletério na função dos enxertos em longo prazo. O aumento gradual da pressão arterial está associado ao aumento progressivo da perda de enxertos, e sua diminuição está associada a melhores índices de sobrevida de enxertos³⁸.

Hipertrofia e hiperfiltração glomerular

Os glomérulos hipertrofiam e aumentam sua taxa de filtração após o transplante, uma vez que o enxerto contém apenas cerca de metade do número de néfrons de dois rins nativos normais. Em alguns pacientes, por exemplo, os glomérulos transplantados mostraram áreas de glomerulosclerose focal e segmentar (GESF). Esse mecanismo de lesão renal é semelhante ao observado em muitas formas de doença renal crônica, o que poderia explicar a

redução de sobrevida do enxerto em situações em que o rim é demasiado “pequeno” para o receptor, por exemplo rim pediátrico para receptor adulto, sexo feminino para masculino e transplante em pacientes com peso acima de 100 kg.

Diabetes mellitus

O transplante renal em receptores diabéticos é cada vez mais frequente. Também a incidência de diabetes melito pós-transplante (DMPT) aumentou significativamente com o uso de IC, em especial do tacrolimo. Parece haver diferentes processos patogênicos que levam aos mecanismos patológicos na nefropatia diabética. A glomerulosclerose, por exemplo, pode resultar de hipertensão intraglomerular induzida por vasodilatação renal ou de lesão isquêmica induzida por estreitamento dos vasos sanguíneos que irrigam os glomérulos. A glicosilação das proteínas do tecido também pode contribuir para o desenvolvimento da nefropatia diabética e outras complicações microvasculares.

As abordagens com baixas doses e com a retirada precoce dos corticosteroides estão associadas à diminuição dessa incidência. Está bem demonstrado que a ocorrência de DMPT leva à menor sobrevida de pacientes e de enxertos, principalmente em função de complicações cardiovasculares e infecciosas³⁹.

Função retardada do enxerto

Pacientes com FRE são sujeitos a maior probabilidade do desenvolvimento de NCE. A NTA é a causa mais comum no retardo do funcionamento do enxerto renal. Uma lesão precoce pode resultar em menor número de néfrons funcionantes, ocasionando, assim, aumento da hiperfiltração glomerular nos néfrons remanescentes normais, o que pode levar à disfunção renal progressiva.

Hiperlipidemia

Cerca de 60% dos receptores de transplante renal apresentam dislipidemia após o primeiro ano. Estudos sugerem que ela possa estar relacionada ao desenvolvimento da NCE⁴⁰. Os achados histopatológicos de lesões vasculares e alguma semelhança com a aterosclerose sugerem que anormalidades lipídicas possam contribuir nesse cenário.

Dependência temporal de diversos fatores

A percepção da interação e tempo-dependência de diferentes fatores patogênicos, bem como a história natural da NCE entre os receptores de transplantes de rim-pâncreas, foi fornecida por um estudo com 120 pacientes que realizaram biópsias protocolares sequenciais em um período de dez anos pós-transplante. Com base no tempo de pós-transplante, dois tipos de lesão histológica, precoce e tardia, podem ser distinguidos:

- Lesão precoce, observada no primeiro ano de transplante, resultou principalmente de fatores imunológicos, tais como rejeição aguda grave e rejeição precoce subclínica persistente, assim como de lesão isquêmica;
- Lesão após o primeiro ano é caracterizada pelo alto grau de hialinose arteriolar progressiva, com estreitamento dos vasos, glomerulosclerose e lesão tubulointersticial.

ABORDAGEM PARA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico diferencial da perda progressiva da função enxerto é bastante amplo, apesar de a NCE ser a causa mais comum. A avaliação de um indivíduo com DCE começa com ultrassonografia renal e estimativa da proteinúria, complementadas por biópsia renal.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da NCE inclui:

- Glomerulonefrite recorrente e *de novo* – A história prévia de glomerulonefrite ou achados em biópsia renal ajudam a distinguir doença glomerular recorrente ou *de novo* de nefropatia do enxerto renal crônica. Por exemplo, na recorrência de GESF, o início da proteinúria ocorre tipicamente em alguns dias ou algumas semanas a partir do transplante. Na GESF *de novo* seu aparecimento é mais tardio e o aumento é lento.
- Nefropatia do enxerto por vírus BK (família Poliovírus) – Normalmente se apresenta subagudamente com disfunção progressiva do enxerto. O diagnóstico pode ser sugerido pela presença de células *decoy* na urina ou, mais especificamente, pela presença do vírus no sangue (ou urina), por meio de reação em cadeia de polimerase (PCR), sendo confirmado por achados específicos na biópsia do enxerto, com coloração imunistoquímica ou por microscopia eletrônica.
- Rejeição aguda recorrente ou tardia – Geralmente ocorre como resultado de redução ou suspensão dos medicamentos imunossupressores, manifestando-se com a deterioração da função do enxerto renal.
- Estenose da artéria renal – O diagnóstico pode ser sugerido por piora de creatinina após início de inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), por hipertensão persistente descontrolada, edema pulmonar e elevação aguda da pressão arterial, sendo confirmado por exame de imagem.
- Obstrução ureteral – Pode apresentar-se com aumento na concentração de creatinina sanguínea. No entanto, uma vez que o enxerto renal não é invadido, dor e desconforto, que podem ser observados em pacientes não transplantados, estão normalmente ausentes. Evidência radiológica de obstrução é mais comumente determinada pela avaliação inicial com a ultrassonografia, mostrando hidronefrose.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO GERAIS

A prevenção e o manejo da NCE continuam sendo um grande desafio^{41,42}. Abordar os diversos fatores de risco nos diversos momentos após o transplante pode ser eficaz⁴³. No primeiro ano, por exemplo, a atenção geralmente pode ser dirigida para a prevenção da rejeição e, nos anos seguintes, entre os pacientes estáveis, o tratamento pode concentrar-se em limitar a exposição aos IC e controlar diabetes, dislipidemia e, principalmente, pressão arterial.

Diferentes regimes imunossupressores podem estar associados a aumento ou diminuição do risco de desenvolvimento de NCE. Muitos estudos têm avaliado o efeito de limitar a exposição a IC, principalmente à ciclosporina⁴⁴⁻⁴⁶. Os melhores dados são de uma metanálise de 2011 que comparou regimes poupadores de IC (aquelas que empregavam o não uso, a minimização ou a introdução tardia dos IC) com esquema-padrão de uso⁴⁷. Em uma análise combinada de 56 estudos compreendendo 11.337 pacientes, não houve diferença na falência do enxerto.

Outra estratégia geral é a utilização de micofenolato de mofetila, em oposição à azatioprina, para a prevenção ou tratamento de nefropatia estabelecida^{48,49}. Cento e vinte e dois pacientes com disfunção renal progressiva foram aleatoriamente designados para continuação da ciclosporina ou a adição de micofenolato mais a interrupção da ciclosporina⁵⁰.

Os benefícios podem ser observados também em estratégias de minimização do uso de IC, em que o micofenolato é usado como único adjuvante de imunossupressão⁵¹. A retirada de corticosteroides parece estar associada com risco aumentado de nefropatia do enxerto renal crônica^{52,53}. O tratamento ideal dessa condição ainda não foi definido. As opções terapêuticas incluem aumentar a imunoterapia de manutenção, fazer a conversão para tacrolimo e micofenolato se o paciente não apresentar uso prévio de tais medicamentos e considerar plasmaférese e imunoglobulina intravenosa (IVIg). O papel do rituximabe para o tratamento dessa doença está sendo investigado.

Intervenções não imunológicas

As intervenções não imunológicas para a NCE devem ser voltadas principalmente para o controle agressivo da pressão arterial e da dislipidemia^{41,42}. Outras modalidades terapêuticas têm sido consideradas, no entanto a eficácia delas não foi comprovada em ensaios controlados em humanos, e incluem agentes antiplaquetários, antagonistas de tromboxane, óleo de peixe e dieta com baixa proteína. Um estudo retrospectivo observou que o tratamento com dose baixa de aspirina foi significativamente associado com melhora da função e sobrevida do enxerto a longo prazo (14 *versus* 8 anos em que não receberam aspirina)⁵⁴.

Com relação ao controle da pressão arterial e à nefroproteção em rins enxertados, ainda há dúvida se os IECA ou BRA são benéficos, pela redução da pressão intraglomerular ou outros efeitos. Os nefrologistas geralmente têm sido relutantes em usar esses agentes em receptores de rim, por causa do aumento do risco de hipercalcemia e da diminuição da perfusão em um único rim⁵⁵. Há crescente interesse no papel da vitamina D em retardar a progressão da DRC em receptores de transplante renal⁵⁷.

ROTINAS DE CONSULTAS E LABORATÓRIO

Um transplante renal bem-sucedido melhora a qualidade de vida e reduz o risco de mortalidade quando comparado a pacientes em diálise^{58,59}. No entanto, os doentes exigem acompanhamento regular e periódico após o transplante, uma vez que esse grupo tem mais risco de complicações a longo prazo, decorrentes da imunossupressão contínua. Há maior incidência de câncer, particularmente o câncer de pele e linfoma não Hodgkin. Quando comparados com a população em geral⁶⁰, apresentam maior risco de doenças cardiovasculares⁶¹, infecções bacterianas, virais e fúngicas, além de aumento na ocorrência de fraturas ósseas.

Idealmente, os pacientes devem ser acompanhados por um nefrologista com experiência em transplante renal, pelo menos durante os primeiros três a seis meses. A frequência de seguimento varia entre os centros e depende de características específicas de cada paciente. Na Santa Casa de Porto Alegre, o seguimento no primeiro mês é de duas vezes por semana; a partir do segundo mês é semanal; a partir do terceiro mês é quinzenal; após o sexto mês é mensal; a partir do primeiro ano é a cada dois meses. Essa frequência pode variar de acordo com a necessidade dos pacientes ou, ainda, segundo dificuldade de visitas por locomoção ou distância.

Em locais onde não há centro transplantador e os pacientes têm dificuldade de estar presentes nas consultas por causa da distância, após o primeiro ano eles podem ser seguidos por um nefrologista não ligado à equipe de transplante, pois os riscos de complicações, tais como rejeição, diminuem nesse período⁶². Os pacientes devem ser avaliados principalmente em relação a função do enxerto e ajustes da imunossupressão, para detecção precoce de doenças cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas, infecções, malignidade, anemia e doenças ósseas.

O tipo e a frequência de exames laboratoriais e de imagem variam conforme o serviço e incluem: hemograma, creatinina, glicose, eletrólitos, enzimas hepáticas, nível sérico de ciclosporina, sirolimo ou tacrolimo, exame qualitativo de urina e urocultura, índice proteína/creatinina urinária.

A partir do primeiro mês, a cada 15 dias, até o sexto mês, deve-se fazer o rastreamento de CMV com antigenemia ou PCR, e após esse período, quando houver suspeita clínica da doença ou for intensificada a imunossupressão. Além disso, testes de urina e sangue para triagem de vírus BK são feitos mensalmente até o sexto mês e, a seguir, nos meses 9, 12, 18 e 24 ou na investigação de alteração da função do enxerto.

A glicemia de jejum deve ser medida semanalmente durante as primeiras quatro semanas após o transplante, aos três e seis meses depois do transplante e, após, anualmente. Atualmente, temos usado hemoglobina glicada para diagnóstico e controle de diabetes. Recomenda-se verificar anualmente o perfil lipídico. Os níveis dos imunossupressores são verificados em todas as visitas no primeiro ano e, a seguir, a cada dois ou três meses.

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

Monitorização do enxerto

Detectar disfunções do enxerto renal, o mais rápido possível, permite diagnóstico e tratamento precoces, o que pode levar à melhora da sobrevida do enxerto. Os seguintes testes são recomendados para avaliação da função do enxerto renal. Além deles, sugere-se, quando há disfunção, o uso de ecografia para avaliação do enxerto renal. Na tabela 22.2 estão as recomendações do KDIGO¹⁵.

Tabela 22.2. Screening de rotina após transplante renal

Screening	Intervalos após transplante renal					
	1 semana	1 mês	2-3 meses	4-6 meses	7-12 meses	> 12 meses
Creatinina sérica	Diariamente	2-3 por semana	Semanalmente	A cada 2 semanas	Mensalmente	A cada 2-3 meses
Proteína urinária	Uma vez		A cada 3 meses			Anualmente
Hemograma	Diariamente	2-3 por semana	Semanalmente	Mensalmente		Anualmente
Diabetes	Semanalmente		Uma vez	–	–	Anualmente
Perfil lipídico	–	–	Uma vez	–	–	Anualmente
Tabagismo	Antes de cessar		–	–	–	Anualmente
Vírus polioma	Mensalmente			A cada 3 meses		–
Vírus Epstein-Barr (em soronegativos previamente)	Uma vez	Mensalmente		A cada 3 meses		–
Pressão arterial, pulso, altura e peso corporal	Em todas as consultas					

Recomendações do KDIGO – *Transplant Work Group*¹⁵.

No caso de o paciente apresentar piora na função do enxerto, habitualmente se repetem os testes laboratoriais, solicita-se ecografia, de preferência com Doppler e, a seguir, indica-se biópsia renal para diagnóstico diferencial entre rejeição, toxicidade por IC e infecções, principalmente virais e glomerulonefrites.

A seguir, é apresentada a tabela 22.3 do KDIGO, na qual se sugere o rastreamento para a recorrência das glomerulopatias¹⁵.

Tabela 22.3. Screening para doenças recorrentes

Doenças	Screening (somado à creatinina sérica)	Frequência mínima	Testes diagnósticos (somados à biópsia renal)	Tratamento potencial
Glomerulosclerose segmentar focal	Proteinúria	Diariamente por 1 semana, semanalmente por 4 meses, a cada 3 meses por 1 ano, depois anualmente	–	Plasmaférese
Nefropatia por IgA	Proteinúria, micro-hematúria	Uma vez no primeiro mês, a cada 3 meses no primeiro ano, depois anualmente	–	–
Glomerulonefrite membranoproliferativa	Proteinúria, micro-hematúria		Níveis séricos de complemento	–
Doença antimembrana basal glomerular	Proteinúria, micro-hematúria		Anticorpos antimembrana basal glomerular	Plasmaférese
Vasculite paucimune	Proteinúria, micro-hematúria		ANCA	Ciclofosfamida e corticosteroides
Síndrome hemolítica-urêmica	Proteinúria, contagem de plaquetas	Durante episódios de disfunção do enxerto	Plaquetas, LDH, esfregaço de sangue periférico	Plasmaférese

Orientações do KDIGO sobre transplante renal¹⁵.

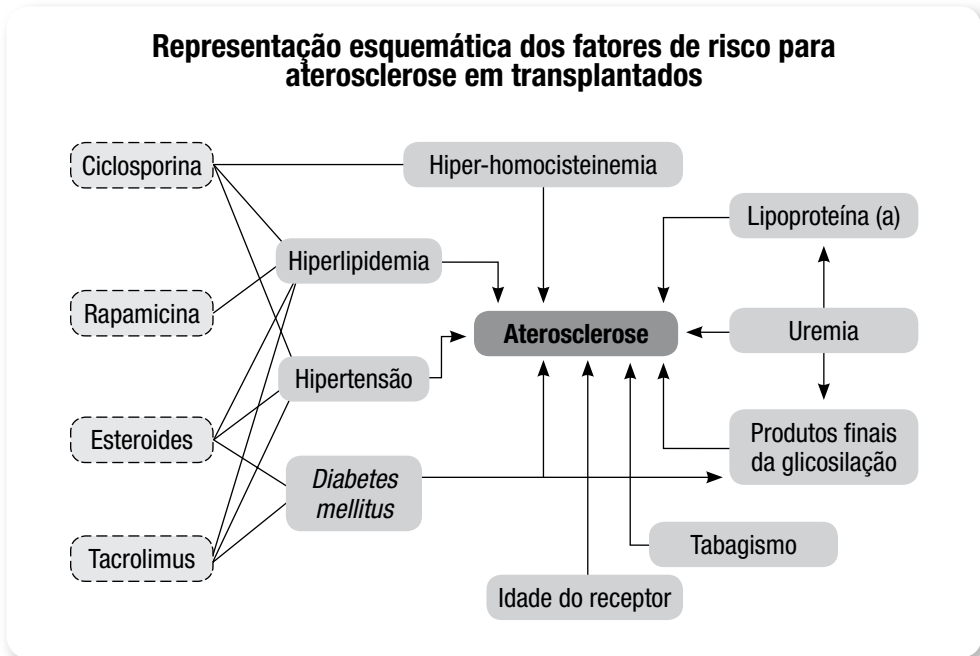
Doenças cardiovasculares

Receptores de transplante têm menor risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em comparação com pacientes em lista de espera em diálise, mas risco muito maior em comparação com a população em geral⁶³.

A alta taxa de mortes por doenças cardiovasculares na população transplantada é, em parte, mas não somente, devida ao grande número de pacientes diabéticos na população com DRT, que estão em acentuado risco cardiovascular, em comparação com receptores de transplante não diabéticos.

O aumento do risco cardiovascular é devido a:

- Exacerbação dos fatores de risco tradicionais, presentes na população em geral, por medicamentos imunossupressores (Figura 22.2);
- Fatores de risco não tradicionais relacionados com agentes imunossupressores ou com DRC, como redução da função renal após o transplante, diálise antes do transplante, rejeição, hiper-homocisteinemia, níveis elevados de lipoproteína (a), níveis elevados de proteína C reativa e de interleucina-6, proteinúria e baixos níveis de atividade física⁶³.



Adaptada de: *Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient* – UpToDate⁶³.

Figura 22.2. Representação esquemática dos fatores de risco para aterosclerose em transplantados.

Hipertensão

A hipertensão, definida como pressão arterial maior que 140/90 mmHg, é relatada em 50% a 80% da população que passou por transplante renal. É ainda mais comum quando se usa uma meta de pressão arterial mais rigorosa, de 130/80 mmHg, como é sugerido por diretrizes. Inibidores de calcineurina e esteroides contribuem para a hipertensão, causando vasoconstrição e retenção de sal, ganho de peso e um efeito de mineralocorticoide, respectivamente⁶⁴.

Dislipidemia e obesidade

A dislipidemia é comum entre os receptores de transplante renal, sendo um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e redução da sobrevida do enxerto renal. Aparecimento ou agravamento da dislipidemia foi associado com o uso de sirolimo, IC e esteroides. As diretrizes do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) recomendam que todos os receptores adultos e adolescentes transplantados sejam testados para dislipidemia (completo perfil lipídico em jejum, incluindo colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos) no prazo de seis meses após o transplante, em um ano após o transplante e, depois, anualmente. Em geral, os indivíduos são rastreados para dislipidemias no momento da avaliação para transplante, na apresentação para o transplante e, depois, trimestralmente⁶⁴.

Cinquenta por cento dos pacientes transplantados podem ser classificados como obesos ou com obesidade mórbida. Dieta e exercício ainda são os principais pilares na modificação

do estilo de vida para esses pacientes. Programas de perda de peso devem ser baseados, inicialmente, em dieta e exercício. Se for segura, redução da dose de esteroides também deve ser considerada, embora haja pouca evidência de que reduzir as doses de esteroides administradas cronicamente resultará em perda de peso, e a retirada final deles pode estar associada, ainda, com o desenvolvimento de rejeição subclínica⁶⁴.

Diabetes mellitus

Muitos pacientes desenvolvem *diabetes mellitus* após transplante renal. Isso foi chamado anteriormente de DMPT, mas recentemente é denominado de diabetes de início recente após o transplante (NODAT). Razões para a incidência relativamente alta de NODAT incluem: o novo rim metaboliza e excreta a insulina de forma mais eficiente do que os rins nativos fracassados; o rim transplantado é gliconeogênico; o regime de imunossupressão é diabotogênico; fatores de risco preexistentes (tais como fatores de risco genéticos ou síndrome metabólica) predispoem os doentes ao desenvolvimento de diabetes⁶⁵.

Maior incidência de NODAT entre os receptores que recebem tacrolimo comparado com a ciclosporina tem sido observada em outros estudos e é atribuída ao efeito mais tóxico do tacrolimo em células da ilhota pancreática. Diabetes se desenvolve mais comumente dentro dos primeiros meses após o transplante, embora haja risco contínuo para a vida do paciente e aloenxerto. Nível de HbA1C elevado deve ser confirmado por testes repetidos e o tratamento deve ser iniciado para atingir metas glicêmicas definidas pela *American Diabetes Association* (ADA)⁶⁵.

A maioria dos pacientes necessita de tratamento farmacológico para hiperglicemia, além de modificações de dieta, exercícios e perda de peso. Para alguns pacientes, o regime de imunossupressão pode ser alterado para minimizar os riscos de complicações diabéticas; em outros casos, agentes orais ou regimes de insulina devem ser implementados para controlar adequadamente os níveis de glicose. Esteroides, IC, inibidores da rapamicina (mTOR), podem afetar adversamente os níveis de glicose no sangue.

Infecção precoce

No período pós-operatório precoce, a maioria das infecções está relacionada ao procedimento cirúrgico, envolvendo a ferida operatória, cateteres venosos, infecção urinária e broncopneumonia. Qualquer tipo de infecção sistêmica severa pode comprometer o enxerto, mas as principais infecções que levam à disfunção precoce do enxerto são a infecção urinária bacteriana (pielonefrite) e a infecção por CMV.

Infecção do trato urinário

A infecção urinária é a principal infecção bacteriana nos primeiros três meses pós-transplante, ocorrendo em mais de 40% dos receptores. Pode ser assintomática, mas é a principal fonte de bacteremia nos pacientes. O maior risco se associa ao uso prolongado da sonda

vesical, excesso de imunossupressão ou anormalidades do trato urinário. Esse diagnóstico deve ser sempre considerado em paciente febril, com alteração da função renal e sem outro foco aparente de infecção.

Os germes Gram-negativos, como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Pseudomonas*, são os mais comuns, enquanto *Enterobacter* é o germe Gram-positivo predominante. O tratamento com antibióticos endovenosos deve ser iniciado até a obtenção dos resultados de cultura de urina e sangue com antibiograma. Devem-se evitar os aminoglicosídeos, pelo potencial nefrotóxico. Após 48 horas sem febre, pode-se utilizar terapia oral. A duração do tratamento da pielonefrite não é bem estabelecida. Um episódio inicial costuma ser tratado por 10 a 14 dias, mas nos casos de recidiva sugere-se tratar por quatro a seis semanas. Nos casos de recidiva de infecção, devem ser investigadas as anormalidades anatômicas do trato urinário. No caso de uso de cateter duplo J, deve-se providenciar a retirada imediata dele.

Citomegalovírus

A infecção por CMV é a mais importante infecção viral que afeta receptores de transplante renal e geralmente ocorre após o segundo mês, por infecção primária ou por reinfecção. É mais frequente nos pacientes que recebem preparações antilinfocíticas, e estima-se que a maior parte das febres que ocorrem entre o primeiro e o sexto mês pós-transplante seja ocasionada por CMV².

A infecção pode ser assintomática ou cursar com quadro semelhante ao de um resfriado até um quadro grave de pneumonia, ou sintomas gastrointestinais, como epigastralgia e diarreia. O CMV também tem sido associado com diminuição da função e sobrevida do enxerto, por desencadear rejeição aguda, glomerulopatia do transplante, síndrome hemolítico-urêmica/microangiopatia trombótica e nefropatia crônica do enxerto.

Alguns centros utilizam profilaxia com ganciclovir ou valganciclovir oral nos primeiros três a seis meses e outros, como na Santa Casa de Porto Alegre, utilizam o rastreamento quinzenal nos seis primeiros meses ou quando houver aumento de imunossupressão com antigenemia ou PCR. Os pacientes com quadro clínico sugestivo de infecção por CMV devem ter função renal monitorada e o diagnóstico de doença estabelecido precocemente para iniciar o tratamento. O tratamento com ganciclovir por 14 a 21 dias, associado à redução temporária na imunossupressão, tem mostrado bons resultados.

Poliomavírus (BKV)

A prevalência de nefropatia por BKV (BKVN) é estimada em 1% a 10%, com a maioria dos casos ocorrendo no primeiro ano pós-transplante renal. Perda do enxerto renal por BKVN pode ocorrer em até 50% dos receptores afetados. Com o crescente reconhecimento de infecção por BKV usando ensaios de PCR associado com a redução imediata da imunossupressão para BKVN, a incidência de perda do enxerto secundária à BKVN tem reduzido⁶⁶.

Entre os fatores de risco para BKVN, estão: intensidade da imunossupressão, embora nenhum regime específico tenha se mostrado pior; extremos de idade, sexo masculino, atividade baixa ou ausente de células T específicas ao BKV e raça branca.

O vírus BK pode ser encontrado na urina em 10% a 40% dos receptores de transplante renal, sem qualquer evidência clínica ou histológica de BKVN. Por isso, o rastreamento está indicado, podendo ser feito com viremia ou virúria (PCR) ou detecção do vírus na urina por citologia urinária que detecta células tubulares renais infectadas (*decoy cells*). O diagnóstico definitivo é feito pelo exame histopatológico do rim⁶⁶.

Redução da terapia imunossupressora é a base do tratamento e terapias adjuvantes podem ter valor limitado ou nenhum valor. O sucesso do tratamento da BKVN tem sido atribuído à redução da viremia de BKV e ao aumento do nível de anticorpos IgG BKV-específicos, com estabilização da função renal⁶⁶.

EBV e doença linfoproliferativa

Doenças linfoproliferativas pós-transplante são complicações graves e potencialmente fatais de imunossupressão crônica em receptores de transplante de órgãos sólidos e de células hematopoiéticas. A patogênese de PTLD, na maioria dos pacientes, refere-se à proliferação de células B em receptores positivos para o EBV na configuração de imunossupressão crônica de células T. No entanto, os tumores EBV-negativos e tumores de células T também podem ocorrer. A prevenção da PTLD depende, em grande parte, de limitar a exposição do paciente ao tratamento com imunossupressores agressivos, ajustando os agentes necessários para a aceitação do enxerto, além das profilaxias antivirais. Alguns centros de transplante têm incorporado o monitoramento do EBV na avaliação de rotina de pacientes com alto risco de PTLD e o tratamento preventivo no momento da reativação viral com rituximabe ou com redução da imunossupressão^{67,68}.

Tuberculose

A incidência mundial de tuberculose (TB) em receptores de transplante é de 8 a 100 vezes maior que a incidência sobre a população em geral, dependendo do país avaliado. A reativação da doença latente após o início da imunossupressão parece ser o fator dominante na patogênese da infecção nesses hospedeiros, embora a transmissão por meio do aloenxerto, a transmissão nosocomial e a TB adquirida na comunidade tenham sido documentadas em receptores de transplante de órgãos sólidos. Dada a elevada morbidade e mortalidade associadas à TB no cenário pós-transplante, todos os pacientes listados para o transplante de órgãos devem fazer um teste tuberculínico (TT). Além disso, radiografias de tórax devem ser obtidas para qualquer paciente com epidemiologia sugestiva de possível exposição à TB.

Deve ser fornecida profilaxia ou terapia antituberculosa pré-transplante para candidatos a transplante de órgãos sólidos, com as seguintes indicações específicas: (a) reatividade tuberculínica de ≥ 5 mm antes do transplante; (b) histórico de reação à tuberculina, sem

profilaxia adequada; (c) conversão positiva recente do TT; (d) evidência radiográfica de TB antiga sem profilaxia prévia – a tomografia computadorizada (TC) torácica deve ser realizada nesses pacientes para buscar doença disseminada e para servir como estudo de base; (e) histórico de TB tratada inadequadamente; (f) contato próximo com pessoa com TB pulmonar ativa; (h) recebimento de um aloenxerto de doador com história de TB não tratada.

O uso rotineiro de profilaxia anti-TB após o transplante permanece controverso, mas é geralmente fornecido a qualquer pessoa com alto risco de infecção ativa. Em nosso serviço, utilizamos a isoniazida por 12 meses. O tratamento pós-transplante é frequentemente comprometido por toxicidade de drogas e interações com terapias imunossupressoras. A rifampicina reduz significativamente o nível sérico de inibidores da calcineurina, um efeito que persiste durante várias semanas após a cessação da terapia. Essa observação sugere que a terapia deva ser concluída duas a quatro semanas antes do transplante, sempre que possível⁶⁹.

Fungos

A incidência de infecções fúngicas invasivas seguintes ao transplante de órgãos sólidos alcança de 5%-42% e varia de acordo com o órgão a ser transplantado. Espécies de *Candida* e *Aspergillus* são os principais agentes causadores e ocorrem geralmente após o sexto mês de transplante renal. Essas infecções estão associadas a altas taxas gerais de mortalidade. Dada a alta incidência e mortalidade associada com micoses invasivas na população de transplante de órgãos sólidos, a profilaxia direcionada para infecções fúngicas em pacientes de maior risco para essas infecções é razoável. As interações medicamentosas (especialmente entre os agentes antifúngicos azólicos e inibidores da calcineurina e rapamicina) e toxicidade devem ser consideradas para cada seleção antimicrobiana, tanto no início quanto na cessação da terapia.

Dado o potencial de toxicidade de agentes antifúngicos e o risco de surgimento de resistência, estratégias de profilaxia antifúngica não devem ser universais, mas, em vez disso, devem ser direcionadas a pacientes de alto risco e adaptadas para os patógenos comuns em cada centro. Os pacientes que podem ser considerados para a profilaxia antifúngica incluem aqueles com: disfunção renal e hepática; necessidade de transfusão de sangue em grande quantidade; estadias prolongadas na UTI; pós-transplante de cirurgias adicionais, inclusive laparotomia e retransplante; conhecida colonização fúngica pré-transplante; uso prévio de antimicrobianos (de amplo espectro); uso prolongado de nutrição parenteral total.

- **Candidíase**

A infecção por *Candida* é comum em imunocomprometidos. É um processo geralmente localizado, podendo envolver os tratos digestivo e geniturinário, a pele e as unhas. A apresentação da doença varia dependendo do seu local e do nível de imunossupressão. Invasão está associada à presença de cateteres venosos ou urinários, com o enxerto, meninges, olhos e ossos sendo alvos e demandando terapia vigorosa e efetiva⁶⁹.

- **Pneumocistose**
Causada pelo *Pneumocystis carinii*, a pneumocistose é raramente causa de infecção na população em geral, mas é importante causa de morbimortalidade em indivíduos imunocomprometidos. Geralmente infiltra os pulmões a partir do hilo, poupando a periferia, porém nenhum quadro radiológico é característico. Padrões atípicos ocorrem em 5% dos pacientes, incluindo cistos, pneumotórax espontâneo e consolidações focais ou lobares, com predominância em lobo superior. Como a doença normalmente ocorre nos primeiros seis meses do transplante, atualmente se recomenda profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima por esse período⁶⁹.
- **Histoplasmose**
A maioria dos indivíduos com histoplasmose é assintomática, sendo os que desenvolvem a doença normalmente imunocomprometidos ou expostos a grande quantidade de inóculos. Uma detalhada história social e ocupacional deve ser realizada na avaliação inicial de histoplasmose. Aqueles que viajam para áreas endêmicas ou residem nelas ou realizam atividades com aves ou morcegos devem ser investigados. O diagnóstico deve ser considerado em pacientes com doença pulmonar febril aguda, febre prolongada e emagrecimento, associados à pancitopenia e hepatoesplenomegalia. Manifestações pulmonares incluem pericardite, sintomas reumatológicos e envolvimento ocular.
- **Criptococose**
O *Cryptococcus neoformans* é o principal agente fúngico causador de infecção no sistema nervoso central (SNC) em transplantados renais e está entre as três principais causas de infecções invasivas no período pós-transplante, normalmente ocorrendo entre um e dois anos após o procedimento. A apresentação da doença varia conforme o sítio da infecção. A criptococose pulmonar varia de colonização assintomática a síndrome respiratória aguda, enquanto sua presença no SNC normalmente se apresenta como meningite ou meningoencefalite, com sintomas podendo ser mínimos ou inespecíficos. Outros sítios de infecção são pele (10%-15%), próstata e medula óssea.
- **Paracoccidiomicose**
Mais frequentemente, produz em adultos (forma crônica) quadros pulmonares, muitas vezes acompanhados por acometimento de outros locais como intestino, pele, adrenais, SNC e ossos. Pacientes imunocomprometidos podem apresentar uma forma da doença semelhante à juvenil (aguda/subaguda), com linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, perda de peso, febre e mal-estar.
- **Aspergilose**
Produz quadros pulmonares de broncopneumonia e lesões cavitárias, por vezes acompanhadas de hemoptises, que podem ser maciças. Pacientes imunocomprometidos

podem apresentar a forma invasiva da doença, com manifestações como febre, tosse, dispneia e dor pleurítica. Pode haver disseminação hematogênica para cérebro, rins, fígado, ossos e tireoide.

- **Toxoplasmose**

Toxoplasmose é uma zoonose global causada por um protozoário intercelular, *Toxoplasma gondii*. Infecções em humanos normalmente ocorrem por ingestão de carnes cruas ou mal cozidas que contêm tecido de cistos, pelo consumo de água ou comida contaminada por oócitos ou pela transmissão congênita transplacentária durante a gravidez. Muitos seres humanos possuem a doença em sua forma latente, podendo ser transmitida pelo rim de doador infectado para pacientes sem contato prévio com o protozoário. Nesses pacientes, predominam manifestações no SNC, como abscessos cerebrais e sintomas neurológicos, como hemiplegia. Retina, miocárdio, sistema musculoesquelético e pulmões também podem ser afetados.

- **Tripanossomíase**

A tripanossomíase (*T. cruzi*) é muito comum na população brasileira e, assim como em transfusões de sangue, o transplante renal pode transferir a doença em um receptor não parasitado ou reativá-la pela imunossupressão pós-transplante. Receptores podem apresentar episódios febris, sintomas sugestivos de rejeição e manifestações dermatológicas⁷⁰. Envolvimento do SNC é mais raro nesses casos⁷¹.

- **Estrongiloidíase**

Strongyloides stercoralis é um nematoide intestinal que pode persistir no hospedeiro humano por décadas após a infecção inicial e pode evoluir para síndrome de hiperinfecção fulminante em hospedeiros imunocomprometidos⁷². A difusão maciça de larvas filariformes para os pulmões, fígado, coração, SNC e glândulas endócrinas induz inflamação que pode resultar desde disfunção sintomática desses órgãos até choque séptico. As manifestações mais comuns da síndrome de hiperinfecção incluem febre, náuseas e vômitos, anorexia, diarreia, dor abdominal, dispneia, sibilância, tosse e hemoptise⁷³. O uso de ivermectina ou albendazol pré-transplante reduz significativamente o risco dessa infecção.

Infecções após seis meses

Infecções são uma das principais causas de morte pós-transplante renal⁷⁴, principalmente em países em desenvolvimento⁷⁵. Os receptores são suscetíveis a infecções comuns e oportunistas, sendo o segundo grupo mais prevalente nos primeiros seis meses após o transplante, quando o nível de imunossupressão é maior⁷⁶. No entanto, o risco de infecção persiste enquanto o paciente está utilizando medicamentos imunossupressores⁷⁷.

Infecção urinária

Infecções do trato urinário (ITU) geralmente ocorrem durante o primeiro ano após o transplante. A maioria dos pacientes apresenta-se com cistite não complicada, embora cerca de 20% possa ter pielonefrite envolvendo o rim nativo ou o enxerto. Pacientes transplantados renais podem não ter sinais ou sintomas comuns, mas apenas a manifestação de febre e piora da função do enxerto. Infecções do trato urinário entre os receptores de transplante são geralmente causadas por organismos Gram-negativos, principalmente *Escherichia coli*. Em comparação com a população em geral, há aumento da taxa de resistência a antibióticos orais, tais como ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprima. Além disso, bactérias Gram-positivas, como *Enterococcus*, são prevalentes⁷⁸.

A maioria dos nefrologistas de transplante trata bacteriúria assintomática que é detectada nos primeiros meses após o transplante, porque está associada com o desenvolvimento de pielonefrite envolvendo o aloenxerto⁷⁹.

Hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é um importante fator de risco para a disfunção hepática após o transplante renal, embora a literatura mundial demonstre que incidência de infecção por HBV diminuiu entre pacientes em diálise⁸⁰⁻⁸². Atualmente, na Santa Casa de Porto Alegre a prevalência está em torno de 10%. O risco de reativação da replicação de HBV após o transplante está relacionado com o estado dos marcadores sorológicos e virológicos no momento do transplante de rim⁸³.

Infecção crônica por HBV não é contraindicação para transplante renal. É aconselhável que pacientes HBsAg-positivos realizem biópsia do fígado para determinar se há presença de cirrose, pois pacientes com cirrose estão em maior risco de insuficiência hepática após transplante em decorrência da terapia imunossupressora que é utilizada para prevenir a rejeição⁸⁴.

Pacientes com cirrose costumavam ser inelegíveis para o transplante renal por causa de uma taxa inaceitavelmente elevada na mortalidade relacionada a causas hepáticas⁸⁵. No entanto, estudos que descreviam essa alta mortalidade foram publicados antes da utilização de terapias antivirais eficazes e seguras. Um estudo recente não observou diferenças estatisticamente significativas nas sobrevidas dos pacientes e dos enxertos em não infectados quando comparados com aqueles infectados pelo HBV^{86,87}. De acordo com o estudo realizado por Chan *et al.*⁸⁷, a sobrevivência de receptores HBsAg-positivos tratados preventivamente com lamivudina foi semelhante à dos controles HBsAg-negativos, enquanto receptores HBsAg-positivos sem tratamento com lamivudina tiveram sobrevivência significativamente inferior.

Tal como acontece com outras infecções virais, o tratamento de hepatite B crônica inclui a redução da imunossupressão, sempre que possível⁸⁷. O tempo ideal de início e duração do tratamento e os agentes antivirais que devem ser utilizados ainda são controversos. Existem duas principais abordagens para prevenir reativação do HBV após transplante renal: a administração profilática de agentes antivirais para pacientes com risco aumentado de

reativação do HBV antes do transplante e a abordagem preventiva, que permite tratamento imediato após a detecção de aumento significativo de HBV-DNA no sangue. Ambas têm se mostrado benéficas em diversos trabalhos publicados^{89,90} e superiores quando comparadas ao tratamento de resgate após disfunção renal⁹¹. Embora o uso da lamivudina em pacientes transplantados seja mais estudado, ela está associada com uma taxa elevada de resistência ao tratamento⁹¹. A lamivudina tem demonstrado baixa eficácia como droga de resgate em caso de exacerbação e seu uso deve ser iniciado preferencialmente antes do transplante. No entanto, a administração de medicamentos antivirais o mais cedo possível deve ser considerada mesmo para pacientes que não receberam terapia profilática/preventiva⁹². O entecavir está entre os agentes mais potentes, tendo baixa taxa de resistência ao tratamento a longo prazo (cerca de 1% após cinco anos de terapia), e não é nefrotóxico em comparação com adefovir ou tenofovir⁹³. O tenofovir pode ser uma alternativa aceitável, particularmente em pacientes com resistência à lamivudina, mas tem sido associado com nefrotoxicidade.

Pacientes com cirrose descompensada e aqueles com cirrose compensada e hipertensão portal não são elegíveis para transplante renal, mas podem ser considerados para o transplante combinado de fígado e rim.

Hepatite C

Estudos demonstram elevada taxa de infecção transmitida e morbidade e mortalidade significativas associadas com o vírus da hepatite C nos receptores de transplante em uso de imunossupressão. A prevalência de infecção no nosso meio chegou a superar 30% em 1995⁹⁴, porém esses números têm apresentado redução progressiva nos últimos anos, com o Censo de 2004-2005, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, indicando prevalência de anti-HCV-positivo de cerca de 11% entre pacientes em diálise⁹⁵. Os fatores de risco mais frequentemente associados à contaminação são número de transfusões recebidas e duração e tipo de diálise realizada, especialmente hemodiálise⁹⁶.

Estudos revelam que, entre receptores de órgãos de doadores anti-HCV-positivo, de 0% a 55% desenvolvem doença hepática pós-transplante e 14%-100% tornam-se anti-HCV-positivos após transplante⁹⁷. A prática de utilizar rins de doadores infectados pelo vírus para transplante em pacientes anti-HCV-positivo pode oferecer alguma vantagem. Um estudo demonstrou que isso encurta o tempo de espera para pacientes de anti-HCV-positivo, sem aumentar a taxa de episódios de rejeição, infecção, perda do enxerto ou morte do paciente⁹⁸. As implicações clínicas de superinfecção por HCV em receptores de transplante não são bem definidas, no entanto infecção com mais de um genótipo HCV não parece afetar negativamente a sobrevida dos pacientes, pelo menos no curto prazo. O *guideline* de 2008 do KDIGO recomenda que rins provenientes de doadores anti-HCV-positivos sejam transplantados em receptores também infectados¹⁵.

Receptores que são anti-HCV-positivos antes do transplante têm risco de hepatite crônica ativa significativamente aumentado pós-transplante.

O tratamento para a hepatite C na população em geral normalmente consiste em uma combinação de interferon (IFN) e ribavirina. A ribavirina é metabolizada no rim e não deve ser utilizada em pacientes com depuração da creatinina inferior a 50 mL/min. O tratamento ideal em transplantados com infecção por HCV ainda não é conhecido. O IFN pode causar rejeição do enxerto, no entanto existem algumas complicações com risco de vida pela infecção por HCV, em que os benefícios do tratamento ultrapassam os riscos da possível perda do aloenxerto renal, como hepatite colestática fibrosante ou vasculite resultando em risco de vida¹⁵.

Neoplasias

Há aumento de risco de ampla gama de cânceres associados com transplantes de órgãos sólidos. A incidência de neoplasias específicas parece variar dependendo do órgão transplantado. Aumento significativo do risco de malignidade foi associado com mais de 30 sítios primários diferentes. Os sítios tumorais com aumento de cinco vezes ou mais, em comparação com a população em geral, incluíram o seguinte: sarcoma de Kaposi; pele (não melanoma, não epitelial); linfoma não Hodgkin; fígado; ânus; vulva; lábio. Outros tumores malignos comuns com aumento estatisticamente significativo incluíram os seguintes: pulmão; rim; cólon e reto; pâncreas; linfoma de Hodgkin; melanoma. Outras malignidades primárias que são aumentadas significativamente, mas em menor extensão, incluem; estômago, cavidade oral, laringe, faringe, pênis, tireoide, bexiga urinária, esôfago, glândulas salivares, sarcomas de tecidos moles, intestino delgado, testículos, trato biliar, leucemia mieloide aguda e crônica¹⁰⁰.

Vários fatores têm sido associados ao aumento da incidência de neoplasias secundárias entre os receptores de transplante, incluindo: exposição ao sol, extensão e duração da imunossupressão, infecção viral concomitante e, em pacientes submetidos a transplante renal, diálise pré-transplante. Alguns dados sugerem que IC e azatioprina, mas não sirolimo, conferem risco de malignidade que está além do grau e duração da imunossupressão. O sirolimo, em comparação com outros medicamentos imunossupressores, pode conferir diminuição do risco de malignidade. No entanto, apesar de diminuição do risco de malignidade, o sirolimo foi associado com aumento do risco de mortalidade. Pelo menos quatro vírus podem ser cocarcinogênicos em doentes transplantados, incluindo o EBV, o herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8), o papiloma vírus humano (HPV), o poliomavírus e o vírus de células de Merkel (MCV)¹⁰⁰.

Transmissão não intencional de células malignas de um doador é rara, mas pode resultar em câncer metastático nos transplantados imunossuprimidos. O risco de transplante inadvertido de células malignas parece depender do tipo e da extensão do câncer do doador. A capacidade de prevenir e detectar doenças malignas de órgãos sólidos no paciente de transplante, particularmente carcinomas em estágio inicial, depende de exames de rastreio periódicos e de estrita adesão às medidas de profilaxia. A abordagem de doenças malignas após o transplante começa com medidas de prevenção geral. Em particular, o excesso de imunossupressão ou a exposição repetida a drogas antilinfocitárias devem ser evitados.

Triagem cuidadosa do paciente e do doador antes do transplante para ajudar a detectar malignidade subjacente preexistente também deve ser realizada¹⁰⁰.

A redução ou cessação da terapia imunossupressora é útil, uma vez que a perda do enxerto à rejeição não é um evento fatal nesses pacientes. Tais medidas podem resultar na regressão do tumor no linfoma, câncer da pele, sarcoma de Kaposi (KS) – no qual a redução da exposição ao IC pode ser particularmente importante – e malignidades derivadas do doador¹⁰⁰.

A abordagem a seguir é sugerida para pacientes que receberam transplante de rim¹⁰⁰:

Nenhum período de espera para transplante	Tumores de baixo risco: carcinoma renal incidentalmente descoberto, carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma de pele basocelular primário e câncer da bexiga de baixo grau
Adiar por, aproximadamente, 2 anos o transplante	Maioria dos outros tumores
Adiar por, pelo menos, 5 anos o transplante	Tumores com risco elevado de recorrência: melanoma (alguns recomendam 10 anos), câncer de mama e colorretal

Doenças hematológicas

O receptor também enfrenta o risco de desenvolver várias doenças hematológicas, como anemia, eritrocitose e doenças linfoproliferativas pós-transplante¹⁰¹.

Anemia pós-transplante

Anemia é comum após o transplante renal e é frequentemente subtratada. Aos seis meses após o transplante, 38,6% dos pacientes têm nível de hemoglobina que está abaixo do normal (< 14 g/dL em homens e < 12 g/dL em mulheres) e, após um ano, de 10% a 40% são anêmicos, apesar de apresentarem enxerto funcionante. A anemia pode ser causada por várias condições em receptores de transplantes renais, incluindo disfunção do enxerto renal, medicamentos (agentes imunossupressores, anti-hipertensivos e medicamentos antivirais e antimicrobianos), infecções virais (parvovírus, CMV e EBV), rejeição aguda, deficiência nutricional e incompatibilidade de ABO¹⁰²⁻¹⁰⁵. O objetivo da terapia da anemia pós-transplante deve ser o de restaurar a produção de eritropoietina, manter hemoglobina em nível adequado, aumentar a sobrevida do enxerto renal e tratar distúrbios cardiovasculares subjacentes.

Eritrocitose

Eritrocitose pós-transplante é definida como uma concentração de hemoglobina > 17 g/dL ou hematócrito > 51%, que ocorre após o transplante, persiste por mais de seis meses e ocorre na ausência de outra causa subjacente. Sua patogênese é multifatorial e ainda não é bem compreendida. Pode ocorrer em 8% a 15% dos pacientes transplantados renais¹⁰⁶. Os sintomas incluem mal-estar, dores de cabeça, multiplicidade, letargia e tontura. Cerca de 10% dos pacientes desenvolve eventos tromboembólicos que envolvem veias e artérias e se manifestam como trombose de artérias digitais ou branquial, tromboflebite, acidente

vascular cerebral ou embolia pulmonar¹⁰⁷. O tratamento inicial para pacientes com eritrocitose que têm concentração de hemoglobina < 18,5 g/dL envolve o uso de BRA ou IECA, uma vez que esses agentes são eficazes na maioria dos casos. Sangria terapêutica pode ser um método utilizado caso IECA ou ARB (*angiotensin II receptor blocker*) sejam ineficazes.

VACINAÇÃO

Os candidatos a transplante de órgão sólido e seus contatos domiciliares devem ter seus esquemas vacinais atualizados, como prevenção para infecção após o transplante¹⁰⁸. Vacinas com micro-organismos vivos ou atenuados não são recomendadas em pacientes imunossuprimidos, portanto essas imunizações devem ser feitas quando o paciente estiver em avaliação para receber o transplante (exemplo: sarampo, caxumba, rubéola e varicela). Recomenda-se esperar um mínimo de quatro semanas entre a administração de vacina de vírus vivo e o transplante¹⁰⁹. Embora a resposta imune à vacinação em pacientes à espera de transplante seja abaixo do ideal, a resposta imunológica geralmente é ainda menor após o transplante¹¹⁰. Na tabela 22.4 constam as recomendações de acordo com consensos nacionais e internacionais:

Tabela 22.4. Recomendações de vacinação

Vacinas	Tipo	Pré-transplante	Pós-transplante	Contatos domiciliares
Difteria/Tétano	I	Sim	Sim	Sim
<i>H. influenzae b</i> ⁱ	I	Sim	Sim	Sim
Hepatite A ⁱⁱ	I	Sim	Sim	Sim
Hepatite B ⁱⁱ	I	Sim	Sim	Sim
Pneumococcus	I	Sim	Sim	Não
Influenza (gripe)	I	Sim	Sim	Sim
Meningococcus ^{iii*}	I	Sim	Sim	Sim
Pólio oral ^{iv}	VA	Não	Não	Não
Pólio inativada ^{iv}	I	Sim	Sim	Sim
MMR/SCR ^{iv}	VA	Sim	Não	Sim
Varicela ^v	VA	Sim	Não	Sim
Febre amarela ^{vi}	VA	Sim	Não	Sim
Raiva ^{vii}	I	Sim	Sim	Sim

VA: vírus vivo atenuado; I: patógeno inativado; MMR/SCR: sarampo, caxumba e rubéola.

ⁱ Para indivíduos não previamente vacinados menores de 19 anos; ⁱⁱ Para indivíduos com sorologia negativa; ⁱⁱⁱ Conforme orientações dos órgãos de saúde pública locais; ^{iv} Apenas indivíduos não vacinados previamente; ^v Para indivíduos com história prévia de doença negativa; ^{vi} Em situações especiais de risco; ^{vii} Em situações especiais de risco e no pós-transplante associar imunoglobulina.

*: Meningococo C ou meningococo tetravalente (A,C,W,Y).

Usualmente, espera-se até os níveis de imunossupressão de manutenção serem alcançados, o que ocorre entre três e seis meses, antes de realizar imunizações para aumentar a possibilidade de imunizar efetivamente¹¹¹. Uma exceção é durante surtos de gripe, quando

é considerado razoável aplicar a vacina inativada contra influenza tão cedo quanto um mês após o transplante¹².

No Brasil já se dispõe da vacina contra o HPV, que deve ser recomendada antes e mesmo após o transplante, tendo em vista a alta incidência da doença, que, além de causar condilomas, está associada ao câncer de colo de útero.

REFERÊNCIAS

1. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>. (acessado junho 2015).
2. Garcia VD, Filho MA, Neumann J, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos*. 2ª ed. Segmento Farma: São Paulo, 2006.
3. Diretrizes Assistenciais: Cuidados com Paciente Transplantado de Rim na UPA e UTI. Versão eletrônica atualizada em fev/2013. Hospital Israelita Albert Einstein.
4. Rotinas da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) informadas pela Dra. Gisele Meinerz. ISCMPA.
5. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; **364** (9447): 1814-1827.
6. Health Resources and Services Administration (HRSA). Scientific Registry of Transplant Recipients: (SRTR). 2011 Annual Data Report. http://srrt.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/default.aspx. (Accessed May 2013).
7. Cecka JM, Terasaki PI. Early rejection episodes. In Terasaki PI (ed). *Clinical transplants*. UCLA Tissue Typing Laboratory: Los Angeles, 1989, p 425.
8. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008; **85** (5): 661-666.
9. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB *et al*. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13** (3): 779-787.
10. Furness PN, Taub N; Convergence of European Renal Transplant Pathology Assessment Procedures (CERTPAP) Project. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int* 2001; **60** (5): 1998-2012.
11. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H *et al*. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; **44** (2): 411-422.
12. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C *et al*. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8** (12): 1930-1941.
13. Racusen LC, Solez K, Colvin RB *et al*. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; **55** (2): 713-723.
14. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR *et al*. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; **57** (2): 208-211.

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; **9** (Suppl 3): S1-S155.
16. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial* 2003; **16** (2): 106-110.
17. Kappes U, Schanz G, Gerhardt U *et al.* Influence of age on the prognosis of renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 2001; **21** (4): 259.
18. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* **70** (11 Suppl): SS41-SS45.
19. Pascual M, Theruvath T, Kawai T *et al.* Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; **346** (8): 580-590.
20. Young CJ, Kew C. Health disparities in transplantation: focus on the complexity and challenge of renal transplantation in African Americans. *Med Clin North Am* 2005; **89** (5): 1003-1031.
21. Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Saedinia A *et al.* Kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; **37** (7): 2962-2964.
22. Monaco AP, Burke JF Jr, Ferguson RM *et al.* Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis* 1999; **33** (1): 150-160.
23. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D *et al.* Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; **65** (6): 2360-2370.
24. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W *et al.* Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int* 2005; **67** (1): 341-348.
25. Krieger NR, Becker BN, Heisey DM *et al.* Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of cadaveric, nonidentical living-related, and living-unrelated grafts. *Transplantation* 2003; **75** (10): 1677-1682.
26. Solez K, Colvin RB, Racusen LC *et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; **8** (4): 753-760.
27. Carpenter CB. Long-term failure of renal transplants: adding insult to injury. *Kidney Int Suppl* 1995; **50**: S40-S44.
28. Opelz G; Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005; **365** (9470): 1570-1576.
29. Almond PS, Matas A, Gillingham K *et al.* Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; **55** (4): 752-756.
30. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ *et al.* Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993; **55** (5): 993-995.
31. Humar A, Payne WD, Sutherland DE *et al.* Clinical determinants of multiple acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; **69** (11): 2357-2360.
32. Humar A, Kerr S, Gillingham KJ *et al.* Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999; **68** (8): 1200-1203.
33. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D *et al.* The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993; **56** (2): 307-315.

34. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM (Ed). *Handbook of kidney transplantation*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2010. pp 77-126.
35. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; **349** (24): 2326-2333.
36. Einecke G, Sis B, Reeve J *et al.* Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009; **9** (11): 2520-2531.
37. Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3** Suppl 2: S56-S67.
38. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; **53** (1): 217-222.
39. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A metaanalysis. *Transplantation* 2010; **89** (1): 1-14.
40. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; **11** (3): 450-462.
41. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. *Kidney Int.* 2005; **68**(1): 1.
42. Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995; **59** (3): 313.
43. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; **349** (24): 2326-2333.
44. Weir MR, Ward MT, Blahut SA *et al.* Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001; **59** (4): 1567-1573.
45. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004; **4** (4): 655-662.
46. Montagnino G, Banfi G, Campise MR *et al.* Impact of chronic allograft nephropathy and subsequent modifications of immunosuppressive therapy on late graft outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19** (10): 2622-2629.
47. Sharif A, Shabir S, Chand S *et al.* Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22** (11): 2107-2118.
48. Merville P, Bergé F, Deminière C *et al.* Lower incidence of chronic allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2004; **4** (11): 1769-1775.
49. Halloran PF, Langone AJ, Helderman JH *et al.* Assessing long-term nephron loss: is it time to kick the CAN grading system? *Am J Transplant* 2004; **4** (11): 1729-1730.
50. Dudley C, Pohanka E, Riad H *et al.*; Mycophenolate Mofetil Creeping Creatinine Study Group. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine a in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the “creeping creatinine” study. *Transplantation* 2005; **79** (4): 466-475.
51. Moore J, Middleton L, Cockwell P *et al.* Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2009; **87** (4): 591-605.

52. Woodle ES, First MR, Pirsch J *et al.*; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008; **248** (4): 564-577.
53. Sis B, Mengel M, Haas M *et al.* Banff09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; **10** (3): 464-471.
54. Grotz W, Siebig S, Olschewski M *et al.* Low-dose aspirin therapy is associated with improved allograft function and prolonged allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004; **77** (12): 1848-1853.
55. Opelz G, Zeier M, Laux G *et al.* No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17** (11): 3257-3262.
56. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17** (3): 889-899.
57. O'Herrin JK, Hullett DA, Heisey DM *et al.* A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am J Nephrol* 2002; **22** (5-6): 515-520.
58. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *Engl J Med* 1994; **331** (6): 365-376.
59. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M *et al.* Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9** (11): 2135-2141.
60. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS *et al.* Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; **7** (4): 941-948.
61. Kiberd BA. Cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *Johns Hopkins Adv Stud Med* 2007; **7**: 169-178.
62. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; **3** (2): 178-185.
63. Jiang Y, Villeneuve PJ, Schaubel D *et al.* Long-term follow-up of kidney transplant recipients: comparison of hospitalization rates to the general population. *Transplant Res* 2013; **2** (1): 15.
64. Risk factors for cardiovascular disease in the renal transplant recipient. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-cardiovascular-disease-in-the-renal-transplant-recipient?source=search_result&search=Risk+factors+for+cardiovascular+disease+in+the+renal+transplant+recipient&selectedTitle=1-150.
65. Overview of care of the adult kidney transplant recipient. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-care-of-the-adult-kidney-transplant-recipient?source=search_result&search=Overview+of+care+of+the+adult+kidney+transplant+recipient&selectedTitle=1-150.
66. New-onset diabetes after transplant (NODAT) in renal transplant recipients. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/new-onset-diabetes-after-transplant-nodat-in-renal-transplant-recipients?source=search_result&search=New-onset+diabetes+after+transplant+%28NODAT%29+in+renal+transplant+recipients&selectedTitle=1-150.
67. Balba GP, Javaid B, Timpone JG. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 2013; **27** (2): 271-283.
68. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorders. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations->

- and-diagnosis-of-post-transplant-lymphoproliferative-disorders?source=search_result&search=Epidemiology%2C+clinical+manifestations%2C+and+diagnosis+of+post-transplant+lymphoproliferative+disorders&selectedTitle=1~150.
69. Treatment and prevention of post-transplant lymphoproliferative disorders. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-post-transplant-lymphoproliferative-disorders?source=search_result&search=Treatment+and+prevention+of+post-transplant+lymphoproliferative+disorders&selectedTitle=1~150.
 70. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-solid-organ-transplantation?source=search_result&search=Prophylaxis+of+infections+in+solid+organ+transplantation&selectedTitle=1~150.
 71. Riarte A, Luna C, Sabatiello R *et al.* Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999; **29** (3): 561-567.
 72. Marchiori PE, Alexandre PL, Britto N *et al.* Late reactivation of Chagas' disease presenting in a recipient as an expansive mass lesion in the brain after heart transplantation of chagasic myocardiopathy. *J Heart Lung Transplant* 2007; **26** (11): 1091-1096.
 73. Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis* 2009; **49** (9): 1411-1423.
 74. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev* 2004; **17** (1): 208-217.
 75. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16** (8): 1545-1549.
 76. Fishman J. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007; **27** (4): 445-461.
 77. Fischer SA, Avery RK; AST Infectious Disease Community of Practice. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; **9** Suppl 4: S7-S18.
 78. Pellé 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.
 79. Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS *et al.* A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1982; **4** (2): 614-618.
 80. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA *et al.* The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1984; **37** (5): 461-466.
 81. Corrêa JRM, Rocha FD, Peres AA *et al.* Efeito a longo prazo da infecção pelos vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais. *Rev Assoc Med Bras* 2003; **49** (4): 389-394.
 82. Finelli L, Miller JT, Tokars JJ *et al.* National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; **18** (1): 52-61.
 83. Baccaro ME, Pépin MN, Guevara M *et al.* Combined liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25** (7): 2356-2363.
 84. Magee CC. Evaluation of donors and recipients. In Pereira BJ, Sayegh MH, Blake B (Eds). *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation*. 2nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2005.
 85. CORREA, José Roberto Missel *et al.* Efeito a longo prazo da infecção pelos vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados renais. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2003, vol.49, n.4 [cited 2015-05-04], pp. 389-394
 86. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA *et al.* Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2009; **137** (5): 1680-1686.

87. Chan TM, Fang GX, Tang CS *et al.* Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002; **36** (5): 1246-1252.
88. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3** (Suppl 2): S76-S86.
89. Tsai MK, Lai MY, Hu RH *et al.* Managing hepatitis B reactivation in renal transplant recipients: a 12-year review with emphasis on early detection and early use of lamivudine. *Transplant Proc* 2000; **32** (7): 1935-1936.
90. Han DJ, Kim TH, Park SK *et al.* Results on preemptive or prophylactic treatment of lamivudine in HBsAg (+) renal allograft recipients: comparison with salvage treatment after hepatic dysfunction with HBV recurrence. *Transplantation* 2001; **71** (3): 387-394.
91. Chan TM, Fang GX, Tang CS *et al.* Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002; **36**:1246.
92. Emori CT, Perez RM, Matos CA *et al.* Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection in renal transplant patients. *Braz J Infect Dis* 2014; **18** (6): 625-630.
93. Kamar N, Milioto O, Alric L *et al.* Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008; **86** (4): 611-614.
94. Karhol C, Manfro RC, Senger MB *et al.* Prevalência de anticorpos anti-vírus da hepatite C em pacientes em hemodiálise crônica em Porto Alegre. *J Bras Nefrol* 1995; **17** (1): 40-46.
95. Perez RM, Ferraz MLG. Hepatite crônica C no paciente renal crônico. *Rev HUPE* 2006; **5** (1): 49-54.
96. Conway M, Catterall AP, Brown EA *et al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C in dialysis patients and transplant recipients with possible routes of transmission. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7** (12): 1226-1229.
97. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH *et al.* A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Lancet* 1995; **345** (8948): 484.
98. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M *et al.* Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; **14** (4 Pt 2): 391-396.
99. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO *et al.* Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003; **42** (4): 631-657.
100. Development of malignancy following solid organ transplantation. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/development-of-malignancy-following-solid-organ-transplantation?source=search_result&search=Development+of+malignancy+following+solid+organ+transplantation&selectedTitle=1-150.
101. Yang Y, Yu B, Chen Y. Blood disorders typically associated with renal transplantation. *Front Cell Dev Biol* 2015; **3**: 18.
102. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM *et al.* Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; **3** (7): 835-845.
103. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A *et al.* Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13** (3): 794-797.

104. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C *et al.* Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients – a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; **7** (4): 818-824.
105. Winkelmayer WC, Chandraker A, Alan Brookhart M *et al.* A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21** (12): 3559-3566.
106. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B *et al.* Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int* 2003; **63** (4): 1187-1194.
107. Kessler M, Hestin D, Mayeux D *et al.* Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin Nephrol* 1996; **45** (2): 83-89.
108. Comissão de infecção em transplantes (COINT)- Comissão de Infecção em Transplante (ABTO). Vacinação pré e pós-transplantes de órgãos em adulto.
109. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; **58** (3): 309-318.
110. Molrine DC, Hibberd PL. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2001; **15** (1): 273-305.
111. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; **13** Suppl 4: 311-317.
112. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; **58** (3): 309-318.

Santo Pascual Vitola • Elizete Keitel • Gabriel Ricardo Loesch Siebiger
• Lucas Elias Lise Simoneti

SOBRE O *DIABETES MELLITUS*

Diabetes mellitus (DM) é o nome dado a um grupo de doenças metabólicas que ocasionam um estado hiperglicêmico prolongado no organismo humano. A hiperglicemia resulta de defeitos na resposta metabólica da insulina, seja por insuficiência em sua secreção, ineficácia em sua ação ou uma combinação de ambas¹. Por conseguinte, diversos órgãos de diferentes sistemas são afetados, especialmente olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e nervos, podendo ocorrer dano, disfunção e falência².

Os principais sinais e sintomas apresentados por pacientes acometidos incluem poliúria, polidipsia, perda de peso (às vezes acompanhada por polifagia), visão turva, diminuição no crescimento e maior suscetibilidade a certas infecções¹. Pacientes diabéticos não controlados podem desenvolver complicações agudas e crônicas. Dentre as complicações agudas, destacam-se a síndrome hiperosmolar não cetótica e a cetoacidose diabética. Entre as complicações crônicas, ocorrem com frequência retinopatia (em até 50% dos pacientes imunomediados), nefropatia (em cerca de 35% dos casos insulino dependentes), úlceras em membros inferiores, doenças cerebrovasculares e disfunção sexual³. As consequências são de grande impacto na população, e o DM já constitui a principal causa de insuficiência renal crônica nos Estados Unidos e a terceira mais importante no Brasil⁴. Em 2014, a prevalência mundial de diabetes foi estimada em 9% da população de adultos acima de 18 anos, e cerca de 1,5 milhão de mortes ocorreram pela doença em 2012 – mais de 80% delas em países de média e baixa renda⁵.

O DM, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA), é dividido, atualmente, em quatro diferentes categorias: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) e outros tipos específicos de diabetes¹. Essa última categoria é subdividida, ainda, em outras oito subcategorias de acordo com a fisiopatogenia da doença.

Cada categoria apresenta diferentes etiologias, embora todas requeiram um estado hiperglicêmico mínimo do organismo (glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL, por exemplo). Há pacientes, no entanto, que apresentam glicemia superior aos níveis considerados normais, ainda que não atinjam os valores mínimos para o diagnóstico. Apresentam glicemia de jejum alterada (IFG, do inglês *impaired fasting glycaemia*) ou intolerância à glicose (IGT, do inglês *impaired glucose tolerance*). Tais indivíduos são denominados pré-diabéticos e considerados em risco relativo elevado para o desenvolvimento futuro de diabetes⁶.

O DM2 deve-se a um defeito de *resistência* à insulina, ainda que frequentemente esteja somado a um defeito *relativo* (e não *absoluto*) de produção do hormônio. Via de regra, não se torna necessária a reposição exógena como tratamento, fator motivador do nome popular “*diabetes mellitus* não insulino dependente”. Pacientes com DM2 geralmente apresentam idade superior a 40 anos, não possuem hábito de realização de atividade física e são obesos¹. A obesidade é, também, um fator importante na etiologia dos mecanismos de resistência à insulina. Entre todas as categorias de diabetes propostas pela ADA, o DM2 é o mais comum, correspondendo a mais de 90% dos casos, mundialmente. Nos Estados Unidos, dados de 2007 demonstraram que há ao menos 23 milhões de pacientes diabéticos em território americano, um aumento de 13,5% em relação a 2005 – e majoritariamente por DM2^{7,8}.

O DM1, por sua vez, também conhecido como DM insulino dependente ou DM juvenil, é ocasionado por um defeito na produção absoluta de insulina. O diagnóstico comumente ocorre em idade precoce, seja por meio de marcadores de autoimunidade contra as células betapancreáticas, seja por meio de marcadores genéticos. Todavia, ao contrário do que a antiga denominação “juvenil” sugere, a doença também pode iniciar a apresentação de sintomas em idade adulta ou avançada, mesmo na oitava ou nona década de vida – a variação relaciona-se à velocidade e à intensidade com que ocorre a reação imune¹. Além disso, alguns pacientes com DM1 não apresentam etiologia da doença conhecida, pois não se identifica reação de autoimunidade por nenhum marcador imunológico conhecido. Contudo, por apresentarem insulinopenia, são subclassificados como DM1 idiopáticos, em oposição aos DM1 imunomediados⁹. Entre todas as categorias, o DM1 corresponde a 5% a 10% dos casos. Nos Estados Unidos, em 2007, cerca de 1 milhão de pessoas viviam com a doença⁷.

INTRODUÇÃO AO TRANSPLANTE PANCREÁTICO

Com a compreensão de o quão comprometidora à qualidade de vida é a necessidade constante de insulina em pacientes DM1 (assim como em casos seletos de DM2)¹⁰, idealizou-se o transplante pancreático como forma de cura da doença. A primeira tentativa ocorreu em 17 de dezembro de 1966, por Kelly *et al.*, na Universidade de Minnesota, Estados Unidos, envolvendo transplante simultâneo de rim, mais de dez anos após o primeiro transplante renal bem-sucedido^{11,12}. Desde então, diversas técnicas e abordagens cirúrgicas foram desenvolvidas e aprimoradas, e em torno de 27 mil transplantes foram realizados no mundo entre 1978 e 2007¹³, dos quais mais de 80% em território norte-americano¹⁴.

Há dois métodos básicos para a realização do transplante de pâncreas endócrino: utiliza-se o órgão vascularizado em sua totalidade, anastomosado à porção descendente do duodeno do doador, ou transplantam-se as ilhotas pancreáticas de modo seletivo¹⁵. Ainda que o último apresente um futuro promissor, atualmente o transplante pancreático total é muito mais utilizado, apresentando índices de sobrevida mais favoráveis¹⁶. O transplante do órgão, assim, pode ser realizado de diferentes modos: isoladamente (PTA, do inglês *pancreas transplant alone*), após transplante renal (PAKT, do inglês *pancreas after kidney transplant*) ou simultaneamente ao transplante renal (SPKT, do inglês *simultaneous pancreas-kidney transplant*)¹⁴.

Apenas 7% dos transplantes pancreáticos foram realizados como PTA, geralmente envolvendo pacientes com difícil controle da glicemia e episódios frequentes de hipoglicemia aguda (uma situação de alto risco de morte), mas com ausência de patologia renal severa e, portanto, de indicação de transplante renal^{14,17}. Os índices de sobrevida de dez anos após transplante, no entanto, revelaram-se inferiores às demais abordagens^{1,3}. Pouco mais de 15% dos pacientes transplantados receberam PAKT, apresentando sobrevida de dez anos superior ao PTA^{14,18}. A principal vantagem desse método era possibilitar o recebimento antecipado de um rim de doador *vivo*, mas a sobrevida manteve-se inferior ao transplante simultâneo de rim-pâncreas. Uma possível causa é o maior atraso na identificação de rejeição, visto que não se pode utilizar marcadores como a creatinina sérica para diagnóstico: rim e pâncreas são de doadores diferentes. Tanto o transplante de pâncreas isolado quanto o transplante pancreático subsequente ao renal entraram em relativo declínio após 2004¹⁴. O SPKT tornou-se o método mais utilizado, correspondendo a entre 60% e 72% dos casos totais, e obteve os melhores índices de sobrevida e qualidade de vida. Após cirurgias bem-sucedidas, os pacientes tornaram-se livres do uso de insulina exógena, atingindo normalização dos níveis de hemoglobina glicosilada e do teste oral de tolerância à glicose em 80% dos casos após cinco anos¹⁶.

SOBRE A SELEÇÃO APROPRIADA DE RECEPTORES E DOADORES

A maioria dos pacientes receptores de transplante pancreático tem como diagnóstico o DM1, mais especificamente por deficiência no peptídeo C. Somente 8% dos transplantes de pâncreas já realizados no mundo envolveram pacientes com diagnóstico de DM2, ainda que os resultados de sobrevida sejam comparáveis aos de DM1^{14,19}. Casos ainda mais esporádicos envolveram anastomoses do pâncreas exócrino com objetivos fisiológicos funcionais²⁰. Apesar de haver variações em critérios de seleção de acordo com o centro cirúrgico, o paciente receptor típico possui menos de 55 anos de idade (preferencialmente menos de 45 anos), função cardíaca adequada à anestesia, ausência de infecção em membros ou doença vascular periférica, e não tem indícios de neoplasia de acordo com os exames de *screening* adequados à sua faixa etária¹⁴. Hipertensão arterial, amputação prévia de membros, *by-pass* periférico e duração da dependência de insulina não se associam a maiores

riscos à sobrevivência de enxertos ou pacientes²¹. Além disso, o paciente, consciente quanto aos riscos envolvidos e quanto aos benefícios almejados, deve demonstrar seu interesse em realizar a cirurgia.

As contraindicações absolutas para o receptor de SPKT são presença de doença cardiovascular estabelecida, não corrigida e intratável, fração de ejeção inferior a 40%, tabagismo, idade superior a 60 anos e obesidade severa²². Há, ainda, contraindicações relativas, como presença de doença psiquiátrica, idade superior a 50 anos (com maior frequência de complicações pós-operatórias)¹⁴, obesidade grau I e doença vascular severa. Pacientes receptores com história progressiva de angioplastia ou cirurgias de revascularização do miocárdio (CABG) apresentam mortalidade de cerca de 20% em um ano²¹.

No que tange aos doadores (falecidos) do órgão para transplante, seguem-se critérios semelhantes aos utilizados para retirada de coração, fígado, pulmões e rins – grupo sanguíneo ABO e prova cruzada antilinfocitária negativa, melhor compatibilidade no sistema HLA¹⁵ –, dando-se preferência àqueles hemodinamicamente estáveis. Algumas instituições, todavia, demonstraram ser capazes de realizar o procedimento adequadamente com órgãos advindos de doadores instáveis ou mesmo em parada cardíaca. Hiperamilasemia ou hiperglicemia não constituem contraindicações ao transplante²².

Têm-se como doadores ideais aqueles com idade mínima de 10 anos e máxima de 45 anos, com peso entre 30 e 80 kg, índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 kg/m² e período de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) inferior a sete dias. Devem, ainda, ter sorologias negativas; ausência de sinais clínicos de processo infeccioso; ausência de história prévia de etilismo, pancreatite, trauma ou cirurgia pancreática, dano ou cirurgia hepática, dano renal, dano cardíaco ou hipotensão; amilase sérica não maior que o triplo do normal observado com controle glicêmico, e hiperglicemia controlável. O tempo esperado de isquemia deve ser inferior a 12 horas e, em condições ideais, recomenda-se ampla hidratação com fluidos e utilização de manitol para redução de edema pancreático^{16,23}. Em última análise, no entanto, o aspecto mais importante na aceitação do órgão para transplante é a análise intraoperatória da qualidade do enxerto por um cirurgião de transplantes experiente²⁴.

Os critérios utilizados pelo Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, para seleção de doador são: idade entre 18 e 45 anos (ou entre 10 e 18 anos, se não houver necessidade de transplante pediátrico); peso superior a 30 kg e IMC inferior a 30 kg/m²; ausência de história progressiva de etilismo, pancreatite e DM (ou familiar de primeiro grau com a doença); e ausência de cirurgias ou traumas pancreáticos e hepáticos. No Brasil, não há falta de doadores falecidos para o transplante de pâncreas. Somado ao fato de obter melhores resultados com transplante pancreaticoduodenal e, ainda, evitar o risco cirúrgico de pancreatectomia segmentar, não se justifica o uso de doador vivo para realização de SPKT¹⁵.

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O transplante simultâneo de rim-pâncreas sempre representou um desafio cirúrgico e ainda hoje, após o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de diferentes técnicas, permanece como uma cirurgia incipiente, complexa e controversa, mas com possibilidades futuras promissoras²⁵. Há três importantes decisões que devem ser tomadas pelo cirurgião: a lateralidade do rim em relação ao pâncreas a ser transplantado (ipsi ou contralateralmente), a forma de drenagem venosa a ser utilizada (sistêmica ou portal) e a forma de drenagem exócrina do pâncreas (vesical ou entérica)²⁶⁻²⁸.

O posicionamento mais tradicional do SPKT é contralateral: pâncreas anastomosado ao lado direito do paciente e rim, ao lado esquerdo. No entanto, a partir de 2008, descreveu-se uma abordagem inovadora ipsilateral, na qual ambos os órgãos eram posicionados à direita, recebendo suprimento arterial comum (da artéria ilíaca externa direita). Os pacientes envolvidos na nova técnica receberam drenagem exócrina entérica e venosa portal (drenagem portoentérica). Como vantagens, há a redução do tempo cirúrgico (por menor tempo de dissecação) e preservação do lado contralateral para uso futuro, especialmente em caso de falência do primeiro enxerto renal e necessidade de segundo transplante²⁹.

A drenagem venosa mais utilizada mundialmente é a sistêmica, na qual se anastomosa a veia portal do enxerto à veia cava inferior ou, mais frequentemente, à veia ilíaca direita⁷. As vantagens desse método incluem menores taxas de trombose do aloenxerto e a opção de escolha entre drenagens vesical ou entérica da secreção pancreática exócrina. No entanto, por se perder o efeito de primeira passagem circulatória hepática, pode ocorrer hiperinsulinemia periférica com hipoinsulinemia portal¹⁴. Apesar de, em menor grau, observar-se hiperinsulinemia periférica na grande maioria dos receptores de transplantes em geral, não se sabe quais consequências a longo prazo a alteração metabólica acentuada é capaz de ocasionar²⁴. Por conta disso, alguns centros optam pela anastomose portal (mais fisiológica). Os resultados de complicações e sobrevida em longo prazo das duas técnicas, no entanto, são comparáveis e, por isso, a escolha permanece orientada pelas variações anatômicas de cada paciente e preferências da equipe cirúrgica⁷.

Uma ampla variedade de técnicas de drenagem da secreção exócrina do pâncreas foi proposta ao longo dos anos e posteriormente abandonada: oclusão do ducto, drenagem aberta na cavidade peritoneal, anastomose do *ducto* pancreático ao ureter ou bexiga e criação de um botão duodenal por anastomose ao trato urinário³⁰. Atualmente, contudo, utiliza-se drenagem vesical (BD, do inglês *bladder drainage*) ou entérica (ED, do inglês *enteric drainage*), na qual se anastomosa o botão duodenal do enxerto ao jejuno do receptor. Até metade da década de 1990, cerca de 90% das drenagens eram vesicais. No entanto, estudos desenvolvidos no Reino Unido a partir de 1998, por Del Pizzo *et al.* e, em 2006, por Monroy-Cuadros *et al.*, demonstraram que sobrevida, trombose, perda de função e morbidade da ED eram semelhantes às observadas na BD. Pacientes submetidos à BD também apresentaram complicações geniturinárias em 50% dos casos (e 100% deles requereram reinterven-

ção); 21% necessitaram de conversão entérica^{31,32}. A BD esteve associada, também, à maior frequência de infecção do trato urinário, cistite, uretrite, acidose metabólica, desidratação, possibilidade de malignidade (por ativação de zimogênios pancreáticos pelas enzimas da borda em escova do duodeno), hematúria (em 9% a 28% dos casos) e pancreatite de refluxo (em 11% a 17% dos casos)^{33,34}. Apesar das inúmeras desvantagens, a BD apresenta menor taxa de sangramentos gastrintestinais e, ainda, permite analisar a dosagem de amilase urinária como indicativo de rejeição³⁵. No entanto, não havendo condições excludentes (como enteropatia diabética ou constipação intestinal crônica), a ED ao jejuno ou íleo é considerada a abordagem mais adequada. No serviço de transplantes do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, preconiza-se a drenagem entérica por anastomose terminal do duodeno, em sutura laterolateral de duas camadas ao jejuno proximal.

Durante o procedimento cirúrgico, a maioria das equipes realiza a perfusão *in situ* de pâncreas, duodeno e baço do doador. Em geral, faz-se uso da solução da Universidade de Wisconsin (*UW Solution*) para preservação dos órgãos. A solução, desenvolvida nos Estados Unidos na década de 1980, mantém-se como padrão-ouro para preservação a frio em transplantes, ao somar efeito osmótico com substâncias inertes (e não glicose), prevenção de edema, substâncias de combate a radicais livres, juntamente a esteroides e insulina³⁶. Com a solução, é possível conservar o pâncreas por até 30 horas com menor risco de falência do enxerto. Há alternativas, no entanto, com sobrevida estatisticamente semelhante, como a HTK (*histidine-tryptophan-ketoglutarate*)³⁷. A retirada dos órgãos é comumente feita *in bloc* junto ao fígado, na chamada hepático-pancreático-duodeno-esplenectomia. O enxerto pancreaticoduodenal é, então, separado do fígado a 4 °C³⁵. O suprimento arterial do pâncreas é fornecido por meio de um enxerto em Y advindo da bifurcação da artéria ilíaca do doador. O pâncreas do receptor, por ainda ser capaz de desempenhar alguma função digestiva, é mantido. É importante manter o enxerto em posição retroperitoneal para redução de complicações (especialmente proporcionando menor número de coleções de fluidos). A drenagem entérica, quando aplicada, deve ser realizada como uma duodenojejunosomia laterolateral a 30-60 cm do ligamento de Treitz, ou como uma anastomose *Roux-en-Y*^{14,38}.

SOBRE O MANEJO PERIOPERATÓRIO

Os objetivos do manejo do paciente no período perioperatório devem ser baseados na estabilidade metabólica e no equilíbrio hidroeletrólítico, além da prevenção de rejeição, infecção, pancreatite e trombose vascular.

O esquema quádruplo de supressão – indução por anticorpos poli ou monoclonal por 7 a 14 dias, tacrolimo, corticoide e micofenolato – tem sido utilizado pela maioria dos centros. O corticoide pode ser mantido em baixas doses ou, posteriormente, retirado, o que acontece em cerca de 40% dos centros americanos³⁹. Estudos demonstraram que a eficácia do esquema quádruplo sequencial usando globulina antitimocítica (ATG) é maior quando comparado ao esquema triplo de azatioprina, ciclosporina e corticoide (prednisona), além

de a incidência de rejeição aguda no primeiro ano após transplante ser menor, proporcionando melhor sobrevida. Apesar do efeito diabetogênico, o tacrolimo tem a capacidade de diminuir a incidência de rejeição aguda e não apresenta relação com o aumento da incidência de DM⁴⁰.

A imunossupressão é iniciada algumas horas antes do transplante. Se o esquema quádruplo sequencial for utilizado, apenas o antimetabólico (micofenolato) e a prednisona são dados ao paciente, enquanto os anticorpos antilinfocitários serão administrados no transoperatório ou no pós-operatório imediato. O tacrolimo é introduzido assim que o enxerto renal apresentar função¹⁵.

O protocolo de imunossupressão utilizado na Santa Casa é: indução com timoglobulina com manutenção por meio do inibidor da mTOR (sirolimo/everolimo), tacrolimo e corticoide. Nos Estados Unidos, em torno de 20% dos serviços utilizam esse regime³⁹.

Duas horas antes da cirurgia, os antibióticos profiláticos (amoxicilina + sulbactam) são administrados e mantidos nos próximos sete dias. É necessário manter controle da glicemia no transoperatório. Em muitos pacientes, o uso de insulina já pode ser interrompido depois de finalizadas as anastomoses. A glicemia normalizará em poucas horas. No pós-operatório, a hidratação depende da diurese horária. Tendo em vista que a condição de íleo prolongado é comum nesses casos, mantém-se sonda nasogástrica por três dias, ao passo que a jejunal é mantida por quatro dias, reiniciando-se dieta a partir de então. Para evitar a movimentação do pâncreas e, assim, diminuir o risco de trombose, recomenda-se repouso absoluto no leito por no mínimo quatro dias. Para prevenção de trombose, além do repouso, empregam-se aspirina e dipiridamol (alguns serviços ainda fazem uso de heparina e dextrano, combinação que apresenta maior risco hemorrágico). Para evitar fístula e pancreatite de refluxo, a sonda vesical deve ser mantida por 14 dias e, como no transplante renal, não se utilizam drenos.

A monitorização diária deve ser feita por meio da dosagem sanguínea de glicose, amilase, ureia, creatinina e eletrólitos, e da dosagem na urina de pH, amilase e bicarbonato (se houver drenagem exógena vesical, ou BD).

No pós-operatório imediato, a ecografia com Doppler é realizada para avaliar o fluxo sanguíneo arterial e venoso no pâncreas e para verificar a presença de coleções peripancreáticas. Nesse sentido, a ecografia é tão importante quanto à tomografia computadorizada, que analisa o volume e o aspecto do pâncreas, e quanto à cintilografia, que acompanha a perfusão de ambos os órgãos¹⁵.

O acompanhamento ambulatorial no pós-operatório tardio é imprescindível.

COMPLICAÇÕES

Após o SPKT, 35% dos receptores cursam com complicações, que são a maior fonte de morbimortalidade. Comparado ao transplante renal isolado, o transplante simultâneo de rim-pâncreas apresenta maior morbidade^{15,40}. As principais causas de reintervenção cirúrgica

por complicações são: infecção intra-abdominal, pancreatite do enxerto, trombose pancreática e sangramento de anastomose vascular. Quanto às complicações cirúrgicas, o risco de fístula e de ascite é decorrente da secreção exócrina pancreática; o risco de pancreatite decorre de uma resposta inflamatória; a hemodinâmica determina risco de trombose (por fluxo lento) e de sangramento (por anticoagulação); e, por meio da contaminação bacteriana, têm-se o abscesso e a pancreatite séptica¹⁵.

Aproximadamente, 80% dos pacientes submetidos à reintervenção sofrem perda do enxerto. Alguns casos de pseudoaneurismas de artéria mesentérica superior e torção aguda do pedículo vascular (levando a infarto renal) já foram relatados. Outras complicações conhecidas são: fístula duodenal e lesões ureterais e uretrais⁴¹.

Responsável por 10%-20% de todas as perdas de enxerto, a trombose parece ocorrer com a mesma frequência em diferentes técnicas de transplante pancreático e é uma complicação precoce⁷. Na trombose arterial, o achado característico é o aumento súbito da glicemia e a diminuição da amilase, sem dor ou desconforto na região próxima ao enxerto. Em oposição, na trombose venosa é comum haver sintomas de dor ou desconforto. O aumento da glicemia é mais discreto e é acompanhado pelo aumento da amilase¹⁵.

Acredita-se que pacientes urêmicos submetidos a transplante de pâncreas (usualmente DM1) apresentem prevenção do potencial basal de coagulopatia com trombozes no enxerto. De outra forma, quando se tem transplante de rim seguido de transplante de pâncreas (PAKT), o paciente não apresenta essa prevenção – por não estar urêmico⁷. As razões de ocorrência desse fenômeno protetor ainda não são bem compreendidas.

A pancreatite é uma complicação aguda que, se presente, ocorre na primeira semana pós-transplante. Clinicamente, caracteriza-se por dor abdominal, febre e sinais de irritação peritoneal. Na ecografia ou TC, podem ser vistos sinais de edema pancreático sem comprometimento da função endócrina. Se houver coleção peripancreática, o tratamento com laparotomia e octreotida (Sandostatina) estará indicado. Destaca-se que pacientes com bexiga neurogênica podem desenvolver pancreatite de refluxo quando a drenagem for vesical¹⁶.

São fatores de risco para infecção pós-transplante: amilase maior do que 1.000 IU e idade do doador maior do que 40 anos⁴². Os micro-organismos mais comuns em abscessos profundos são: *Staphylococcus epidermidis* e *Candida* sp. Em geral, as infecções oportunistas ocorrem no primeiro mês após o transplante, e a sepse secundária ao abscesso é a causa mais frequente de morte¹⁵. Nesse período, viremia, candidemia e infecção por CMV são, provavelmente, derivadas do doador⁴³. A antibioticoterapia, portanto, deve ser iniciada no pré-operatório e perdurar até o sétimo dia após a cirurgia⁷.

Fístula anastomótica ou duodenal ocorre em cerca de 8% dos casos e associa-se à infecção bacteriana, isquemia ou ulceração por CMV⁴⁴.

Complicações urinárias manifestam-se por amilasúria recorrente e retenção urinária, ocorrendo mais frequentemente quando se opta por drenagem exócrina vesical³⁰. Há perda de grandes quantidades de bicarbonato na urina, levando à acidose metabólica com diferença aniônica normal, desidratação, hiponatremia, cistite química com hematúria

macroscópica, uretrite e balanite. Visto que a persistência do pH alcalino é concomitante à imunossupressão, infecções urinárias de repetição são comuns⁴⁵.

Por fim, a hiperglicemia, quando presente, ocorre de duas formas: por disfunção secundária à rejeição ou pela toxicidade de imunossupressores (como tacrolimo e inibidor da mTOR). Dessa forma, o aparecimento de DM2 pode ser relacionado a esses imunossupressores e ao uso de corticoides¹⁶.

REJEIÇÃO

Os fatores imunológicos têm papel de destaque no resultado do transplante, já que a perda do enxerto por falha técnica passou a ser minimizada. Cerca de 40% das falências de transplantes pancreáticos decorrem de rejeição. Portanto, é necessário adotar uma estratégia antirrejeição baseada na prevenção, no diagnóstico precoce e no tratamento adequado da complicação. Paradoxalmente, o SPKT possui taxa de rejeição menor do que o transplante isolado de pâncreas – algo surpreendente se considerarmos a maior massa de antígenos e a maior quantidade de tecido linfático presentes no transplante conjugado¹⁵.

O diagnóstico de rejeição é dificultado por não haver marcadores específicos para cada órgão. É crucial que ocorra o monitoramento da função renal conforme alterações da creatinina sérica, visto que normalmente a rejeição renal precede as manifestações de rejeição pancreática⁴⁶.

Os seguintes fatores devem ser considerados para análise da possibilidade de rejeição ao transplante: manifestações clínicas, amilase (urinária, sanguínea ou no suco pancreático), marcadores de ativação celular, enzimas exócrinas no plasma, citologia urinária e adjuvância de métodos de imagem. Sinais de rejeição do enxerto renal e elevação da creatinina sugerem fortemente rejeição. O quadro clínico pode se apresentar com febre, dor, hematúria e edema de enxerto, ainda que também possa ser assintomático. Manifestações exócrinas precedem as endócrinas em casos de rejeição ao pâncreas. Na ocorrência de hiperglicemia, o tratamento com imunossupressores dificilmente reverterá o quadro, tendo em vista que mais de 90% da massa de ilhotas de Langerhans deve ter sido destruída antes que ocorram alterações plasmáticas identificáveis. A hiperamilasemia não é fator caracterizador de rejeição, pois elevações na amilase sérica podem ser ocasionadas por qualquer tipo de inflamação inespecífica presente no órgão¹⁵.

Portanto, na rejeição pancreática, para fins diagnósticos, a realização de biópsia é mandatória, uma vez que os potenciais marcadores de rejeição – amilase sérica e urinária, glicemia e creatinina sérica – não diferenciam acometimento vascular de intersticial. É importante ressaltar, porém, que tal procedimento apresenta alto risco de complicações¹⁵.

Os métodos de imagem fornecem dados de volume, estrutura parenquimatosa, fluxo sanguíneo e resistência arterial, sendo de grande valia⁴⁷.

Apesar de menos comum, a rejeição crônica caracteriza-se pelo lento aumento da glicemia e diminuição do peptídeo C sérico meses ou anos após o transplante, indicando destruição progressiva do pâncreas endócrino⁴⁸.

RESULTADOS

Acredita-se que o SPKT prolonga a vida do paciente, além da sobrevida associada ao transplante renal isolado. A sobrevida em cinco e dez anos é de 87% e 70%, respectivamente⁴⁹. Os índices são significativamente melhores do que as taxas de sobrevida de pacientes com DM1 que realizam diálise e estão em lista de espera para transplante⁵⁰.

No Brasil, de 2002 a 2012, foram realizados 1.372 SPKT, 137 PAKT e 65 PTA. Os resultados de SPKT publicados pela Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) mostram sobrevida atuarial de paciente, do enxerto renal e do enxerto pancreático, respectivamente, de 82%, 79% e 77% em três anos⁵¹.

Nos Estados Unidos, os dados de SPKT mostram sobrevida em cinco anos de paciente, do enxerto renal e do enxerto pancreático, respectivamente, de 90%, 82% e 79%. A sobrevida do pâncreas no mesmo período, como PAKT, é de 60% e, como PTA, de 50%³⁹.

Além disso, a qualidade de vida pode ser amplamente melhorada ao se eliminar, com o transplante, as complicações associadas ao diabetes, incluindo hipo/hiperglicemia, disfunções metabólicas, dependência de insulina, monitoramento da glicemia e restrições dietéticas⁵².

CONCLUSÃO

O aumento do número de transplantes se reflete na melhora progressiva dos resultados. Embora o transplante simultâneo de rim-pâncreas apresente maior número de complicações cirúrgicas, infecciosas e imunológicas do que o transplante renal isolado em diabéticos, a sobrevida do paciente e do enxerto renal é semelhante à observada em transplante de rim com doador falecido. Os melhores resultados obtidos devem-se à maior experiência dos centros de transplantes, às modificações na técnica cirúrgica, ao uso de soluções de preservação mais adequadas, aos avanços no diagnóstico de rejeição, à maior eficácia da imunossupressão e à seleção mais criteriosa dos candidatos. A técnica torna-se alternativa vantajosa, em especial, para pacientes com DM1 urêmicos, assim como para um seletivo grupo de pacientes com DM2⁵²⁻⁵⁴.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; **36** (Supl 1): S67-S74.
2. World Health Organization. Diabetes Programme. About diabetes. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/. (accessed February 2015).
3. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; **350** (1): 48-58.
4. Stratta R. Impact of pancreas transplantation on the complications of diabetes. *Curr Opin Organ Transplant* 1998; **3**: 258-273.
5. World Health Organization. Diabetes Programme. Diabetes. Fact sheet n° 312 – Updated January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. (accessed February 2015).

6. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, *et al.*; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26** (11): 3160-3167.
7. Scalea JR, Cooper M. Current concepts in the simultaneous transplantation of kidney and pancreas. *J Intensive Care Med.* 2012; **27** (4): 199-206.
8. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; **350** (14): 1398-1404.
9. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA *et al.* A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Genet* 1998; **19** (3): 292-296.
10. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R *et al.* Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2005; **19** (6): 792-797.
11. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK *et al.* Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; **61** (6): 827-837.
12. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 2008; **108** (3): 367-378.
13. Cecka JM, Terasaki PI (eds). *Clinical transplants 2002*. UCLA Immunogenetics Center: Los Angeles, 2003.
14. Richter A, Lerner S, Schröppel B Current state of combined kidney and pancreas transplantation. *Blood Purif* 2011; **31** (1-3): 96-101.
15. Neumann, J, Filho, MA, Garcia, VD. *Transplante de órgãos e tecidos*. Sarvier: São Paulo, 1997.
16. Cotta AD, Lasmar EP. Atualização em transplante renal: transplante simultâneo rim-pâncreas. *J Bras Nefrol* 2001; **23** (1): 55-59.
17. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; **15** (1): 93-101.
18. OPTN/SRTR Annual Report. 2008. http://www.srtr.org/annual_reports/archives/2008/2008_Annual_Report/Preface_Contributors.htm.
19. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R *et al.* Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2005; **19** (6): 792-797.
20. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009; **373** (9677): 1808-1817.
21. Gruessner RW, Dunn DL, Gruessner AC *et al.* Recipient risk factors have an impact on technical failure and patient and graft survival rates in bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 1994; **57** (11): 1598-1606.
22. Norman D. Special considerations for kidney-pancreas transplant. In Norman DJ, Suki WN. *Primer on transplantation*. 1st ed. The American Society of Transplant Physicians: Thorofare, 1998.
23. Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwiński J *et al.* Simultaneous pancreas-kidney transplantation: analysis of donor factors. *Transplant Proc* 2003; **35** (6): 2337-2338.
24. Becker BN, Odorico JS, Becker YT *et al.* Simultaneous pancreas-kidney and pancreas transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 2517-2527.
25. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 2008; **108** (3): 367-378.
26. Grochowiecki T, Szmidt J, Galazka Z *et al.* Duodenal patch and sphincterotomy: modification of an old technique to prevent graft pancreatitis. *Transplant Proc* 2006; **38** (1): 269-272.

27. van de Linde P, van der Boog PJ, Baranski AG *et al.* Pancreas transplantation: advantages of both enteric and bladder drainage combined in a two-step approach. *Clin Transplant* 2006; **20** (2): 253-257.
28. Hummel R, Langer M, Wolters HH *et al.* Exocrine drainage into the duodenum: a novel technique for pancreas transplantation. *Transpl Int* 2008; **21** (2): 178-181.
29. Nghiem D. Ipsilateral portal enteric drained pancreas-kidney transplantation: a novel technique. *Transplant Proc* 2008; **40** (5): 1555-1556.
30. Bartlett ST. Techniques of pancreatic duct implantation. *Curr Opin Organ Transplant* 1998; **3**: 248-252.
31. Del Pizzo JJ, Jacobs SC, Bartlett ST, Sklar GN. Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br J Urol* 1998; **81** (4): 543-547.
32. Monroy-Cuadros M, Salazar A, Yilmaz S, McLaughlin K. Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21** (2): 483-487.
33. Hickey DP, Bakthavatsalam R, Bannon CA *et al.* Urological complications of pancreatic transplantation. *J Urol* 1997; **157** (6): 2042-2048.
34. Pearson TC, Santamaria PJ, Routenberg KL *et al.* Drainage of the exocrine pancreas in clinical transplantation: comparison of bladder versus enteric drainage in a consecutive series. *Clin Transplant* 1997; **11** (3): 201-205.
35. Becker YT, Odorico JS, Becker BN *et al.* Enteric drainage vs bladder drainage in the mycophenolate era: A comparison of outcome in simultaneous kidney pancreas (SPK) transplantation. In *Proceedings of the Meeting of the American Society of Transplant Surgeons*. American Society of Transplant Surgeons, 1998, p 98.
36. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995; **46** (1): 235-247.
37. Morel P, Moudry-Munns K, Najarian JS *et al.* Influence of preservation time on outcome and metabolic function of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 1990; **49** (2): 294-303.
38. Liu B, Ming CS, Zeng FJ *et al.* Simultaneous pancreas-kidney transplantation with modified enteric drainage of exocrine pancreatic secretion. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; **3** (2): 183-187.
39. US Department of Health & Human Services. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: Pancreas. Scientific Registry of Transplant Recipients, 2011. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/flash/02_pancreas/02_pancreas_index.html#/19/zoomed. (accessed February 2015).
40. Cantarovich D, Karam G, Giral-Classe M *et al.* Randomized comparison of triple therapy and antithymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int* 1998; **54** (4): 1351-1356.
41. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL *et al.* Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg* 1998; **227** (2): 255-268.
42. Douzdzian V, Gugliuzza KK. The impact of midline versus transverse incisions on wound complications and outcome in simultaneous pancreas-kidney transplants: a retrospective analysis. *Transpl Int* 1996; **9** (1): 62-67.
43. Cross TJ, Berry PA, Burroughs AK. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; **358** (12): 1302.
44. Douzdzian V, Abecassis MM, Cooper JL *et al.* Incidence, management and significance of surgical complications after pancreatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; **177** (5): 451-456.
45. Sollinger H, Ploeg RJ, Eckhoff DE *et al.* Two hundred consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Surgery* 1993; **114** (4): 736-743.

46. Gruessner RW, Dunn DL, Tzardis PJ *et al.* Simultaneous pancreas and kidney transplants versus single kidney transplants and previous kidney transplants in uremic patients and single pancreas transplants in nonuremic diabetic patients: comparison of rejection, morbidity, and long-term outcome. *Transplant Proc* 1990; **22** (2): 622-623.
47. Ames SA, Corry RJ. Diagnosis of pancreas transplant rejection: use of noninvasive tests to assess initial dysfunction in combined pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc* 1989; **21**: 3639-3643.
48. Dubernard JM, Traeger J, Touraine JL *et al.* Patterns of renal and pancreatic rejection in double-grafted patients. *Transplant Proc* 1981; **13** (1 Pt 1): 305-307.
49. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH *et al.* Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2009; **9** (4 Pt 2): 894-906.
50. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK *et al.* Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12** (6): 1293-1296.
51. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. Registro Brasileiro de Transplantes, 2012. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/RBT-dimensionamento2012.pdf>. (acessado fevereiro 2015).
52. Isla Pera P, Moncho Vasallo J, Torras Rabasa A *et al.* Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; **23** (5): 600-605.
53. Glazunova AM, Shakhmalova MSh, Moisiuk IaG. [Simultaneous pancreas-kidney transplantation: patients' perspectives]. *Ter Arkh* 2014; **86** (10): 97-102.
54. Lempinen M, Nordin A, Ortiz F *et al.* [Four years of simultaneous pancreas-kidney transplantations in Finland]. *Duodecim* 2014; **130** (20): 2079-2985.

Clotilde Druck Garcia • Santo Pascual Vitola • Viviane de Barros Bittencourt
• Roberta Weisheimer Rohde • Bárbara Maldotti Dalla Corte
• Larissa Mie Takeda • Tatiane Mayumi Yonamine

INTRODUÇÃO

O transplante renal em crianças ainda é um procedimento desafiador por causa de questões técnicas e imunológicas; é o tratamento ideal para quase todas as crianças que estão no estágio final da doença renal, que é causada principalmente por anomalias urológicas congênitas e por glomerulosclerose. O tempo de espera por um transplante influencia negativamente no crescimento e no desenvolvimento físico e psicológico e na maturação sexual das crianças, bem como aumenta o risco de hipersensibilização nos casos de necessidade de transfusões¹. Apesar de diversas semelhanças, como regimes de tratamento e imunossupressão, creatinina sérica como principal biomarcador e mecanismos semelhantes de rejeição, os receptores de transplante renal pediátrico diferem em muitos aspectos dos receptores adultos – resposta imune, perfusão do enxerto, risco de doença linfoproliferativa pós-transplante – e requerem abordagens diferenciadas². Outro problema frequente e grave em crianças que fazem tratamento dialítico é a perda de acessos tanto peritoneal quanto vascular, podendo evoluir para esclerose peritoneal e estenose, ou até mesmo para trombose de vasos centrais³.

Portanto, o ideal é transplantar as crianças urêmicas de forma preemptiva, antes de se iniciar o tratamento dialítico ou, se não for possível, com mínimo de tempo em diálise, já que isso permite melhor desenvolvimento e crescimento, bem como maior sobrevida.

Não há uniformidade entre os centros de transplante pediátrico em relação ao peso e/ou idade mínimos para a realização do transplante renal. Muitos centros consideram a idade mínima entre 12 e 24 meses ou o peso de 10 kg como limites inferiores, porém lactentes mais jovens e com menor peso têm sido transplantados com sucesso. Centros especializados no transplante de lactentes colocam limite em 6 meses ou 5-6 kg. Atualmente, com a evolução das técnicas cirúrgicas e de imunossupressão, crianças abaixo de 10 anos apresentam os melhores desfechos a

longo prazo, diferentemente do que ocorria no passado, quando tais pacientes eram considerados os de mais alto risco e mais baixa sobrevida do enxerto. Adolescentes, entretanto, ainda são a população com piores desfechos a longo prazo⁴.

LOGÍSTICA DO TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

Pacientes pediátricos em estágio IV de doença renal devem ser preparados para o transplante, ou seja, assim que atingirem uma taxa de filtração glomerular (TFG) menor do que 30 mL/min/1,73 m². O transplante é realizado quando atingem o estágio V (TFG < 15 mL/min/1,73 m²), que é o estágio final da doença renal terminal.

Em relação ao transplante, as crianças apresentam algumas peculiaridades quando comparadas aos adultos, principalmente no que diz respeito à etiologia da insuficiência renal, com maior incidência de anomalias congênitas do trato urinário e de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF); aos aspectos técnicos relacionados à desproporção entre tamanho do paciente e do rim; ao maior risco de trombose vascular; à farmacocinética da medicação imunossupressora com metabolização mais rápida e à resposta imunológica, com maior incidência de rejeição. Paralelamente, a criança é um ser humano em fase de crescimento e desenvolvimento, o que exige cuidados diferenciados.

O transplante, sobretudo se realizado precocemente e até cerca de 5 anos de idade, permite que a criança ganhe estatura (medida pelo escore Z antes e depois do transplante), assim como possibilita aprimorar a sobrevida dos pacientes e reduzir os custos de tratamento para o sistema de saúde⁵.

Entretanto, nem todas as crianças são adequadas para receber transplante renal. As contraindicações estão listadas na tabela 24.1.

Tabela 24.1. Contraindicações para transplante renal

Neoplasias extrarrenais não controladas
Sepse
Falha grave e irreversível de outros órgãos sem perspectiva de correção, mesmo por transplante
Disfunção cardíaca ou pulmonar grave em paciente que não é candidato a transplante de múltiplos órgãos
Doença extrarrenal com risco de vida sem perspectiva de correção, mesmo por transplante
Altos níveis de autoanticorpos circulantes contra a membrana basal glomerular

Adaptada de: Assadi² e McDonald e Craig³.

- **Preparo do receptor**

O preparo para o transplante renal pediátrico deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, coordenada pelo nefrologista pediátrico, com a atuação de enfermeiros, nutricionista, assistente social e urologista pediátrico. O paciente deve estar clinicamente compensado, de forma que o tratamento dialítico ou conservador deve

ser realizado nas melhores condições possíveis. A avaliação do pré-transplante deve ser feita sempre por um membro experiente da equipe, uma vez que a identificação adequada das particularidades do receptor possibilita melhor planejamento e aumenta as chances de sucesso do transplante.

Essa avaliação deve ser abrangente e contemplar:

- **Situação clínica:** idade, peso, estatura (identificar o déficit pômbero-estatural), situação dialítica (otimizar quando possível), osteodistrofia, déficit neuropsicomotor, medicações em uso, diurese residual, comorbidades;
- **Doença básica:** biópsias, tratamentos realizados, manejo do trato urinário nos uropatas, situação da bexiga, especialmente em bexiga neurogênica e válvula de uretra posterior, doenças com maior potencial de recidiva pós-transplante, correção de anormalidades urinárias significativas e avaliação do possível benefício de nefrectomia;
- **Exame físico detalhado:** especial atenção para malformações associadas (especialmente genitais), cirurgias abdominais prévias, sinais de osteodistrofia e aspecto e local de inserção do cateter de Tenckhoff (frequentemente colocado de maneira equivocada à direita, onde deve ser implantado o enxerto);
- **Confirmação de grupo sanguíneo:** não aceitar um único exame anterior; esse teste deverá ser refeito no centro de transplante. Checagem dupla deve ser realizada sempre;
- **Identificação de possíveis doadores vivos:** com encaminhamento para investigação;
- **Situação vacinal:** completar a vacinação ou fazer reforço quando necessário, considerando a relativa incapacidade de o organismo responder às vacinas após imunossupressão;
- **Avaliação de sorologia:** solicitar testes sorológicos para hepatites B e C, Chagas, toxoplasmose, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus T-linfotrópicos humanos (HTLV), VDRL (*venereal disease research laboratory*), citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV). Em crianças, esses dois últimos identificam os pacientes de maior risco e possibilitam maior monitorização preemptiva ou profilaxia nos casos de CMV, de acordo com a rotina de cada serviço;
- **Imunologia:** tipagem de antígeno leucocitário humano (HLA) e painel de células com identificação de anticorpos pré-formados, pois, se presentes, podem resultar em grave rejeição e perda precoce do enxerto;
- **Avaliação vascular:** com eco-Doppler de vasos abdominais e ilíacos para avaliar local de implante, em especial nos pacientes de maior risco (crianças pequenas, pacientes que tenham usado cateter umbilical ou em membros inferiores e nefróticos). Avaliação com angiotomografia quando há suspeita de trombose. Isso possibilita o planejamento cirúrgico alternativo nesses casos;
- **Avaliação cardiovascular:** radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma. Crianças urêmicas frequentemente têm comprometimento da função cardíaca, secundária a uremia, congestão crônica e hipertensão. Tal situação geralmente é reversível com o transplante e a correção das causas, mas maior adequação da diálise já possibilita melhora pré-transplante;

- **Situação dentária:** tratamento de dentes sépticos;
 - **Situação social:** é fundamental avaliar, educar e conscientizar aquele que será o cuidador da criança, responsável por administrar a medicação e trazê-la nas consultas.
- **Doador: qual é o melhor para uma criança?**

Crianças com peso superior a 15 kg podem receber rim de doador vivo ou doador falecido. Transplantes de rim utilizando doador vivo têm sobrevida do enxerto superior até mesmo em comparação com transplantes de rim de doadores falecidos com melhor compatibilidade imunológica. O transplante com doador vivo representa a oportunidade de transplantar eletivamente com órgãos em melhores condições e com menor risco de rejeição precoce e de retardo da função do enxerto. O doador falecido pode ser preferido em alguns casos como o alto risco de recidiva da doença que leva à perda do enxerto, um receptor muito pequeno (menor do que 10-15 kg) ou a presença de trombozes vasculares sem espaço para rim grande.

Em crianças menores, deve-se levar em consideração a compatibilidade de tamanho entre doador e receptor⁶. Estudos recentes demonstram grande capacidade de adaptação do rim transplantado ao organismo do receptor; rins pediátricos aumentam de tamanho e melhoram sua função com o passar do tempo, acompanhando a demanda metabólica crescente da criança transplantada. Ao contrário, rins de adultos apresentam redução de seu tamanho e de sua função para se adaptar ao organismo da criança pequena, resultando em menor função em longo prazo, quando comparados a rins pediátricos⁷. Deve-se considerar que doadores e receptores pediátricos muito pequenos trazem isoladamente maior risco de trombose do enxerto pelas dificuldades técnicas do transplante, portanto esses transplantes devem ser realizados em centros com maior experiência⁶.

Em resumo, não há uma definição de qual o melhor doador para crianças. Conforme a tabela 24.2, que apresenta dados brasileiros, identifica-se que a diferença de sobrevida entre crianças que receberam rins de doadores vivos e crianças que receberam rins de doadores falecidos não é muito díspar. Existem vantagens e desvantagens tanto com o uso de rins de doadores vivos quanto com o de doadores falecidos pediátricos, e em centros especializados os resultados são muito bons nas

Tabela 24.2. Taxa de sobrevida em 80 meses de acompanhamento de acordo com o tipo de doador (2004-2013)

	Doador vivo (%)	Doador falecido (%)
12 meses	98	97
36 meses	97	96
60 meses	97	93
80 meses	96	92

Adaptada de: Koch Nogueira et al.⁹.

duas situações. A indicação do tipo de doador deverá ser particularizada e basear-se principalmente na condição clínica, nutricional e de crescimento da criança e na situação familiar. Se possível, devem-se evitar grandes incompatibilidades de tamanho entre doador e receptor para favorecer o processo adaptativo do rim ao seu receptor.

- **Prioridade para crianças**

No Brasil, as políticas de alocação de rim do Ministério da Saúde têm evoluído ao longo dos últimos anos. O objetivo da distribuição dos rins no Brasil, tanto para crianças quanto para adultos, é melhorar a sobrevida do enxerto renal mediante a promoção de melhor compatibilidade imunológica entre o doador e o receptor. Existe pontuação extra para o receptor pediátrico, mas ela se mostrou insuficiente para a realização de um transplante rapidamente⁹. A partir de outubro de 2009, com a Portaria nº 2.600 (Quadro 24.1), rins de doadores menores de 18 anos são alocados preferencialmente para crianças menores de 18 anos, de modo que rins pediátricos são ofertados para as crianças e adolescentes que estão na lista de espera. Essa nova normatização possibilitou transplantar as crianças mais rapidamente, ao expandir a oferta de órgãos para a faixa pediátrica, e com órgãos mais compatíveis do ponto de vista de tamanho e idade, mas com menor compatibilidade de HLA¹⁰. Além disso, diferentemente dos adultos, as crianças têm a possibilidade de entrar em lista para transplante com doador falecido antes de iniciar diálise, quando a TFG é menor do que 15 mL/min/1,73 m², e a disponibilidade de um doador vivo é muito mais frequente na população pediátrica¹¹.

Quadro 24.1. Portaria nº 2.600, do Ministério da Saúde¹¹

Art. 59. Exceto nos casos de 0 incompatibilidade, quando o doador tiver idade menor que ou igual a dezoito anos, serão, primeiro e obrigatoriamente, selecionados potenciais receptores, com idade igual ou menor que dezoito anos, utilizando a pontuação apurada no exame de compatibilidade no sistema HLA e demais critérios ora fixados.

Art. 61. Para fins de realização de transplante de rim preemptivo, ou seja, transplante realizado antes que o paciente inicie tratamento substitutivo de função renal, com doador falecido, serão aceitas inscrições de potenciais receptores que preencham os seguintes critérios:

I – idade menor que ou igual a 18 anos.

II – depuração da creatinina menor que ou igual a 15 mL/min/m².

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009¹¹.

Há situações em que o transplante preemptivo não é recomendado. Entre elas, estão a necessidade de nefrectomia pré-transplante (por exemplo, hipertensão renovascular maligna, refluxo vesicoureteral de alto grau, poliúria significativa e síndrome nefrótica persistente), doença renal terminal secundária à doença autoimune com

títulos persistentemente altos de autoanticorpos (como doença da membrana basal glomerular), infecção ativa, doença renal ainda ativa e associada à doença rapidamente progressiva como síndrome hemolítico-urêmica e glomerulonefrite crescêntica (nesses casos há contraindicação de transplantar em tempo inferior a seis meses por causa do risco de recidiva ou recuperação da função renal).

- **Pacientes pediátricos devem aguardar transplante renal com boa compatibilidade de HLA-DR?**

Transplantes de rim utilizando doador vivo têm sobrevida do enxerto superior em comparação com transplantes de rim de doadores falecidos, mesmo com melhor compatibilidade imunológica. Conforme o relatório anual de 2010 do *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS), a porcentagem de sobrevida do enxerto, cinco anos após o transplante, foi de 83% para enxertos de doadores vivos e de 70% para enxertos de doadores falecidos¹². No entanto, há controvérsia sobre a importância do HLA entre pacientes transplantados renais. Em trabalho multicêntrico americano¹³, examinaram-se, retrospectivamente, transplantes renais pediátricos realizados nos Estados Unidos entre 1996 e 2004, para determinar o efeito da compatibilidade de HLA-DR na sobrevida do enxerto. Não houve diferença estatística tanto na sobrevida do enxerto quanto no desenvolvimento de um painel de reatividade de anticorpos (PRA) superior a 30% no momento da segunda lista de espera. Portanto, os autores sugerem que programas de transplante renal pediátricos devem utilizar o órgão ofertado que prioriza os receptores pediátricos, e não deixar de aceitar um rim para esperar outro com melhor compatibilidade de HLA-DR. Nos casos de o receptor apresentar anticorpo específico contra o doador e a prova cruzada ser negativa, fica a critério do nefrologista aceitar ou não o órgão, levando em consideração as condições de urgência da criança em transplantar^{14,15}. Essa conduta deve melhorar a alocação, minimizando a morbidade associada à exposição prolongada à diálise em crianças.

Entretanto, um estudo revelou que incompatibilidades de HLA-DR e o número de episódios de rejeição estão correlacionadas a pior sobrevida a longo prazo¹⁶.

Apesar da importância da compatibilidade de HLA-DR, alguns rins aparentemente bem pareados ainda são rejeitados. Esse fato, em parte, reflete a precisão incompleta dos métodos de histocompatibilidade utilizados rotineiramente¹⁷.

A despeito de vários estudos, sugere-se que a compatibilidade de HLA ainda apresenta impacto significativo sobre a sobrevida do aloenxerto. O principal efeito pode ser observado entre uma incompatibilidade de zero antígenos e uma incompatibilidade de seis antígenos – conforme o banco de dados da OPTN-SRTR (*Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient*), cuja sobrevida em cinco anos foi de:

- 88% e 79% para doadores de rim vivos, respectivamente;
- 75% e 66% para doadores de rim falecidos com critérios não expandidos, respectivamente;
- 60% e 55% para doadores de rim falecidos com critérios expandidos, respectivamente¹⁸.

Embora a falta de ênfase de correspondência de HLA na alocação de órgãos possa não afetar os resultados a curto prazo, os dados observados demonstram que afeta em grande parte os resultados a longo prazo¹⁹.

O risco associado ao aumento do tempo de espera antes do primeiro transplante deve ser constatado com a vantagem de um primeiro transplante com boa compatibilidade, levando a sensibilização reduzida, tempo de espera reduzido para retransplante e melhora da sobrevida do enxerto de retransplante²⁰.

TÉCNICA CIRÚRGICA E CUIDADOS ESPECIAIS

Muitas vezes, em crianças com doença renal em estágio terminal devida a anomalias urológicas congênitas, há necessidade de correção cirúrgica da alteração congênita antes do transplante ou mesmo durante ele.

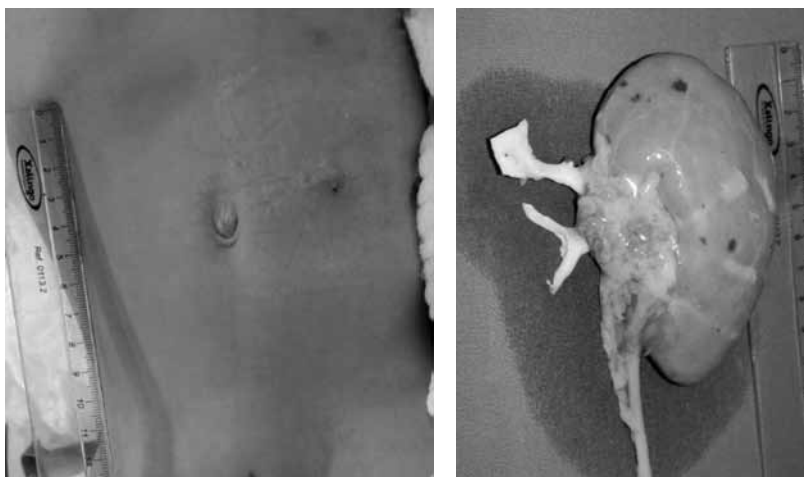
A técnica cirúrgica mais comumente utilizada em transplante renal pediátrico é, tal qual no transplante renal adulto, a do acesso extraperitoneal simples. Ela apresenta diversas vantagens, listadas no quadro 24.2.

O manejo intraoperatório de crianças requer especial atenção com os detalhes. Hipotermia deve ser evitada mediante aquecimento da sala cirúrgica, uso de colchão térmico, soluções de antisepsia aquecidas e monitorização da temperatura central via sensor esofágico. A pressão arterial média deve ser mantida acima de 60 mmHg. Caso isso não seja atingido por meio de expansão volumétrica, usa-se dopamina em infusão contínua²¹. Logo após o fechamento da parede abdominal e antes da reversão anestésica, o uso de eco-Doppler para avaliar a perfusão do enxerto contribui para menor incidência de complicações técnicas.

Quadro 24.2. Vantagens do uso de acesso extraperitoneal no transplante renal

Ausência de complicações gastrointestinais como aderência intra-abdominal, obstrução intestinal
Manutenção da integridade peritoneal
Maior facilidade para realização de biópsias renais necessárias para a monitorização do enxerto
Possíveis sangramentos e fístulas urinárias ficam restritos ao extraperitônio
Recuperação pós-operatória mais rápida
Possibilidade de ingesta oral mais precoce
Transplante pode ser realizado segura e facilmente, mesmo após cirurgias abdominais múltiplas
Menor risco de torção ou angulação dos vasos renais

Adaptado de: Vitola⁶.



Retirada de: Vitola⁶.

Figura 24.1. Avaliação pré-operatória da compatibilidade de tamanho enxerto-receptor.

É importante cuidar muito da volemia da criança no momento da reperfusão do enxerto. O sequestro volêmico (um rim de adulto pode reter 400 mL de sangue), associado ao baixo débito cardíaco e aos vasos pequenos da criança, predispõe a complicações²².

Além disso, existem outros problemas, como o diâmetro da veia renal do enxerto, que pode ser maior que o da cava inferior do receptor; o mesmo fato pode ocorrer com relação à artéria renal e a aorta²³. Também há o risco de *kinking*, o que aumenta a chance de trombose por causa do comprimento normalmente utilizado dos vasos do enxerto, por isso devem ser preferidos enxertos com comprimentos de artéria e veia renal pequenos^{6,24}.

CUIDADOS COM O RECEPTOR PEDIÁTRICO

Os cuidados com o receptor pediátrico são baseados nas diretrizes de transplante renal, com algumas modificações (KDIGO) (Quadro 24.3).

- **Imunossupressão de indução**

De acordo com a rotina, é sempre utilizada indução tanto para enxerto de doador vivo quanto de falecido. Se o receptor não for hipersensibilizado, utiliza-se o basiliximabe (anticorpo monoclonal do receptor de anti-interleucina-2)²⁷. O basiliximabe é utilizado nos dias zero e quatro do pós-transplante, sendo preconizadas doses de 12 mg/m² (máximo de 20 mg) ou de 10 mg em crianças com peso inferior a 35 kg e de 20 mg nas crianças com peso superior. O custo dessa medicação é elevado, entretanto análise de custo-benefício demonstrou ser vantajoso seu uso²⁷.

Nos pacientes hipersensibilizados ou com tempo de isquemia superior a 22-24 horas, recomenda-se uso de agente depletor de linfócito (no momento há a timoglobulina), com dose de 1-1,5 mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 6 mg/kg no total do

Quadro 24.3. Diretrizes KDIGO adaptada para transplante renal pediátrico²⁵

Imunossupressão	
Modalidades	Imunossupressão
Indução	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-IL2 – primeira escolha. • Imunoglobulina antitímocitos humanos: pacientes de alto risco imunológico.
Manutenção	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores de calcineurina (ICN) + agentes antiproliferativos. • Tacrolimo é preferível à ciclosporina. • Micofenolato é preferível à azatioprina. • Descontinuar corticoide em uma semana em caso de baixo risco imunológico. • Somente usar inibidor mTOR se função renal estiver estável e ferida cicatrizada. • Monitorar níveis séricos dos imunossupressores.
Rejeição celular aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar rejeição celular aguda com esteroides, mesmo se <i>borderline</i>. • Se resistente ao corticoide, tratar com anticorpos depletadores de linfócitos, • Usar micofenolato no esquema de manutenção.
Rejeição mediada por anticorpo	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaférese, imunoglobulina, anticorpo anti-CD20.
Nefropatia crônica do enxerto	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsiar quando a causa não for identificável. Tratar conforme a etiologia.
Infecções virais/neoplasias	
Agentes infecciosos	Conduta
BK poliomavírus	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Screening</i> com PCR de 12/12 meses, no caso de disfunção do enxerto e após tratamento de rejeição aguda. • Reduzir imunossupressão se PCR > 10 cópias/mL.
EBV	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorar PCR quando doador positivo/receptor negativo. • Reduzir ou parar imunossupressão se houver doença por EBV ou doença linfoproliferativa pós-transplante.
Vírus da hepatite C (HCV) e vírus da hepatite B (HBV)	<ul style="list-style-type: none"> • Imunossupressão convencional. • Interferon somente em doenças hepáticas graves. • <i>Screening</i> periódico para cirrose, carcinoma hepatocelular e proteinúria. • Profilaxia para receptores HBsAg positivo; tenofovir, entecavir, lamivudina.
Neoplasia	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzir imunossupressão. • Usar inibidor mTOR.
Monitorização	
Indicações de biópsia	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção do enxerto inexplicada. • Retardo da função do enxerto. • Proteinúria inexplicável ou > 3g/24h.
Recorrência de doenças	<ul style="list-style-type: none"> • GESF (glomerulosclerose segmentar e focal) • GNMP (glomerulonefrite membranoproliferativa) • Nefropatia IgA • Síndrome hemolítica urêmica • Vasculites • Oxalose

Fonte: Khwaja²⁶.

tratamento. A indução com imunoglobulina antitimócito é o tratamento que se associa a melhores respostas e posterior esquema de manutenção sem corticosteroides²⁸. O uso de timoglobulina diminui o risco de rejeição aguda e o retardo de função renal imediato, embora esteja associado a risco aumentado de infecções e neoplasias²⁸.

Cuidados

A timoglobulina deve ser iniciada antes da sutura vascular. Pode causar anafilaxia, portanto necessita de pré-medicação, e a primeira dose deve ser realizada em ambiente monitorizado²⁹.

- **Imunossupressão de manutenção**

O usual é utilizar um ICN e um agente antiproliferativo³⁰. Crianças pequenas habitualmente necessitam de doses mais frequentes de medicamentos para evitar tanto pico muito alto do fármaco sérico quanto níveis baixos, o que pode causar complicações. Em adultos, ICN são administrados duas vezes ao dia, no entanto em crianças pequenas podem ser necessárias três doses deles diariamente^{2,31,32}.

TACROLIMO

O ICN recomendado para uso pediátrico é o tacrolimo (TAC), pois possui menos efeitos adversos cosméticos e menor incidência de hipertensão e dislipidemia, e está associado com menor taxa de rejeição aguda e melhor sobrevida do enxerto a médio e longo prazo³³. Em nosso serviço, encontra-se esse agente como primeira opção de ICN, desde 2000.

Cuidados

A dose pediátrica inicial é de 0,15 mg/kg de peso, de 12/12h, e deve ser suficiente para manter um nível sérico (momento zero – *trough level* – TL) de 10 ng/mL. Após o terceiro mês, o TL dever ser mantido em torno de 5 ng/mL. Existem estudos recentes sugerindo manter, em crianças, o nível sérico no primeiro ano superior a 6 e inferior a 10. Um estudo de coorte retrospectivo, cujo protocolo de imunossupressão foi tacrolimo-micofenolato-prednisona, demonstrou que o nível médio de tacrolimo mais alto, particularmente maior ou igual a 10 ng/mL no primeiro mês pós-transplante, foi associado com baixas taxas de declínio da taxa de filtração glomerular com o tempo ($r = 0,608$, $p = 0,004$) e com menor probabilidade de desenvolver doença renal crônica após cinco anos do transplante³⁴. Os efeitos adversos mais frequentes são diarreia, hiperglicemia e, eventualmente, neurotoxicidade (PRES – encefalopatia posterior reversível)³⁵. Com relação à diarreia, esta pode ser causada por dose elevada de TAC, assim como o episódio de diarreia pode elevar o nível sérico de TAC. Deve-se fazer esse diagnóstico diferencial diminuindo a dose e aferindo novamente após término da diarreia. Raramente esses efeitos adversos levam à suspensão dessa medicação. É muito difícil manter em crianças a

recomendação de tomar TAC em jejum. Portanto, não recomendamos jejum, mas rotina de uso a cada 12 horas.

Excepcionalmente, se a dose necessária de TAC para manter um TL adequado é muito alta, sugere-se que o paciente faça jejum e seja avaliado novamente. Deve-se dar atenção aos níveis do tacrolimo para evitar complicações secundárias ao excesso ou falta³⁶.

CICLOSPORINA

A ciclosporina (CIC) é uma opção de ICN. Depois do advento do TAC, a CIC ficou reservada para pacientes portadores de GESF com risco de recorrência. Porém, atualmente não a utilizamos mais, nem mesmo nesse caso. Ela é apenas uma opção para a tentativa de conversão, nos casos de diabetes induzido pelo TAC, ou em situações de encefalopatia posterior reversível, possivelmente induzida pelo TAC, embora ambas as situações possam ser desencadeadas por qualquer ICN³⁷.

A dose oral inicial recomendada de ciclosporina em crianças menores de 6 anos é de 500 mg/m²/dia, divididos a cada 8 ou 12 horas. Em crianças com mais de 6 anos: a dose inicial é de 12 a 15 mg/kg/dia, divididos a cada 12 horas. A dosagem é alterada para manter os níveis-alvo entre 150 e 300 mcg/L ou C₂ 1.500-1.800 ng/mL e três a seis meses depois C₀ de 75 (50-100) ng/mL ou C₂ 600-1.000 ng/mL.

ÁCIDO MICOFENÓLICO

O ácido micofenólico está disponível em duas apresentações: o micofenolato de mofetila (MMF) e o micofenolato de sódio (MPS), que tem liberação entérica. É a medicação antiproliferativa recomendada na imunossupressão de transplante renal³⁸. Nos casos de rim de doador vivo com HLA idêntico, MMF pode ser usado em substituição aos ICN, ou para permitir o uso de baixas doses deles, quando causarem toxicidade inaceitável. O MMF não deve ser usado associado à azatioprina. Pacientes que estão recebendo tacrolimo e azatioprina necessitam manter maiores concentrações de tacrolimo no sangue, comparados com aqueles que recebem tacrolimo e micofenolato, o que aumenta a incidência de eventos adversos. Além disso, não há evidências da eficácia de regimes com azatioprina em pacientes com alto risco imunológico³⁹.

Cuidados

Pode causar desconforto gastrointestinal e diarreia. O MPS com liberação entérica tem menos efeitos gastrointestinais, se o comprimido for ingerido inteiro. No caso de crianças pequenas, eventualmente há problema na deglutição da medicação. Se os sintomas gastrointestinais causam piora na qualidade de vida do paciente, troca-se por azatioprina.

INIBIDOR DA MTOR (IMTOR)

A utilização de imTOR está associada à menor incidência de infecções virais, como citomegalovírus e BK vírus e também é indicado para pacientes com malignidade. Portanto, em crianças, o uso do imTOR é reservado para os casos de neoplasia ou infecções virais resistentes ao tratamento. São necessários mais estudos para analisar a segurança dessa medicação em crianças^{40,41}.

Na metanálise de transplante renal em geral de Webster *et al.*, esses medicamentos foram avaliados em quatro estratégias de imunossupressão: como substitutos aos ICN, em combinação com esses em baixas e altas doses e em esquemas com doses variáveis de ICN. Em relação aos desfechos relacionados à sobrevida do enxerto (rejeição aguda e função renal), houve benefício para os mTOR. Entretanto, quando os desfechos analisados foram depressão da medula óssea e distúrbios metabólicos, observou-se piora nos grupos tratados com esses medicamentos. Assim, são necessários estudos mais robustos e de longo prazo para a sua recomendação⁴².

PREDNISONA: USAR OU NÃO?

A prednisona é considerada uma medicação com efeitos adversos significativos em pediatria, principalmente por causa de sua ação inibidora do crescimento. Entretanto, ela tem efeito anti-inflamatório importante e não deve ser abolida em casos de hipersensibilidade, em doenças de base glomerulares e colagenoses^{43,44}.

Terapia de indução com daclizumabe, tacrolimo e ácido micofenólico tem mostrado completa eliminação de corticosteroides em transplante de rim pediátrico⁴⁴.

Uma metanálise confirma que estratégias de redução ou interrupção de corticosteroides não se associam com aumento da mortalidade ou perda do enxerto, apesar de se associarem com aumento na rejeição aguda, e podem permitir redução de efeitos adversos dos corticosteroides após poucos dias do transplante se a terapia de indução incluiu anticorpos prescritos ou após três a seis meses se tal indução não foi utilizada⁴⁵.

Embora os benefícios da utilização de protocolos livres de esteroides em pacientes pediátricos sejam uma grande promessa, mais estudos são necessários para determinar o impacto sobre a função do enxerto a longo prazo e para identificar os pacientes (por exemplo, com baixo risco imunológico), que podem ser convertidos com sucesso para imunossupressão sem corticosteroide, sem aumentar o risco de rejeição aguda.

Cuidados

As doses de prednisona variam em torno de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, com redução gradual de, aproximadamente, até 0,12-0,16 mg/kg/dia no sexto mês. A dose de prednisona deve ser reduzida lentamente e, após o sexto mês, pode ser utilizada em dias alternados em pacientes sem risco de não adesão. Uma dose quase livre de ação sobre o crescimento seria

a inferior a 0,1 mg/kg de peso/dia. Quando a opção é não manter corticoide, a sugestão é sempre utilizá-la por cinco a sete dias após o transplante renal e depois suspendê-la. Se houver rejeição mais importante, deve-se reintroduzi-la e não a suspender mais⁴⁴.

- **Manejo das rejeições aguda (RA) e crônica (RC)**

O manejo da RA e da RC da criança é similar ao do adulto e não será tratado neste capítulo. Aqui, o que vale lembrar é que a creatinina nem sempre é um bom índice para avaliar a presença de RA em crianças pequenas que recebem um rim proporcionalmente grande para elas.

A desproporção da massa renal em relação ao tamanho da criança não leva a aumento da creatinina antes que haja lesão significativa do enxerto. A elevação da creatinina é, portanto, um evento tardio e não deve ser esperada. Os achados que podem sugerir RA são: hipertensão arterial, febre não esclarecida, eosinofilia e alterações do enxerto à palpação. Um método não invasivo útil no diagnóstico diferencial é a ultrassonografia com Doppler, em especial com a utilização do Power Doppler, que mostra alterações na hemodinâmica intrarrenal sugestivas de rejeição aguda, além de fornecer informações sobre a permeabilidade dos vasos maiores. A biópsia renal permanece sendo o padrão-ouro para diagnóstico de RA e deve ser realizada sempre que houver suspeita clínica⁴⁶.

NÃO ADESÃO AO TRATAMENTO

A não adesão entre os receptores de transplante pediátrico é elevada, chegando a taxas de 75% entre os adolescentes. Essas taxas são preocupantes, porque resultam em prejuízo para a saúde do paciente. No entanto, as intervenções em outras populações de doenças crônicas sugerem que a combinação de educação e estratégias comportamentais é a forma mais eficaz para melhorar a adesão ao tratamento.

Aliada a isso, uma abordagem multidisciplinar que inclua pacientes, enfermeiros, assistentes sociais, nutricionistas, farmacêuticos e médicos é um método efetivo para promover a adesão ao tratamento. Também o uso de tecnologias, tais como internet e celulares, proporciona um mecanismo promissor. As intervenções devem ser adaptadas para atender às necessidades individuais e ao quadro socioeconômico de cada paciente, devendo haver um esforço colaborativo entre o adolescente, a família e os profissionais de saúde^{47,48}.

DOENÇAS RECORRENTES E COMPLICAÇÕES

A disfunção do enxerto pode ser causada por fatores que, em geral, variam com o tempo decorrido do transplante:

- Disfunção imediata (do momento da cirurgia até uma semana após): ocorre insuficiência renal imediata, que persiste após o transplante, e pode ocorrer por lesão

renal aguda pós-isquêmica, trombose vascular da artéria ou da veia renal, perda ou obstrução urinária e rejeição hiperaguda;

- Disfunção inicial (de uma semana até 12 semanas após a cirurgia): a insuficiência renal precoce pode ser causada por rejeição aguda do enxerto, toxicidade do ICN, obstrução urinária, infecção, hipovolemia e doenças recorrentes, abordadas adiante;
- Disfunção aguda tardia (após três meses da cirurgia): ocorre por fatores semelhantes às da disfunção inicial, acrescentando-se a pielonefrite como causa comum;
- Disfunção crônica (anos após a cirurgia): doença renal lentamente progressiva, que pode ser resultado de lesão crônica do aloenxerto, nefrotoxicidade do ICN, infecções, nefrosclerose hipertensiva ou recorrência da doença renal.

Outra complicação que pode se apresentar é a ocorrência de insuficiência renal que persiste após o transplante, que é chamada de função retardada do enxerto. Ela é definida como oligúria ou necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante. Pode ser causada por lesão renal aguda pós-isquêmica, rejeição acelerada com necrose tubular aguda e anormalidades urológicas.

Juntamente com a trombose vascular, a recorrência da doença de base é uma das mais importantes causas de perda do enxerto. Entre as doenças recorrentes após o transplante renal pediátrico, a GESF é, sem sombra de dúvida, a mais frequente, podendo chegar a uma taxa de recorrência de 55%. Tem alto risco de perda de enxerto⁴⁹. É importante o diagnóstico precoce da proteinúria e o tratamento imediato com ICN, rituximabe ou plasmaférese⁵⁰.

Recorrência de síndrome hemolítica urêmica (SHU) no enxerto ocorre com maior frequência em pacientes atípicos, com deficiência dos fatores H ou I do complemento do que naqueles associados à diarreia. É muito importante estudar as mutações genéticas do complemento e fator H, pois atualmente há um tratamento que parece ser promissor: o eculizumabe⁵¹.

A oxalose primária, mais frequentemente, secundária à deficiência da enzima hepática alanina-glioxilato aminotransferase, está associada com insuficiência renal em decorrência do depósito de cristais de oxalato de cálcio. O transplante hepático, como forma de correção do defeito enzimático primário, é efetivo tanto na prevenção da doença renal primária quanto na melhora da sobrevida do enxerto⁴⁹.

• **Viroses**

As viroses nas crianças transplantadas são mais frequentes do que nos adultos. Frequentemente, ainda não há imunidade adquirida por falta de exposição prévia ao vírus. A vacinação completa pré-transplante é obrigatória. Após o transplante, somente vacinas com vírus morto ou atenuado são permitidas (Quadro 24.4). As infecções virais mais graves na evolução da criança transplantada são EBV, varicela, CMV e poliomavírus (BKV), sendo as principais causas de morbimortalidade no pós-transplante, principalmente nos primeiros seis meses⁵², especialmente porque muitos receptores não tiveram exposição a esse vírus no momento do transplante, não tendo desenvolvido imunidade adquirida.

Quadro 24.4. Vacinas contraindicadas em imunossuprimidos

Vacinas contraindicadas após o transplante
BCG
Sarampo
Pólio oral (Sabin), inclusive para irmãos
Febre amarela
Febre tifoide oral
Varicela
MMR

Fonte: Meier-Kriesche *et al.*¹⁹.

Uma infecção viral, em geral, é consequente à imunossupressão em excesso. A modificação da imunossupressão, com diminuição da dose, pode evitar o desenvolvimento da doença viral. A conduta mais adequada é a prevenção e a monitorização de carga viral⁷.

- **Malignidade**

A ocorrência de neoplasias em crianças transplantadas é aumentada, sugerindo efeito da terapia imunossupressora, estimulação antigênica em longo prazo e infecções virais. Além disso, uma peculiaridade pediátrica é a associação de mutação gênica em algumas síndromes que causam insuficiência renal crônica, como aquelas associadas com a mutação WT1 nas síndromes de Denis-Drash e Frasier⁵³.

A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma complicação com alta taxa de mortalidade e perda de enxerto, muito mais significativa em crianças do que em adultos. Evidência de infecção ativa por EBV é encontrada em 66%-90% dos pacientes no momento do diagnóstico da DLPT⁵⁴. É indicado monitorar a carga viral de EBV e controlar a imunossupressão nos casos de sorologia negativa pré-transplante. A DLPT apresenta elevada mortalidade, necessitando de diminuição ou até suspensão da imunossupressão. Há relatos promissores de remissão completa com administração de rituximabe, um anticorpo quimérico dirigido contra o antígeno CD20 das células B⁵⁵.

- **Doença cardiovascular e metabólica**

Essa é uma complicação também do grupo de pacientes pediátricos com transplante renal. Orientação nutricional, exercícios e controle metabólico são fundamentais. Além disso, cerca de 50% dos pacientes transplantados apresentam-se hipertensos após um ano de seguimento, sendo, assim, de importância crucial que a pressão arterial esteja sempre bem controlada, por ser, assim como nos adultos, um importante fator de risco cardiovascular. Adultos jovens que receberam transplante renal quando crianças e foram expostos a estados hipertensivos por longo período têm maior risco de morte por causas cardíacas do que aqueles expostos por curto período de tempo⁵⁶.

CONCLUSÃO

O transplante renal é o melhor tratamento para a criança com doença renal final, uma vez que favorece o crescimento e permite melhores condições de desenvolvimento e socialização, minimiza o impacto psicológico da doença no paciente e na família e pode impedir a perda de acesso para diálise futura. Lactentes e crianças pequenas receptoras de transplante renal requerem maior tempo e atenção que crianças maiores. Por essa razão, o transplante renal em crianças muito jovens deve ser feito apenas em centros especializados, com equipe experiente no manejo das particularidades e complicações mais frequentes nesse grupo de pacientes.

Antes de concluir, sugerimos que os profissionais da saúde estejam atentos e não deixem de encaminhar pacientes com doença renal crônica (DRC) estágio IV e V para transplante. Eles devem encorajar os pacientes com DRC a realizarem avaliação pré-transplante antes de começar a diálise e listar os pacientes elegíveis para um rim de doador falecido ou encaminhar aqueles que têm doador vivo para avaliação o mais rápido possível⁸⁻⁵⁷.

REFERÊNCIAS

1. Garcia CD, Bittencourt VB, Vitola SP, Garcia VD. Transplante renal pediátrico. In Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM (orgs). *Transplantes de órgãos e tecidos*. 2ª ed. Segmento Farma: São Paulo, 2006, p 472, cap 40.
2. Assadi F. Pediatric kidney transplantation: kids are different. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7 (6): 429-431.
3. McDonald SP, Craig JC; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; **350** (26): 2654-2662.
4. Harmon WE, McDonald RA, Reyes JD *et al*. Pediatric transplantation, 1994-2003. *Am J Transplant* 2005; **5** (4 Pt 2): 887-903.
5. Leslie B, Nogueira M. Transplante renal pediátrico. *Urologia Essencial* 2013; **3** (2): 38-41.
6. Vitola, S. Transplante renal em crianças com peso inferior a 15 kg: acesso cirúrgico extraperitoneal – experiência em 62 transplantados [tese]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Porto Alegre, 2011.
7. Comoli P, Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2012; **27** (5): 705-717.
8. Garcia C, Pestana JM, Martins S. Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (CoBrazPed-RTx): a report from 2004 to 2013. *Transplant Proc* 2016; **47** (4): 950-953.
9. Koch Nogueira PC, Amaral AS, Boni R *et al*. Priority for children in cadaveric kidney sharing: the strategy adopted in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Transplant* 2004; **8** (5): 502-506.
10. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; **74** (10): 1377-1381.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Brasília, DF, 2009. [http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/99/portaria-2600-aprova-o-regulamento-tecnico-do-sistema-nacional-de-transplante-\[99-251010-SES-MT\].pdf](http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/99/portaria-2600-aprova-o-regulamento-tecnico-do-sistema-nacional-de-transplante-[99-251010-SES-MT].pdf). (acessado dezembro 2012).
12. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). 2010 Annual report. The EMMES Corporation: Rockville, MD, 2010.
13. Gritsch HA, Veale JL, Leichtman AB *et al*. Should pediatric patients wait for HLA-DR-matched renal transplants? *Am J Transplant* 2008; **8** (10): 2056-2061.

14. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS *et al.* Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21** (8): 1398-1406.
15. Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, Weng FL. Renal transplantation in patients with pre-transplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. *Am J Transplant* 2007; **7** (10): 2371-2377.
16. Coupel S, Giral-Classe M, Karam G *et al.* Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 2003; **64**: 674-680.
17. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Eng J Med* 2000; **343** (15): 1078-1084.
18. <http://www.ustransplante.org>
19. Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B *et al.* A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation* 2009; **88** (1): 23-29.
20. Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2013; **95** (10): 1218-1224.
21. Gillen DL, Stehman-Breen CO, Smith JM *et al.* Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; **8** (12): 2600-2606.
22. Barros VR, Garcia CD, Garcia VD. Transplante renal em crianças pequenas. In Cruz J, Barros RT, Cruz HM (org). *Atualidades em nefrologia*. 6ª ed. Sarvier: São Paulo, 2000, pp 400-409.
23. Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ *et al.* Renal transplantation in infants. *Ann Surg* 1990; **212** (3): 353-367.
24. Garcia CD, Bittencourt VB, Pires F *et al.* Renal transplantation in children younger than 6 years old. *Transplant Proc* 2001; **39** (2): 373-375.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; **9** Suppl 3: S1-S155.
26. Khwaja A. KDIGO guidelines for care of the kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract* 2010; **116** (1): c27-c28.
27. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs* 2010; **24** (1): 55-76.
28. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ *et al.* Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005; **5** (10): 2473-2478.
29. Brennan DC, Daller JA, Lake KD *et al.* Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; **355** (19): 1967-1977.
30. Garcia CD, Barros VR, Garcia VD. Imunossupressão no transplante renal pediátrico. In Cruz J, Barros RT, Cruz HM (org). *Atualidades em nefrologia*. 7ª ed. Sarvier: São Paulo, 2002, pp 413-425.
31. Harmon W, Meyers K, Ingelfinger J *et al.* Safety and efficacy of a calcineurin inhibitor avoidance regimen in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17** (6): 1735-1745.
32. Pape L, Ehrlich JH, Offner G. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; **36** (2 Suppl): 203S-207S.
33. Aoun B, Decramer S, Vitkevicius R *et al.* Protocol biopsies in pediatric renal transplant recipients on cyclosporine versus tacrolimus-based immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2013; **28** (3): 493-498.
34. Larkins N, Matsell DG. Tacrolimus therapeutic drug monitoring and pediatric renal transplant graft outcomes. *Pediatr Transplant* 2014; **18** (8): 803-809.
35. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; **4** (4): 583-595.
36. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C *et al.* Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant* 2010; **14** (8): 968-975.

37. Offner G, Toenshoff B, Höcker B *et al.* Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplantation* 2008; **86** (9): 1242-1248.
38. Ghio L, Ferrareso M, Zacchello G *et al.* Longitudinal evaluation of mycophenolic acid pharmacokinetics in pediatric kidney transplant recipients. The role of post-transplant clinical and therapeutic variables. *Clin Transplant* 2009; **23** (2): 264-270.
39. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Transplante renal – Medicamentos imunossupressores. Portaria SAS/MS nº 221, de 1ª de abril de 2002.
40. Ettenger R, Hoyer PF, Grimm P *et al.*; Everolimus Pediatric Study Group. Multicenter trial of everolimus in pediatric renal transplant recipients: results at three year. *Pediatr Transplant* 2008; **12** (4): 456-463.
41. Monteverde ML, Ibañez J, Balbarrey Z *et al.* Conversion to sirolimus in pediatric renal transplant patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012; **16** (6): 582-588.
42. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; **81** (9): 1234-1248.
43. Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; **12** (12): 3441-3448.
44. Garcia CD, Bittencourt VB, Garcia VD. Imunossupressão sem corticosteroides em transplante renal. In Cruz J, Barros RT, Cruz HM (org). *Atualidades em nefrologia*. 9ª ed. Sarvier: São Paulo, 2006, p 425, cap 55.
45. Pascual J, Zamora J, Galeano C *et al.* Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD005632.
46. Moura LRR, Torres MA, Tonato EJ *et al.* Diagnóstico e tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo no transplante renal: papel do C4d e da pesquisa de anticorpo específico contra o doador. *Einstein (São Paulo)* 2009; **7** (4): 427-435.
47. Griffin KJ, Elkin TD. Non-adherence in pediatric transplantation: a review of the existing literature. *Pediatr Transplant* 2001; **5** (4): 246-249.
48. Fredericks EM, Dore-Stites D. Adherence to immunosuppressants: how can it be improved in adolescent organ transplant recipients? *Curr Opin Organ Transplant* 2010; **16** (5): 615-620.
49. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G *et al.* Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; **24** (11): 2097-2108.
50. Sethna C, Benchimol C, Hotchkiss H *et al.* Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplant recipients: effect of rituximab. *J Transplant* 2011; **2011**: 389542.
51. Rees L. Atypical HUS: time to take stock of current guidelines and outcome measures? *Pediatr Nephrol* 2013; **28** (5): 675-677.
52. Bechert CJ, Schnadig VJ, Payne DA, Dong J. Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays. *Am J Clin Pathol* 2010; **133** (2): 242-250.
53. Chernin G, Vega-Warner V, Schoeb DS *et al.*; Members of the GPN Study Group. Genotype/phenotype correlation in nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5** (9): 1655-1662.
54. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Döhler B. Epidemiology of pretransplant EBV and CMV serostatus in relation to posttransplant non-Hodgkin lymphoma. *Transplantation* 2009; **88** (8): 962-967.
55. Garcia VD, Bonamigo Filho JL, Neumann J *et al.* Rituximab in association with rapamycin for post-transplant lymphoproliferative disease treatment. *Transpl Int* 2003; **16** (3): 202-206.
56. Balzano R, Lindblad YT, Vavilis G *et al.* Use of annual ABPM, and repeated carotid scan and echocardiography to monitor cardiovascular health over nine yr in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2011; **15** (6): 635-641.
57. McKay D, Steinberg SM. Ten things not to do. In McKay D, Steinberg SM (eds). *Kidney transplantation: a guide to the care of kidney transplant recipients*. Springer: New York, 2010, pp 1-15, cap 1.

Ajacio Bandeira de Mello Brandão • Antônio Nocchi Kalil • Thiago Beduschi
• Rodrigo Vianna • Arthur Rodrigo Ronconi Holand • Daniel Andreoli Gomes
• Giovana Mussi Cabral Rovieri

INTRODUÇÃO

Realizado pela primeira vez em 1963 por Starzl e reconhecido como alternativa terapêutica eficaz em 1983, o transplante hepático é considerado o tratamento de eleição para o tratamento de doenças hepáticas agudas ou crônicas, irreversíveis e progressivas. Na era pré-transplante, a falência hepática era praticamente fatal, com mortalidade de 80%-90% nos casos de falência hepática aguda e de 50% em um ano, em pacientes com cirrose descompensada. Entretanto, após os avanços no manejo da imunossupressão pós-transplante, dos cuidados perioperatórios e da técnica cirúrgica, o transplante tornou-se uma alternativa reprodutível e eficaz, apresentando taxa de sucesso em curto e longo prazo perfeitamente aceitável. Em alguns centros norte-americanos, a sobrevida do transplante hepático encontra-se na faixa de 85%-90% em um ano e acima de 70% em cinco anos^{1,2}.

No Brasil, são praticamente inexistentes as informações oficiais sobre as taxas de sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático. Estudos de centros isolados apresentam taxas de sobrevida em um ano variando de 68,4% a 81,8%³⁻⁵. Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), de janeiro de 2010 a dezembro de 2012, a taxa de sobrevida dos pacientes, após transplante hepático, foi de 71%⁶. No Rio Grande do Sul, na experiência do Grupo de Transplante Hepático da Santa Casa de Porto Alegre, a sobrevida em um ano e em 14 anos foi, em média, de 81,1% e de 61%, respectivamente, em pacientes adultos, utilizando-se doadores falecidos³.

A hepatite crônica por vírus da hepatite C (VHC) e a cirrose alcoólica representam cerca de 50% das etiologias que levam pacientes adultos ao transplante¹. Na população pediátrica, as principais indicações de transplante hepático são a atresia de vias biliares (57%), seguida das doenças metabólicas (19%)^{1,7}.

Algumas tendências e fatos são visíveis na atualidade:

- A proporção de pacientes que recebem enxertos em decorrência de doença hepática alcoólica e de infecção pelo VHC está em ascensão;

- A proporção de pacientes submetidos a transplante por carcinoma hepatocelular (CHC) e por doença colestática está diminuindo;
- O uso de doadores vivos não alterou significativamente o número de transplantes realizados;
- Novas indicações para o transplante hepático, antes não aceitáveis, incluem, por exemplo, pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Na América do Norte, na Europa e na América do Sul, incluindo o Brasil, o sistema de alocação pretende atender prioritariamente os mais gravemente enfermos, utilizando-se do escore MELD (*Model of End-stage Liver Disease*) – escore de gravidade de pacientes com cirrose e robusto preditor de morte em curto prazo – para ordenar os pacientes em lista. No Brasil, a implementação do escore MELD na alocação de fígados provenientes de doador falecido resultou em redução na mortalidade dos pacientes adultos em lista de espera para transplante, na ausência de efeito apreciável sobre os desfechos no pós-transplante⁸⁻¹⁰.

SELEÇÃO DOS CANDIDATOS

O sucesso do transplante hepático e a redução das contraindicações tornaram a demanda por doadores ainda maior nos últimos anos. Na atualidade, é preciso maximizar o aproveitamento dos órgãos doados mediante critérios rigorosos para a indicação do procedimento. O aumento da discrepância entre “o suprimento e a demanda” significa que a mortalidade em lista de espera permanece alta, os pacientes esperam por tempo prolongado, são mais doentes no momento do transplante e as chances de sobrevivência depois do transplante diminuem. Os desfechos resultantes devem ser analisados cuidadosamente para os diversos grupos de pacientes. Os resultados dependem, em parte, da adequada seleção dos candidatos, o que torna essa etapa o ponto fundamental para o sucesso do processo terapêutico. Baseados em três variáveis, os resultados do transplante hepático dependem:

- da etiologia da enfermidade hepática;
- do seu estágio evolutivo – avaliado do ponto de vista da progressão da doença e da mortalidade em lista de espera;
- da existência de possíveis contraindicações.

Ao indicar o transplante hepático, o médico assistente deve considerar os fatores que justificam o procedimento, tais como¹:

- A ausência de outras formas terapêuticas que possam reverter o quadro clínico e adiar a necessidade de transplante;
- As contraindicações ao procedimento;
- A expectativa de adesão ao tratamento no pós-transplante; e
- Os custos financeiros inerentes ao procedimento.

As duas principais causas que levam o paciente à admissão em lista para transplante são a descompensação hepática nas hepatopatias crônicas e agudas e o carcinoma hepatocelular. Os pacientes com melhor chance de sobrevida e de retorno a uma qualidade de vida excelente após o transplante são aqueles transplantados antes do início da falência de múltiplos órgãos, característica dos pacientes com cirrose terminal¹.

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DOS PACIENTES EM LISTA

Os critérios de alocação de enxertos para transplante hepático, provenientes de doadores falecidos, modificaram nos últimos tempos. Anteriormente à introdução do escore MELD, foram utilizadas várias estratégias de estratificação dos pacientes em lista de espera. Porém, nenhuma se mostrou apropriada, pois muitos pacientes eram classificados em grupos únicos que abrangiam desde pacientes compensados até pacientes com doença muito grave.

Nos Estados Unidos (EUA), por exemplo, durante certo tempo, os pacientes eram classificados conforme o nível de complexidade do cuidado que recebiam: casos de emergência, pacientes em unidades de tratamento intensivo (UTI), pacientes hospitalizados e pacientes com cuidados ambulatoriais. Contudo, ficou claro que nem sempre o tipo de cuidado ministrado correspondia verdadeiramente ao real estado de saúde ou às necessidades do paciente. Posteriormente, foi adotado o escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) como critério de gravidade para ordenar os pacientes em lista (Tabela 25.1)¹¹.

Tabela 25.1. Classificação de Child-Turcotte-Pugh

Pontos	1	2	3
Refletindo hipertensão portal			
Ascite	Ausente	Controlada	Não controlada
Encefalopatia hepática	Ausente	Controlada	Não controlada
Refletindo insuficiência hepatocelular			
Bilirrubina (mg/mL)	< 2	2-3	> 3
Tempo de protrombina (prolongamento em segundos)	< 3	3-6	> 6
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3-5	< 2,8

Escore mínimo: 5; escore máximo: 15. Classificação – Child A: 5-6; Child B: 7-9; Child C: ≥ 10.

Fonte: Adaptada de: Koffron e Stein, 2008².

O CTP foi utilizado para avaliar o risco de pacientes candidatos à cirurgia de derivação porto-sistêmica¹², mas, posteriormente, mostrou ser uma ferramenta clínica muito boa e prática para a classificação da gravidade dos pacientes com doença hepática crônica. Entretanto, o escore se mostrou inadequado para ordenar os pacientes em lista de espera. As principais críticas foram que o CTP utiliza parâmetros com pouca reprodutibilidade entre os diferentes centros e laboratórios e que tem efeito de “teto”, visto que o escore máximo

de 3 para cada variável não diferencia os pacientes com diferentes graus de gravidade (por exemplo, pacientes com bilirrubina total de 5 mg/dL recebem a mesma pontuação daqueles com bilirrubina total de 20 mg/dL). Ademais, o escore não prediz a mortalidade dos pacientes em lista e emprega dados de avaliação subjetiva, como presença e gravidade de ascite ou encefalopatia hepática¹¹. Portanto, o fator de desempate que determinava o lugar dos pacientes com mesma classificação era o tempo em que estavam em lista. Isso resultou em disparidade no tempo de espera entre os diferentes centros, pois alguns pacientes eram referenciados ao serviço de transplante de forma precoce em alguns centros e os critérios de listagem diferiam entre eles. Além disso, a análise da mortalidade em lista de espera não se correlacionava com o tempo em lista, sugerindo que o tempo de espera em lista não é um parâmetro adequado para ordenar os candidatos na lista de transplante hepático¹¹.

O MELD foi criado com o intuito de avaliar a mortalidade precoce nos pacientes submetidos ao *shunt* transjugular intra-hepático porto-sistêmico (TIPS – *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Esse escore mostrou ser uma ferramenta adequada para avaliar a gravidade da doença hepática crônica e para predizer a mortalidade em curto prazo dos pacientes em lista. Um modelo similar foi desenvolvido para avaliar a população pediátrica, denominado *Pediatric End-stage Liver Disease* (PELD)¹³.

A fórmula do escore MELD é baseada em três valores laboratoriais objetivos e esses devem ser checados em períodos predeterminados, de acordo com a gravidade da doença hepática:

- Creatinina sérica (mg/dL);
- Bilirrubina total (mg/dL);
- Relação normatizada internacional (RNI).

$$\text{MELD Escore} = 10 \{0,957 \text{ Ln(Scr)} + 0,378 \text{ Ln(Tbil)} + 1,12 \text{ Ln(INR)} + 0,643\}$$

Na fórmula MELD, as seguintes regras devem ser observadas:

- O valor mínimo das variáveis deve ser ≥ 1 ;
- O valor máximo aceito para creatinina é de 4 mg/dL;
- O valor máximo para o MELD é de 40 pontos.

Após a implantação do escore MELD nos EUA em 2002, observaram-se a redução no número de pacientes colocados em lista e o aumento no número de procedimentos realizados e, o que é muito importante, sem alteração nas taxas de sobrevida geral após o transplante¹⁴. Entretanto, em algumas condições, como no caso de carcinoma hepatocelular, doença hepática policística, síndrome hepatopulmonar, polineuropatia familiar amiloide, oxalose hereditária ou síndromes com hiperamonemia, a gravidade da doença não é refletida por alterações das provas de função hepática. Nessas condições, os pacientes podem receber pontos extras no MELD. Algumas diretrizes foram desenvolvidas com o intuito de melhorar a habilidade dos diversos comitês de transplante em classificar esses pacientes adequadamente¹⁵.

INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

As manifestações da doença hepática terminal e as indicações para a inclusão do paciente em lista estão diretamente relacionadas com a doença hepática primária (Quadro 25.1).

Quadro 25.1. Principais indicações para o transplante hepático

<p>Doenças hepatocelulares</p> <ul style="list-style-type: none"> – doença hepática viral crônica por vírus B ou C; – doença hepática alcoólica; – cirrose criptogênica; – doença hepática crônica autoimune.
<p>Doença hepática colestática</p> <ul style="list-style-type: none"> – cirrose biliar primária; – colangite esclerosante primária; – cirrose biliar secundária; – síndrome de Alagille; – atresia biliar; – colestase intra-hepática progressiva familiar; – nutrição parenteral crônica; – hepatite de células gigantes.
<p>Falência hepática fulminante (FHF)</p> <ul style="list-style-type: none"> – FHF induzida por vírus (A, B, C, D, E); – FHF induzida por drogas; – hepatite alcoólica aguda; – falência hepática aguda da gravidez.
<p>Doença hepática metabólica</p> <ul style="list-style-type: none"> – doença de Wilson; – hemocromatose; – deficiência de alfa-1-antitripsina; – deficiência no ciclo de ureia; – tirosinemia; – síndrome de Crigler-Najjar tipo II; – doença de Gaucher; – oxalose; – galactosemia; – hipercolesterolemia familiar tipo IIa; – doença de armazenamento de glicogênio; – deficiência de proteína C ou S; – deficiência de antitrombina III; – outras causas menos comuns.
<p>Tumores</p> <ul style="list-style-type: none"> – hepatocarcinoma; – hepatoblastoma.
<p>Doença hepática vascular</p>
<p>Síndrome de Budd-Chiari</p>
<p>Esteatose hepática não alcoólica</p>

Fonte: Adaptado de: Koffron e Stein, 2008²; O'Leary *et al.*, 2008³¹.

Insuficiência hepática aguda

A insuficiência hepática aguda grave (IHAG), também denominada “falência hepática fulminante”, e a variante mais indolente, a falência hepática subfulminante, se caracterizam pelo desenvolvimento de falência hepática manifesta por desequilíbrio ácido-básico, coagulopatia, icterícia e encefalopatia hepática levando ao coma, na ausência de doença hepática prévia.

O’Gradi *et al.*¹⁶, em uma série de 539 pacientes, sugeriram a divisão do termo genérico “IHAG” em hiperaguda, aguda e subaguda, dependendo do intervalo entre a icterícia e a encefalopatia (0 a 7 dias, 8 a 28 dias e 29 dias a 12 semanas, respectivamente). O desenvolvimento de encefalopatia (Tabela 25.2) é mandatório para o diagnóstico de IHAG¹⁷.

Tabela 25.2. Estágios clínicos da encefalopatia

Estágio	Estado mental	Sinais neurológicos
1	Confusão leve, euforia ou depressão; atenção diminuída; lentidão mental; irritabilidade; inversão do padrão de sono	Incoordenação, tremor leve; escrita pobre
2	Sonolência, letargia, déficit na habilidade analítica, alterações de personalidade, comportamento inapropriado, desorientação intermitente	Asterixis; ataxia; disartria
3	Incapaz de realizar atividades mentais; desorientação em tempo e espaço; confusão; amnésia; fala incoerente	Hiper-reflexia; rigidez muscular; fasciculações, sinal de Babinski
4	Coma	Perda do reflexo oculovestibular; perda do estímulo à dor; postura de descerebração

Fonte: Adaptada de: Koffron e Stein, 2008².

Nos EUA, a IHAG representa em torno de 6% dos transplantes hepáticos¹⁸. O transplante hepático deve ser visto como parte integral do plano de tratamento, complementando os protocolos atuais recentes, desenvolvidos para o manejo de pacientes com IHAG e que propiciaram significativos avanços nos resultados, em pacientes transplantados ou não. O edema cerebral é a causa mais comum de morte nos portadores de FHF, aparecendo em 38% a 81% das autópsias¹⁹. Levando-se em conta a falta de fidelidade do exame clínico e, ainda, da tomografia computadorizada, a medida direta da pressão intracraniana é crucial para a identificação de edema cerebral, o qual, na FHF, pode ocorrer na ausência de papiledema e outros sinais clínicos^{20,21}. Os candidatos a transplante hepático devem ser identificados o mais breve possível, para maximizar o tempo disponível em identificar um enxerto adequado. Ademais, é importante a obtenção de dados que permitam estimar se o paciente se beneficiará com o transplante hepático. O prognóstico da IHAG é muito variável e o entendimento das variáveis que o determinam é essencial. Análises de diferentes coortes de pacientes com IHAG apontam que a etiologia (melhor prognóstico naqueles com IHAG por paracetamol ou hepatite A do que com hepatite sem marcadores virais ou doença de Wilson, por exemplo) ou a idade (melhor prognóstico naqueles mais jovens) são variáveis importantes e devem ser consideradas na tomada de decisões¹⁸.

Modelos prognósticos

O critério do *King's College* (Quadro 25.2) foi o primeiro a diferenciar a IHAG causada pelo paracetamol das demais causas. No Reino Unido, os critérios para os casos de IHAG não induzida pelo paracetamol ainda são empregados. No caso de pacientes com IHAG associada ao uso de paracetamol, houve um número de alterações refletindo melhor sobrevida com o tratamento clínico. No modelo original, o poder discriminatório da acidose metabólica com pH arterial $< 7,30$ foi muito alto (mortalidade de 95%), mas atualmente o uso mais liberal de N-acetilcisteína e da reidratação precoce e agressiva reduziu marcadamente a importância da acidose transitória isolada dos outros indicadores prognósticos. Uma metanálise avaliando o critério do *King's College Hospital* apontou especificidade de 82% e sensibilidade de 61%, ao passo que outra metanálise identificou especificidade de 95% e sensibilidade de 58%^{22,23}. É recomendado que pacientes com IHAG, mesmo que não preencham os critérios do *King's College*, ainda devam ser considerados para transplante hepático, pois a recuperação espontânea não está garantida.

O critério de Clichy, desenvolvido na França, usa apenas duas variáveis: encefalopatia hepática + nível de fator V ($< 20\%$ em pacientes < 30 anos ou $< 30\%$ em pacientes ≥ 30 anos).

De acordo com o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) do Ministério da Saúde, permite-se a inclusão, em lista de prioridade máxima, de pacientes com IHAG que preencham qualquer um dos critérios acima especificados²⁴.

A referência precoce a um serviço de transplante hepático é essencial, pois²:

- Dificilmente se pode prever se o paciente se recuperará espontaneamente;
- A deterioração pode ocorrer subitamente, de forma imprevisível;
- A chance de recebimento de um enxerto é maior no referenciamento precoce;
- Uma vez que a herniação do tronco cerebral acontece, o paciente não será mais recuperável.

Quadro 25.2. Critérios para indicação de transplante na insuficiência hepática aguda

Critérios do <i>King's College</i> ⁹
<p>Intoxicação por paracetamol pH $< 7,30$ (após hidratação e independente do grau de encefalopatia) ou RNI $> 6,5$ Creatinina $> 3,4$ mg/dL Encefalopatia graus 3 e 4</p>
<p>Outras etiologias RNI $> 6,5$ independente do nível de encefalopatia ou Três dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade < 10 anos ou > 40 anos; • Etiologia: hepatite não A-E, medicamentos; • Duração da icterícia > 7 dias antes do aparecimento de encefalopatia; • INR $> 3,5$; • Bilirrubina sérica $> 17,5$ mg/dL.

Fonte: Adaptado de: Koffron e Stein, 2008².

Outras opções, como aparelhos de assistência hepática extracorpórea, transplante de hepatócitos e transplante hepático heterotópico auxiliar, ainda se encontram em fase de investigação^{1,2,18}.

Doença hepática crônica

A cirrose representa o estágio final das diversas hepatopatias crônicas com dano colestático ou hepatocelular. Embora a sobrevida dos pacientes com cirrose compensada seja excelente – cerca de 90% em cinco anos –, o desenvolvimento de descompensação da doença com ascite, com sangramento gastrointestinal ou com encefalopatia resulta em taxa de sobrevida em cinco anos de cerca de 20%¹. O escore CTP é uma das ferramentas prognósticas utilizadas para esses pacientes.

A expectativa de sobrevida para pacientes com cirrose compensada com escore CTP de 5-6 pontos (CTP A), sem história de complicações, como sangramento decorrente de hipertensão portal ou peritonite bacteriana espontânea (PBE), é comumente boa, motivo pelo qual, de acordo com normas do SNT, não são aceitos em lista para transplante hepático²⁴. Nos critérios gerais de indicação para listagem, são incluídos:

- Os doentes com escore de CTP B ou C;
- Aqueles com qualquer complicação decorrente de hipertensão portal;
- Aqueles com diagnóstico de CHC (nesses casos, independente do CTP).

Alguns estudos, porém, não mostraram benefício na listagem de pacientes com cirrose alcoólica CTP B comparado com o tratamento-padrão²⁵. Pontuação no MELD acima de 10 pontos também é utilizada em vários centros como critério para indicar a avaliação para o transplante.

O quadro 25.3 mostra indicações clínicas e bioquímicas para o transplante na doença hepática crônica.

Quadro 25.3. Indicações clínicas e bioquímicas de transplante na doença hepática crônica

<p>Doença hepática colestática Bilirrubina > 10 mg/dL Prurido intratável Osteopatia colestática progressiva Colangite bacteriana recorrente</p>
<p>Doença hepática não colestática Albumina sérica < 3 g/dL Tempo de protrombina > 3 segundos acima do controle</p>
<p>Doença colestática e não colestática Encefalopatia recorrente ou grave Ascite refratária PBE Hipertensão portal com sangramento recorrente Fraqueza e fadiga crônica graves Malnutrição progressiva Desenvolvimento de síndrome hepatorenal Carcinoma hepatocelular com diagnóstico precoce</p>

Fonte: Adaptado de: Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. In Maddrey WC, Sorrell MF, Schiff ER (eds). Transplantation of the liver. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, 2001, pp 5-34. (apud).

INDICAÇÕES CONFORME AS ETIOLOGIAS

Infecção pelo vírus da hepatite A (VHA)

A infecção aguda pelo VHA com evolução para falência hepática aguda é uma rara indicação para o transplante hepático em adultos. Os critérios para a realização do transplante são os mesmos citados para a falência hepática aguda⁸.

Infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC)

Existem várias doenças hepáticas que podem recorrer no enxerto, sendo os exemplos mais comuns as infecções pelo VHB e VHC.

Há apenas alguns anos, os resultados do transplante hepático nos pacientes portadores de hepatite B eram precários. Os doentes infectados apresentavam altas taxas de recorrência de infecção do enxerto (de 80% a 100%) e baixas taxas de sobrevida. A infecção pelo VHB era a principal causa de morte após os primeiros 60 dias do transplante, sendo responsável pela perda do enxerto em 41% dos pacientes^{26,27}. No final dos anos 1980, estratégias envolvendo a administração de altas doses de globulina imune da hepatite B (HBIG) e, posteriormente, de análogos de núcleos(t)ídeos reduziram as taxas de recorrência da infecção do enxerto pelo VHB e possibilitaram taxas de sobrevida de, aproximadamente, 85% em cinco anos^{27,28}.

Pacientes com cirrose secundária ao VHB elegíveis para transplante podem ser classificados como de alto ou baixo risco de reinfecção do enxerto. Os pacientes de alto risco são aqueles com níveis altos do DNA do VHB no soro (AgHBe positivos ou AgHBe negativos) ou, ainda, aqueles com resistência aos fármacos antes do transplante²⁹. Os pacientes com baixo risco de infecção do enxerto incluem os transplantados por hepatite fulminante, com coinfeção pelo vírus da hepatite D ou cirróticos AgHBe negativos e com baixos níveis de DNA do VHB no soro³⁰. Dessa forma, há a recomendação de não transplantar pacientes com altos níveis do DNA do VHB antes do transplante. Contudo, não está determinado qual deve ser o ponto de corte separando os pacientes de alto e baixo risco de infecção. Com a disponibilidade de novos medicamentos, estima-se que um nível sérico do DNA do VHB de 100 ou 1.000 UI/mL deva ser considerado apropriado para estratificação de risco.

Portanto, em todos os pacientes com DNA do VHB detectável antes do transplante, deve-se considerar tratamento com antivirais, que deve ser iniciado o mais precocemente possível. O reconhecimento precoce da infecção e seu tratamento podem prevenir a progressão de fibrose hepática e suas complicações, reduzindo a necessidade de transplante⁸. Entretanto, a doença continua a progredir em alguns pacientes e poderá haver o desenvolvimento de CHC mesmo em pacientes que apresentaram melhora clínica. Nesses casos, o objetivo do tratamento é obter a supressão da replicação viral e, nos pacientes que são transplantados, reduzir substancialmente o risco de infecção do enxerto. A diminuição da carga viral previne a recorrência após o transplante³¹.

Os protocolos de prevenção da reinfecção incluem tratamento antiviral pré-transplante e sua continuação depois do transplante, comumente em associação com HBIG por tempo indefinido^{28,31}.

A lamivudina é o fármaco mais estudado, sendo eficaz e bem tolerada por pacientes com doença hepática descompensada e capaz de negatizar o DNA do VHB. Contudo, determina a ocorrência de mutações com razoável frequência, principalmente depois dos primeiros seis meses de tratamento. A mutação viral mais comum ocorre no locus viral YMDD, tornando o vírus resistente à lamivudina. A mutação pode ocorrer em até 30% dos pacientes em um ano após o transplante³². Vários outros antivirais estão sendo avaliados nesse contexto (por exemplo, adefovir, entecavir e tenofovir). O racional da profilaxia com HBIG se baseia na presunção de que o anti-HBs administrado se ligará aos vírions circulantes e os neutralizará, prevenindo, assim, a infecção do enxerto, sendo também capaz de diminuir a secreção de AgHBs. Doses que mantenham título do anti-HBs ≥ 100 UI/mL são consideradas protetoras²⁸. Assim, a administração de HBIG em altas doses e por longos períodos se tornou a profilaxia-padrão da reinfecção do enxerto pelo VHB. A disponibilidade de antivirais eficazes e com efeitos adversos mínimos está mudando o papel do HBIG na profilaxia da infecção do enxerto pelo VHB, que pode ser descontinuada após um ano em pacientes com risco alto de reinfecção, podendo até mesmo ser dispensada naqueles com baixo risco²⁸.

Infecção pelo vírus da hepatite C (VHC)

Em adultos, a cirrose causada pelo VHC constitui a principal indicação para o transplante hepático. Mais de 20% dos pacientes infectados pelo VHC progridem para cirrose após 20 anos da infecção³¹. Entre os pacientes com cirrose, aproximadamente 4% desenvolverão cirrose descompensada e 1%-4% desenvolverão CHC a cada ano³¹. Nos EUA, cerca de 40% dos transplantes hepáticos resultam das complicações pela infecção do VHC. Nas próximas décadas, projeta-se que o número de pacientes com descompensação hepática ou CHC continuará em crescimento³³.

A terapia antiviral para a infecção crônica pela VHC é efetiva em erradicar a infecção em aproximadamente metade dos pacientes tratados. O desaparecimento do vírus nos pacientes com fibrose avançada praticamente elimina o risco subsequente de falência hepática e reduz marcadamente a chance de desenvolvimento de CHC³¹.

Esse evento tem implicações importantes para o paciente, mas é improvável que o tratamento antiviral tenha impacto maior sobre o número geral de pacientes infectados cronicamente pelo VHC e que necessitarão de transplante, visto que apenas um pequeno número é tratado atualmente^{33,34}.

Apesar disso, é importante que se tente o tratamento antes do transplante, pois todos os pacientes com hepatite crônica por VHC com carga viral pré-transplante detectável serão universalmente reinfetados após o transplante. O tempo ótimo para início do tratamento é antes do desenvolvimento de fibrose avançada ou falência hepática. Pacientes não cirróticos têm chance de 40%-80% de apresentar resposta viral sustentada (RVS) ao interferon pegui-

lado e à ribavarina, dependendo do seu genótipo³¹. Pacientes com cirrose descompensada podem ser tratados, ainda, com doses escalonadas e com monitoramento cuidadoso para uma dose limitada à citopenia causada pelo medicamento. Nesse cenário, a RVS ocorre somente em 13% dos pacientes infectados pelo genótipo 1 e em 50% dos pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3³⁵.

Apesar de esses pacientes ainda necessitarem de transplante, a erradicação do vírus elimina a possibilidade de recorrência após o transplante e melhora o desfecho em longo prazo após o transplante. Acredita-se que os recentes avanços na terapia da infecção pelo VHC, com o advento dos inibidores da protease e da polimerase, permitirão o alcance de maiores taxas de RVS e o declínio da necessidade de transplante hepático para esses pacientes.

É de extrema importância que os pacientes com hepatite crônica pelo VHC e os familiares entendam o risco de recorrência da doença após o transplante. O curso clínico após o transplante é variável entre os vários pacientes, mas a progressão para cirrose é mais rápida. Em torno de 1% a 10% dos pacientes desenvolverão rápida recorrência e perda do enxerto devida à hepatite colestática fibrosante; na sua maioria, morrerão em um ano³¹. Aqueles sem o achado de hepatite colestática fibrosante desenvolverão cirrose em cinco anos em 20%-40% dos casos. A descompensação ocorre em 40% dos pacientes com cirrose e a metade deles morrerá em um ano³¹. Em razão disso, a sobrevida em longo prazo dos pacientes transplantados e infectados pelo VHC é menor do que a daqueles que vão a transplantes por outras etiologias³⁶. Terapia antiviral após o transplante pode ser realizada, mas as taxas de RVS são baixas (10%-30%), visto que a maioria desses pacientes foi previamente tratada sem sucesso e a citopenia causada pela terapia impossibilita o uso de doses eficazes³⁷.

Hepatite autoimune

A hepatite autoimune (HA) é uma doença de etiologia desconhecida que resulta em progressiva destruição do parênquima hepático. A prevalência da doença é maior em mulheres jovens e a doença é geralmente responsiva à terapia imunossupressora. Eventualmente, pode progredir para cirrose e falência hepática. A HA representa 5% dos transplantes realizados anualmente nos EUA³⁸. Muitos relatos apontam recidiva em até 25% dos casos³⁹. Após o transplante, o diagnóstico de hepatite autoimune recorrente pode ser reconhecido mediante a identificação de elevados níveis de IgG e autoanticorpos. Em estudo retrospectivo realizado por Ratziu *et al.*⁴⁰, 25 pacientes transplantados por hepatite autoimune foram seguidos por uma média de 5,3 anos. A sobrevida de pacientes e enxertos foi de 91% e 83%, respectivamente, com índice de rejeição aguda de 50%. A recorrência após o transplante ocorre em, pelo menos, 17% dos pacientes^{39,41-43}. O HLA-DR3 está presente em mais de 70% dos pacientes com recidiva da doença após o transplante hepático⁴⁴. A recidiva raramente compromete os índices de sobrevida e pode ser controlada, na grande maioria dos casos, com aumento na dose de corticosteroides. A hepatite autoimune pode ocorrer em pacientes transplantados por outras etiologias no período pós-transplante e o diagnóstico pode ser confundido com rejeição crônica.

Cirrose alcoólica

A doença hepática alcoólica é responsável por cerca de 12% dos transplantes realizados nos EUA, sendo a segunda causa mais frequente de indicação de transplante hepático; o alcoolismo contribui para progressão mais rápida para cirrose de outras causas como a infecção pelo VHC. Aproximadamente 20% dos pacientes candidatos a transplante hepático têm história de abuso de álcool. O paciente alcoólatra deve estar abstêmio por, no mínimo, seis meses para ser candidato, e é preferível que frequente programas de auxílio (tipo Alcoólatras Anônimos)²⁴. O risco desses pacientes voltarem a usar bebidas alcoólicas de forma abusiva depois do transplante hepático é uma variável que deve ser considerada na avaliação pré-transplante. As justificativas para abstenção prolongada são baseadas em estudos que demonstraram que um período fixo de abstinência pré-transplante diminui a taxa de pacientes que retornam a beber e, também, na observação de que pacientes que param de beber tendem a recuperar a função hepática a um ponto em que o transplante não seja mais preciso¹². A taxa de pacientes com cirrose induzida por álcool que retornam a beber após o transplante é de aproximadamente 19%-33%³¹. Os pacientes que entendem o papel do álcool na gênese de sua doença e com um período longo de abstinência são menos propensos à recidiva no período pós-transplante. Fatores preditivos de recidiva incluem: desemprego, pouco suporte social e falta de aceitação do alcoolismo como problema⁴⁵.

Atualmente, a tendência é a de aceitar pacientes alcoolistas em lista de espera para transplante hepático, desde que apresentem condições psicossociais adequadas como suporte familiar, consciência da dependência do álcool e de sua toxicidade e determinado período de abstinência antes da inclusão em lista. A sobrevida após o transplante é excelente, a menos que o paciente volte ao uso abusivo do álcool, o que pode resultar em perda do enxerto e acarretar menor sobrevida⁴⁶.

Tumores hepáticos primários

O transplante é uma das alternativas terapêuticas para o tratamento curativo de CHC. Aproximadamente, 80% dos pacientes com CHC têm cirrose. Infecção pelo VHB ou VHC aumenta a chance de desenvolvimento de CHC, com incidência anual de 3%-9%². A maioria dos casos de CHC tem seu diagnóstico por ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada. A alfafetoproteína sérica (AFP) é um marcador diagnóstico útil, porém pouco específico. Os pacientes com cirrose devem submeter-se a triagem para CHC – ecografia abdominal ou tomografia computadorizada de abdome e dosagem de AFP a cada seis meses – para o diagnóstico precoce de lesões pequenas e curáveis por meio do tratamento cirúrgico ou do transplante. O aumento da concentração sérica de AFP em pacientes com doença hepática crônica sugere o desenvolvimento de CHC¹.

O CHC é cirurgicamente curável na medida em que a ressecção é possível: um tumor pequeno e uma reserva hepática suficiente. Nos pacientes com insuficiência hepática, tumores maiores ou múltiplos ou hipertensão portal grave, nos quais a ressecção

tumoral é inviável, o transplante hepático se torna o tratamento de escolha. Na presença de metástases, o paciente é encaminhado à alcoolização ou quimioembolização de forma paliativa.

De acordo com as normas brasileiras, somente são aceitos em lista para transplante pacientes que preencham os critérios de Milão (presença de um único nódulo ≥ 5 cm ou de até três nódulos, cada um ≥ 3 cm)²⁴. Considerando que comumente os pacientes com CHC têm a função hepática preservada e poderiam ser prejudicados com o emprego do escore MELD na alocação de enxertos de doadores falecidos, os pacientes em lista recebem uma adição na pontuação do MELD. O transplante hepático para pacientes dentro dos critérios de Milão resulta em pequena taxa de recorrência e em sobrevida de 75% em quatro anos, similares às de pacientes transplantados por outras enfermidades⁴⁷.

Doenças colestáticas

Cirrose biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP) e cirrose biliar secundária são as causas mais comuns de doença hepática colestática em adultos. Essas doenças se caracterizam pela destruição dos ductos biliares, levando à colestase, à inflamação e, finalmente, à cirrose. Diferenciam-se das doenças cujos alvos são os hepatócitos, por progredirem mais lentamente e de forma mais consistente. O tempo do diagnóstico até a falência hepática pode chegar a 20 anos^{48,49}. O curso da doença pode ser racionalmente predito por modelos matemáticos, o que auxilia na decisão do encaminhamento do paciente para avaliação pré-transplante. Os modelos desenvolvidos na Clínica Mayo são os mais conhecidos.

Aproximadamente, 5% dos transplantes são devidos à CBP, mas esse número está em declínio. O nível sérico de bilirrubina é o melhor guia para indicar o prognóstico desses pacientes. O transplante hepático deve ser considerado quando a sobrevida for inferior a dois anos, o que coincide com o aparecimento de hiperbilirrubinemia ou outras manifestações da descompensação hepática. Quando o nível sérico alcançar 7 mg/dL, sabe-se que o paciente tem aproximadamente 18 meses de sobrevida na ausência de transplante⁸. Os modelos matemáticos para CBP são demonstrados no quadro 25.4. Níveis acima de 6 mg/dL ou, em alguns centros acima, de 10 mg/dL indicam a listagem para transplante. Se o diagnóstico for precoce, o uso de ácido ursodeoxicólico pode prevenir a progressão da doença. Porém, o ácido ursodeoxicólico parece não ajudar após a instalação de fibrose hepática⁸. Apesar de o tratamento clínico baseado no uso de ácido ursodeoxicólico conseguir estender a progressão da doença, um número significativo de pacientes progride para a falência hepática, necessitando de transplante. O transplante hepático em pacientes portadores de CBP possui índices elevados de sobrevida, excedendo 90% em um ano⁵⁰.

Na cirrose biliar primária, o transplante também pode ser indicado em casos de prurido intratável (as terapias para o tratamento de prurido devem ser consideradas antes de indicar o transplante).

Quadro 25.4. Modelos prognósticos para estimar a sobrevida em pacientes com cirrose biliar primária⁸

Modelo europeu
2,52 x log bilirrubina sérica (micromol/L)
+ 0,069 x [idade (anos)-20]/10
+ 0,05 x albumina sérica (g/L)
+ 0,88 (se cirrose presente)
+ 0,68 (se colestase central presente)
+ 0,52 (se não tratado com azatioprina)
Modelo Mayo
0,87 x log bilirrubina sérica (mg/dL)
- 2,53 x log albumina sérica (g/dL)
+ 0,039 x idade (anos)
+ 2,38 x log tempo de protrombina (seg)
+ 0,859 x escore de edema*

* Escore de edema: 0 = sem edema; 0,5 = edema controlado com diuréticos; 1 = edema resistente a diuréticos.

Fonte: Adaptado de: Neuberger, 2003⁸.

Aproximadamente, 5% dos transplantes são devidos à CEP³¹. Embora alguns pacientes evoluam até a descompensação hepática, é muito mais comum que eles desenvolvam estenoses da via biliar com hiperbilirrubinemia e sepse biliar. Muitos pacientes se tornam dependentes de procedimentos endoscópicos ou drenagem percutânea de vias biliares. A terapia clínica atual tem pouca influência na progressão da doença e a incapacidade do fígado em excretar bile leva à cirrose e à colangite crônica. Resultados do transplante hepático para os pacientes portadores de CEP melhoraram muito graças à adequação do momento da indicação do procedimento e à evolução do manejo clínico⁵¹. Já que esses pacientes não acumulam pontos no MELD, muitos centros garantem pontos extras para pacientes com sepse biliar ou dependentes de drenos². Os mesmos valores de bilirrubina indicam a listagem para transplante. Um estudo comparou a estimativa de vida fornecida pelo escore de CTP com o modelo da Clínica Mayo. O escore de CTP mostrou ser adequado para prever a sobrevida, não havendo vantagem em utilizar o modelo da Clínica Mayo, por ser mais complexo e requerer a realização de biópsia hepática. Contudo, os pesquisadores da Clínica Mayo acreditam que o escore de CTP teria utilidade apenas para prever mortalidade em enfermos com doença mais avançada. O modelo matemático da Clínica Mayo está descrito no quadro 25.5. A hepaticojejunostomia em Y de Roux faz parte da técnica cirúrgica do transplante, pois a recorrência de CEP após o transplante é de 15%-20%³¹. Em razão da grande associação entre CEP e doença inflamatória intestinal (DII), todos os pacientes devem ser submetidos à colonoscopia com biópsia, independente da idade ou dos sintomas, para determinação de DII. Os pacientes com diagnóstico de DII possuem risco elevado para neoplasia do cólon, comparados àqueles com diagnóstico de DII somente⁸. Além disso, o colangiocarcinoma pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes durante o decorrer da doença. Em virtude da

alta incidência de malignidade, a CEP poderia ser considerada uma lesão pré-maligna para a árvore biliar, assim como a retocolite ulcerativa crônica é considerada em relação ao carcinoma de cólon.

Quadro 25.5. Modelo prognóstico da Clínica Mayo para estimar a sobrevida de pacientes com colangite esclerosante primária

0,535 x log bilirrubina sérica (mg/dL)
+ 0,468 x estágio histológico*
+ 0,041 x idade (anos)
+ 0,705 x esplenomegalia [≠]

* Escore histológico: 1 para estágios 1 e 2; 2 para estágios 3 e 4.

[≠] 0 para ausente; 1 para presente.

Fonte: Adaptado de: Neuberger, 2003⁸.

Cirrose biliar secundária é a mais frequentemente causada por complicações cirúrgicas das vias biliares. Entretanto, obstruções patológicas por cálculos, neoplasia, cistos ou parasitas devem ser consideradas. Infelizmente, a descompressão da via biliar geralmente falha em prevenir a progressão do dano hepático e os pacientes acabam por necessitar de transplante hepático³¹.

Outras neoplasias

Entre outras neoplasias hepáticas secundárias, possivelmente tratáveis por transplante hepático, encontram-se os tumores neuroendócrinos e das glândulas salivares. Essas lesões precisam ser histologicamente classificadas como de baixo grau, e é necessária a ausência de doença extra-hepática para a diminuição do risco de recorrência após o transplante².

INDICAÇÕES RELACIONADAS À QUALIDADE DE VIDA

Entre as situações que comumente causam má qualidade de vida e indicativas de transplante hepático, podem-se citar: ascite intratável, encefalopatia, prurido intratável, malnutrição progressiva e fadiga crônica. Para várias dessas complicações, existem medidas terapêuticas que deverão ser adotadas antes da indicação do transplante⁸.

CONTRAINDICAÇÕES

As principais contraindicações para o transplante hepático incluem as seguintes: (1) o paciente não está bem o suficiente para suportar a cirurgia (por exemplo, tem doença cardiopulmonar avançada); (2) o paciente muito provavelmente não sobreviverá ao transplante (por exemplo, apresenta sepse ativa); (3) os riscos do procedimento não se justificarão tendo em vista a curta sobrevida esperada após o transplante (por exemplo, no caso de neoplasia maligna metastática); (4) a qualidade de vida no pós-operatório

poderá ser inaceitável para o paciente (por exemplo, se houver depressão grave intratável); (5) procedimento cirúrgico tecnicamente impossível (por exemplo, no caso de trombozes venosas extensas); (6) o paciente não deseja se submeter à cirurgia⁸. O quadro 25.6 lista as contraindicações relativas e absolutas para o transplante hepático encontradas na literatura.

Quadro 25.6. Contraindicações para o transplante hepático

Absolutas

Neoplasia maligna extra-hepática ativa.
Neoplasia hepática com invasão macrovascular ou difusa.
Infecção ativa, não controlada, fora do sistema hepatobiliar.
Abuso ativo de drogas ou álcool.
Comorbidades cardiovasculares graves ou outras comorbidades graves.
Fatores psicossociais que venham a limitar a recuperação após o transplante.
Barreiras anatômicas ou técnicas.
Morte cerebral.

Relativas

Idade.
Colangiocarcinoma.
Trombose de veia porta.
Infecções crônicas ou refratárias.
Infecção pelo HIV.
Neoplasia maligna prévia.
Doença psiquiátrica ativa.
Suporte social deficiente.

Fonte: Adaptado de: O'Leary *et al.*, 2008³¹.

No Brasil, a Portaria nº 541/GM, publicada em 14 de março de 2002, apresenta as seguintes considerações, válidas como lei nacional referente às contraindicações para o transplante hepático adulto²⁴:

- I – Colangiocarcinoma de grandes dutos.
- II – Doença alcoólica com menos de 6 (seis) meses de abstinência.
- III – Tumores metastáticos de qualquer origem, exceto os neuroendócrinos.
- IV – Infecção extra-hepática não controlada.
- V – Polineuropatia amiloidótica familiar avançada grau IV.
- VI – Doença cardíaca ou pulmonar ou neurológica avançada não relacionada à hepatopatia.

As contraindicações para o transplante hepático pediátrico são as seguintes²⁴:

- I – Tumores metastáticos de qualquer origem, exceto os neuroendócrinos;
- II – Infecção extra-hepática não controlada;
- III – Doença cardíaca, pulmonar ou neurológica avançada não relacionada à hepatopatia.

SELEÇÃO DO DOADOR

Doadores adequados devem preencher todos os critérios de morte cerebral, demonstrar evidência bioquímica de função hepática preservada e se apresentar livres de doença maligna, sepsis ou doença transmissível que ponha em risco a sobrevivência do receptor (por exemplo: HIV positivo, AgHbs positivo). Outros fatores importantes utilizados para a avaliação do doador são: idade, estabilidade hemodinâmica, mecanismo de morte e extensão de trauma intra-abdominal ou hepático.

Com exceção do grupo sanguíneo, critérios imunológicos não são aplicados para o transplante hepático. Transplantes com doador de grupo sanguíneo divergente daquele do receptor devem apenas ser utilizados em casos de emergência. Apesar de o transplante hepático apresentar resistência maior à ocorrência de rejeição humoral, esta pode ocorrer de forma severa em transplantes realizados em pacientes pertencentes a grupos sanguíneos diferentes^{77,78}. O tradicional exame de *cross-matching*, utilizado para os transplantes renais, não é praticado na seleção de doadores para o transplante hepático. O *matching* HLA apresenta pouca importância na sobrevivência dos pacientes e, de fato, alguns estudos demonstram discreto aumento de sobrevivência nos receptores de enxertos com HLA diferente^{78,79}.

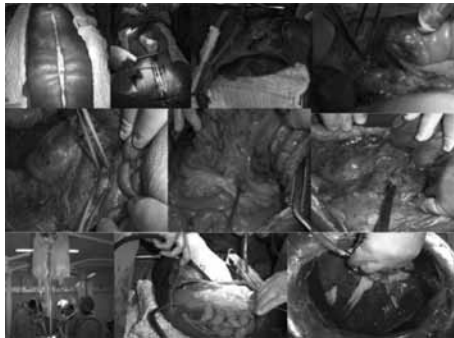
Se possível, nos procedimentos eletivos, o tamanho do fígado do doador deve ser compatível com o do receptor, ou ligeiramente menor. O fígado doado cresce aproximadamente 70 mL por dia até alcançar o volume adequado ao tamanho, idade e sexo do receptor. A presença de esteatose e o período de isquemia fria acima de 12 horas têm sido correlacionados à diminuição da função do enxerto⁸⁰. Entre esses, a infiltração gordurosa do fígado tem sido o fator mais consistente de função prejudicada do enxerto após o transplante^{81,82}. Por fim, enxertos de pacientes com anticorpos positivos para hepatite C podem transmitir a doença para cerca de 50% dos receptores em um a quatro anos. Dessa maneira, esse tipo de enxerto deve ser apenas utilizado em pacientes VHC-positivos ou criticamente doentes.

CIRURGIA NO DOADOR

Procedimento clássico

O procedimento é iniciado mediante incisão extensa desde a incisura jugular até a sínfise púbica, incluindo abertura completa do esterno, a qual proporciona exposição adequada a todas as equipes. Após avaliação cuidadosa quanto à presença de malignidade intra-abdominal, o procedimento de dissecação é iniciado. Nesse processo, especial atenção deve ser dada à dissecação arterial do fígado, pela presença comum de variações anatômicas. Sequencialmente, ducto biliar e veia porta são dissecados. Após a finalização da dissecação do hilo hepático, a canulação é realizada através da veia porta, mesentérica inferior ou esplênica. Após administração de heparina, a canulação da artéria aorta através da artéria íliaca direita é realizada. Procede-se, então, ao clampeamento ou ligadura da aorta proximal. O fígado é perfundido com solução através das cânulas portal e aórtica. Nesse momento, incisão da veia cava supra-hepática ou infrarrenal é realizada, dando vazão ao sangue contido no órgão.

Após a infusão da solução de preservação, o fígado é completamente liberado e removido (Figura 25.1).



Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Thiago Beduschi.

Figura 25.1. Procedimento clássico de retirada do fígado. Captação: 1. Incisão xifopúbica; 2. Esternotomia; 3. Exposição do fígado; 4. Exposição do retroperitônio com dissecação da veia cava e da veia renal esquerda; 5. Dissecação da aorta abdominal; 6. Dissecação da veia mesentérica superior (não é obrigatória); 7. Canulação da aorta; 8. Perfusão dos órgãos; 9. Gelo na cavidade; fígado retirado.

Back table (*mesa auxiliar*)

Já na sala da cirurgia do receptor, o cirurgião remove a porção do diafragma e tecido conectivo que possam estar ligados ao fígado, verificando a integridade das estruturas vasculares. Nos casos de anomalias anatômicas, estas devem ser corrigidas de maneira adequada, com intuito de deixar apenas uma anastomose arterial para a cirurgia de implante no receptor. Em situações de instabilidade do doador, um procedimento mais rápido de retirada pode ser realizado, no qual o fígado é retirado em bloco, sem dissecação completa de suas estruturas.

Nessa situação, a finalização da dissecação é realizada durante o *back table* (Figura 25.2).



Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Thiago Beduschi.

Figura 25.2. Dissecção do excesso de tecido e dos vasos no *back table* pré-implante.

CIRURGIA NO RECEPTOR

A cirurgia do receptor é um procedimento complexo que exige perfeito controle das alterações metabólicas e hemodinâmicas do paciente. Monitoramento invasivo completo é necessário, com constantes avaliações de pressão arterial, pulmonar e venosa central. É mandatório o acesso venoso adequado, capaz de permitir infusões maciças. Sistemas de aquecimento de fluidos e máquinas de infusão de grandes volumes devem fazer parte do procedimento, facilitando a infusão de grandes volumes de sangue e fluidos aquecidos em espaço reduzido de tempo. Apesar de diversas mudanças e aperfeiçoamentos sofridos pelo procedimento original criado por Thomas E. Starzl, a técnica permaneceu essencialmente a mesma. A cirurgia do receptor pode ser dividida em três fases:

- 1) Hepatectomia do fígado nativo.
- 2) Fase anepática e de revascularização do enxerto.
- 3) Hemostasia e reconstrução.

1) Hepatectomia do fígado nativo

Habitualmente, realiza-se uma incisão subcostal bilateral com prolongamento mediano superior, a qual possibilita exposição excelente do fígado e de estruturas vizinhas. Nessa fase, a liberação de aderências, quase sempre presente nos pacientes cirróticos com ligadura do ligamento falciforme, ligamentos coronarianos direito e esquerdo e ligamento gastro-hepático é feita seguida de dissecação da artéria hepática, ducto biliar e veia porta. O *bypass* venovenoso ainda é utilizado em alguns centros nessa fase. Nesse procedimento, a veia axilar esquerda, a veia safena direita ou esquerda e a veia porta são canuladas, mantendo fluxo sanguíneo cerebral adequado, além de proporcionar menor índice de complicações renais e cardiopulmonares. A decisão de usar o *bypass* venovenoso deve ser baseada nos efeitos hemodinâmicos causados pelo clampeamento da veia cava supra-hepática. Se ele produzir hipotensão não responsiva a volume e vasopressores, o paciente deve ser colocado em *bypass*.

2) Fase anepática e de revascularização do enxerto

Uma vez terminada a fase de ressecção do fígado nativo, um período de redução dos fatores de coagulação e aumento de proteínas fibrinolíticas aparece, persistindo por minutos após a reperfusão do fígado. Nesse período, a necessidade de plasma fresco, crioprecipitados e plaquetas deve ser estabelecida. O implante do fígado é iniciado por meio de anastomose da veia cava. Logo após a reconstrução da veia porta, o fígado é perfundido, iniciando-se, então, a reconstrução arterial. Nos casos de trombose da veia porta, trombectomia pode ser realizada quando a estrutura do vaso estiver preservada. Na impossibilidade de remoção do trombo, anastomose distal com a junção esplenorrenal ou por meio de enxerto venoso com a veia mesentérica superior pode ser realizada.

3) Hemostasia e reconstrução

Após a realização das anastomoses e perfusão do fígado, deve ser realizada hemostasia cuidadosa. Nos pacientes com hipertensão portal ou coagulopatia, a hemostasia pode ser um processo extenso e exaustivo para o cirurgião. Após concluída a hemostasia, a reconstrução biliar é iniciada. A reconstrução ducto-ducto é mais comumente utilizada, podendo ser realizada com a utilização de dreno em T, *stent* ou mesmo sem a utilização de drenagem (Figura 25.3).

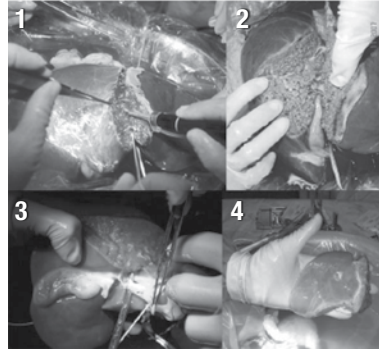


Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Thiago Beduschi.

Figura 25.3. Transplante hepático: 1. Incisão; 2. Dissecção dos ligamentos; 3. Dissecção do hilo hepático; 4. *Piggyback*; 5. Clampeamento das veias hepáticas; 6. Anastomose da cava superior do doador com as veias hepáticas do receptor; 7. Anastomose da veia porta; 8. Anastomose da artéria hepática; 9. Anastomose do ducto biliar.

TRANSPLANTE HEPÁTICO COM REDUÇÃO DO ENXERTO E BIPARTIÇÃO HEPÁTICA

A escassez de doadores e a dificuldade em encontrar doadores para crianças com falência hepática terminal induziram o aparecimento de técnicas que utilizam segmentos do fígado adulto. A técnica de *split* ou bipartição hepática nasceu com o conceito de que fígados reduzidos podiam ser utilizados em dois receptores diferentes. Introduzida primariamente por Pichmayr em 1988, a técnica foi subsequentemente aplicada em diversos centros de transplante, com resultados satisfatórios⁵²⁻⁵⁴. Pacientes transplantados com fígados reduzidos ou divididos apresentam complicações específicas para essas técnicas, entre elas: maior tempo de isquemia fria, rotação do segmento com trombose dos vasos, complicações biliares de origem técnica ou devidas à dissecção excessiva da artéria hepática (Figura 25.4).



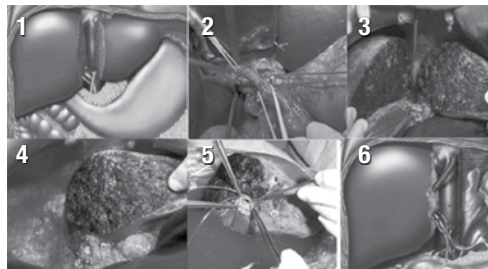
Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Thiago Beduschi.

Figura 25.4. *Split*/fígado reduzido. 1 e 2: Técnica de bipartição ou *split*, segmento lateral esquerdo para uma criança e lobo direito para um adulto; 3. Fígado reduzido; 4. Enxerto para um receptor pediátrico.

TRANSPLANTE EM DOADORES VIVOS

O transplante hepático de doadores vivos representa uma das inovações cirúrgicas mais importantes da época atual e vem sendo realizado por número cada vez maior de centros de transplante^{55,56}. Realizada pela primeira vez no Brasil, a técnica foi inicialmente desenvolvida para transplantes pediátricos, nos quais o lobo esquerdo ou segmentos laterais eram utilizados como enxerto. Atualmente, é praticada não apenas em pacientes pediátricos, mas também em pacientes adultos, nos quais o lobo direito do doador tem sido implantado. Com complicações técnicas aceitáveis, a incompatibilidade ABO ainda continua reduzindo, em torno de 20%, a sobrevida em cinco anos dos pacientes.

Além do sistema ABO, os enxertos devem ter tamanho suficiente para preencher as necessidades metabólicas do doador. Enxertos pequenos para o tamanho do doador (< 1% do peso do doador) resultam em menor sobrevida do implante (Figura 25.5).



Fonte: Arquivo pessoal do Dr. Thiago Beduschi.

Figura 25.5. Transplante intervivos. 1. Representação do local do corte; 2. Dissecção do hilo; 3. Parênquima seccionado; 4. Lobo esquerdo remanescente no doador; 5. Lobo direito após hepatectomia; 6. Representação do implante do lobo direito.

IMUNOSSUPRESSÃO

O objetivo da imunossupressão nos transplantes é de induzir tolerância ao enxerto, mantendo a capacidade do sistema imune de neutralizar micro-organismos patogênicos. Na maioria dos centros, a imunossupressão é realizada com terapia dupla (prednisona + ciclosporina ou tacrolimo) ou tripla (prednisona + ciclosporina ou tacrolimo + azatioprina ou micofenolato).

O grande avanço da terapia imunossupressora ocorreu no início da década de 1980, quando a ciclosporina foi incorporada aos regimes de imunossupressão já existentes, os quais eram baseados principalmente no uso da prednisona e da azatioprina. No início dos anos 1990, a incorporação do tacrolimo impulsionou ainda mais o arsenal terapêutico utilizado para o controle da rejeição pós-transplante.

Atualmente, o uso de agentes antilinfocitários na indução e de monoterapia com baixas doses de tacrolimo e a ausência de corticoides estão se tornando o esquema de escolha em grandes centros norte-americanos. Excelentes resultados com mínimas taxas de rejeição (< 5 %) e similares taxas de infecção e recidiva do vírus C foram reportados pela Universidade de Indiana em mais de 1.000 pacientes⁵⁷.

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Apesar dos inúmeros avanços técnicos e médicos, o transplante hepático ainda permanece como procedimento de alta complexidade e com significativa morbidade e mortalidade. O estado pré-operatório do receptor, a qualidade do fígado utilizado e os aspectos técnicos da cirurgia são os principais indicadores do prognóstico.

As complicações pós-operatórias podem alterar significativamente o custo e a mortalidade do procedimento^{41,73}.

A) Hemorragia intra-abdominal

A hemorragia é a principal etiologia de hipotensão no pós-operatório imediato. A laparotomia exploradora para o controle do sangramento é necessária em 10% a 15% dos casos⁶⁰. Uma queda persistente na pressão arterial, associada à taquicardia e ao aumento do hematócrito, aumenta a suspeita de sangramento. Causas clínicas como coagulopatia, trombocitopenia e fibrinólise primária devem ser excluídas.

B) Trombose da artéria hepática (TAH)

A TAH é uma complicação precoce, ocorrendo na maioria dos casos nos primeiros 30 dias de pós-operatório, e está presente em 1% a 5% dos transplantes hepáticos realizados em adultos, podendo chegar a 10% a 15% nos pacientes pediátricos⁶¹⁻⁶³.

Na grande maioria dos casos, é causada por problemas técnicos ou mecânicos. A artéria hepática é responsável pelo suprimento sanguíneo da árvore biliar intra-hepática e, por

esse motivo, a ocorrência de trombose está comumente associada a complicações biliares. A TAH possui apresentação variada de acordo com a presença ou não de circulação colateral. O paciente pode se apresentar assintomático ou com bacteremias recorrentes, abscessos hepáticos ou necrose hepática fulminante^{64,65}. Alguns pacientes com trombose precoce da artéria podem apresentar fístula da anastomose biliar. O diagnóstico pode ser feito utilizando ultrassonografia com Doppler, a qual deve ser realizada rotineiramente nas primeiras semanas de pós-operatório ou na presença de deterioração da função do enxerto. A arteriografia permanece como padrão-ouro para o diagnóstico.

C) Trombose da veia porta (TVP)

A TVP é menos comum do que a trombose da artéria hepática e ocorre em 1,8% a 3% dos pacientes^{66,67}. No adulto, ascite maciça, disfunção do enxerto e hemorragia digestiva podem ser indícios de trombose da veia porta. A ultrassonografia é o exame mais utilizado para o diagnóstico. O tratamento consiste em reexploração cirúrgica imediata e revascularização. A manutenção do fluxo pode ser obtida por meio de ligadura de colaterais ou interposição de enxerto venoso com a veia mesentérica superior. Angioplastia trans-hepática percutânea com colocação de *stent* intravenoso tem sido empregada nos casos de estenose da veia porta⁶⁸.

D) Complicações biliares

A patogênese das complicações biliares é multifatorial, normalmente associada a lesão vascular e problemas técnicos ou imunológicos. As três complicações biliares precoces mais frequentes são: fístulas biliares, colangites e biliomas resultantes de trombose da artéria hepática⁶⁹. A mortalidade continua a ser um problema importante nos pacientes com complicações biliares, podendo chegar a 10%¹⁸. A apresentação é geralmente feita por meio de exames de função hepática alterados e a demora no diagnóstico é comum. A maioria dos casos ocorre nos primeiros três meses, com as fístulas ocorrendo normalmente na primeira semana e as estenoses, mais tardiamente.

E) Complicações do enxerto

A falência primária pode ser definida como falência do enxerto, que ocorre nos primeiros 90 dias após o transplante e que não pode ser claramente associada a fatores técnicos ou a evidência histológica de rejeição. A falência primária é uma complicação devastadora que ocorre em menos de 5% dos pacientes transplantados. Caracteriza-se por encefalopatia hepática, produção mínima de bile, coagulopatia com falência renal e de múltiplos órgãos⁷¹. Vários fatores podem ser implicados na origem da falência primária: esteatose do órgão, idade avançada do doador, isquemia fria por mais de 18 horas. Diferenciação entre falência primária e enxertos com disfunção inicial, a qual pode ocorrer em 20% dos casos, é, muitas vezes, de difícil diagnóstico⁷². A infiltração gordurosa severa do órgão tem sido implicada na origem

da falência primária do enxerto e a maioria dos centros de transplante não utiliza esse tipo de órgão⁷³. A introdução da solução de Wisconsin tem demonstrado diminuição na incidência da falência primária e permitido aumento do tempo de isquemia fria. Entretanto, extensão desnecessária do tempo de preservação é perigosa e pode levar à disfunção primária.

O retransplante é a única terapia efetiva⁷¹.

F) Rejeição do enxerto

A rejeição do enxerto após o transplante hepático é uma reação comum do organismo e continua sendo a maior causa de morbidade e perda do enxerto nos pacientes transplantados^{74,75}. A rejeição é genericamente definida como a resposta imune do receptor ao aloenxerto, a qual leva à lesão dele. Os alvos mais comuns da resposta imunológica são as células epiteliais dos ductos biliares, o endotélio das artérias e as veias hepáticas⁷⁶. Os hepatócitos parecem ser mais resistentes às lesões imunes. Podem-se dividir as rejeições em três grandes grupos:

- Rejeição humoral (hiperaguda ou aguda);
- Rejeição aguda (celular);
- Rejeição crônica (ductopênica).

Em pacientes que recebem indução com agentes antilinfocitários, como timoglobulina, a rejeição é rara e deve ser considerada como diagnóstico de exclusão⁵⁷.

Outras complicações são ainda encontradas após o transplante hepático, entre elas, as infecciosas. Entretanto, a abordagem de todas vai além do escopo deste capítulo.

CONCLUSÕES

A sobrevida após o transplante hepático por doenças hepáticas agudas ou crônicas vem melhorando de forma sistemática nos últimos anos. Uma série de fatores contribuiu para esses resultados: encaminhamento mais precoce para os centros transplantadores, melhor avaliação pré-transplante, critérios mais adequados na seleção de pacientes, melhora das técnicas operatórias, novos fármacos imunossupressores e prevenção e tratamentos de infecções oportunistas. As indicações e contraindicações para o transplante hepático estão em constante mudança, sempre com o objetivo de atender a uma maior parcela de pacientes e possibilitar bons resultados depois do procedimento. Atualmente no Brasil, o escore MELD, empregado na alocação de enxertos, tem se mostrado uma ferramenta adequada como critério de classificação de gravidade dos pacientes em lista, mas há várias situações que não são contempladas adequadamente pelo escore MELD e que merecem análise e cuidados pelas câmaras técnicas.

REFERÊNCIAS

1. Keeffe EB. Hepatic failure and liver transplantation. In Goldman L, Schafer AI. 24th ed. Goldman's Cecil medicine. Elsevier Saunders: Philadelphia, Pa, 2012, pp 1007-1011.

2. Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications. *Med Clin North Am* 2008; **92** (4): 861-888.
3. Brandão A, Fuchs S, Gleisner A *et al.* MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clin Transplant* 2009; **23** (2): 220-227.
4. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)* 2012; **10** (3): 278-285.
5. Batista TP, Sabat BD, Melo PS *et al.* Employment of MELD score for the prediction of survival after liver transplantation. *Rev Col Bras Cir* 2012; **39** (2): 105-111.
6. Registro Brasileiro de Transplantes, 2012, ano XVIII, n. 4.
7. Adam R, Karam V, Delvart V *et al.*; All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; **57** (3): 675-688.
8. Neuberger J. Liver transplantation: indications. In Blumgart LH, Fong Y (eds). *Surgery of the liver and biliary tract*. 3rd ed. WB Saunders: New York, 2003, pp 1717-1728.
9. da Silva Machado AG, de Medeiros FA Jr, Marroni C *et al.* Impact of MELD score implementation on liver allocation: experience at a Brazilian center. *Ann Hepatol* 2013; **12** (3): 440-447.
10. Salvalaggio PR, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. Testing liver allocation in São Paulo, Brazil: the relationship of model for end-stage liver disease implementation with a reduction in waiting-list mortality. *Transplant Proc* 2012; **44** (8): 2283-2285.
11. Gallegos-Orozco JF, Vargas HE. Liver transplantation: from Child to MELD. *Med Clin North Am* 2009; **93** (4): 931-950.
12. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L *et al.* Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; **4** (3): 430-435.
13. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; Principal Investigators and Institutions of the Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT) Research Group. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; **74** (2): 173-181.
14. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E *et al.*; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; **10** (1): 7-15.
15. Freeman RB Jr, Gish RG, Harper A *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006; **12** (12 Suppl 3): S128-S136.
16. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; **342** (8866): 273-275.
17. Multimer DJ, Elias E. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Progr Liver Dis* 1992; **10**: 349-367.
18. Lee WM. Recent developments in acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; **26** (1): 3-16.
19. Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; **61** (6): 877-884.

20. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; **26** (1): 62-68.
21. Schiodt FV, Attilasoy E, Shakil AO. Advantages of intracranial pressure monitoring in patients with fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1992; **122**: 1376.
22. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; **53** (3): 492-499.
23. Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31** (10): 1064-1076.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 541/GM, de 14 de março de 2002. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2002/Gm/GM541.htm>.
25. Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C *et al.*; TRANSCIAL Study Group. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; **150** (3): 153-161.
26. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE *et al.* Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; **14** (1): 104-111.
27. Buchanan C, Tran TT. Current status of liver transplantation for hepatitis B virus. *Clin Liver Dis* 2011; **15** (4): 753-764.
28. Mehrabi A, Esmaeilzadeh M, Fonouni H *et al.* The role of HBIG as hepatitis B reinfection prophylaxis following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2012; **397** (5): 697-710.
29. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V *et al.* Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl* 2005; **11** (4): 402-409.
30. Vargas HE, Dodson FS, Rakela J. A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: the challenges in 2002. *Liver Transpl* 2002; **8** (1): 2-9.
31. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; **134** (6): 1764-1776.
32. Multimer D, Feraz-Neto BH, Harrison R *et al.* Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut* 2001; **49** (6): 860-863.
33. Davis GL, Albright JE, Cook SF *et al.* Projecting the future health-care burden from hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; **9**: 331-338.
34. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG *et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; **34** (4 Pt 1): 809-816.
35. Everson GT, Trotter J, Forman L *et al.* Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; **42** (2): 255-262.
36. Thuluvath PJ, Krok KL, Segev DL, Yoo HY. Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States. *Liver Transpl* 2007; **13** (5): 719-724.
37. Pfitzmann R, Schwenzler J, Rayes N *et al.* Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007; **13** (2): 197-205.
38. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B *et al.* Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; **15** (2): 215-221.
39. Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassanein T *et al.* Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation* 1992; **53** (1): 136-139.
40. Ratziv V, Samuel D, Sebagh M *et al.* Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999; **30** (1): 131-141.

41. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS *et al.* Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **25** (1): 20-25.
42. Devlin J, Donaldson P, Portmann B *et al.* Recurrence of autoimmune hepatitis following liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995; **1**: 162-165.
43. Neuberger J, Portmann B, Calne R, Williams R. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. *Transplantation* 1984; **37** (4): 363-365.
44. Ganzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA *et al.* Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; **32**: 185-192.
45. Stefanini GF, Biselli M, Grazi GL *et al.* Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: rates of survival, complications and relapse. *Hepatogastroenterology* 1997; **44** (17): 1356-1359.
46. Bird G, Friend P, Donaldson P *et al.* Hyperacute rejection in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1989; **21**: 3742-3744.
47. Llovet JM, Bruix J, Fuster J *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Results of a restrictive policy [abstract]. *Hepatology* 1996; **24**: 350A.
48. Lazaridis KN, Wiesner RH, Porayko MK *et al.* Primary sclerosing cholangitis. In Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC (eds). Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1999, pp 649-669.
49. Lindor KD, Dickson R. Primary biliary cirrhosis. In Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC (eds). Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1999, pp 679-692.
50. Althaus SJ, Perkins JD, Soltes G, Glickerman D. Use of a Wallstent in successful treatment of IVC obstruction following liver transplantation. *Transplantation* 1996; **61** (4): 669-672.
51. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER *et al.* Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; **10** (4): 430-436.
52. Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H *et al.* Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg* 1996; **224** (6): 737-746.
53. Hughes RD, Williams R. Evaluation of extracorporeal bioartificial liver devices. Evaluation of extracorporeal bioartificial liver devices. *Liver Transpl Surg* 1995; **1**: 200-206.
54. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G *et al.* [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) – a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir* 1988; **373** (2): 127-130.
55. Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X *et al.* Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 1994; **20** (1 Pt 2): 49S-55S.
56. Cosimi AB, Jenkins RL, Rohrer RJ *et al.* A randomized clinical trial of prophylactic OKT3 monoclonal antibody in liver allograft recipients. *Arch Surg* 1990; **125** (6): 781-784.
57. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM *et al.* Immunosuppression induction with rabbit anti-thymocyte globulin with or without rituximab in 1000 liver transplant patients with long-term follow-up. *Liver Transpl* 2012; **18** (7): 786-795.
58. Brown RS Jr, Ascher NL, Lake JR *et al.* The impact of surgical complications after liver transplantation on resource utilization. *Arch Surg* 1997; **132** (10): 1098-1103.
59. Evans RW, Manninen DL, Dong FB. An economic analysis of liver transplantation. Costs, insurance coverage, and reimbursement. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; **22** (2): 451-473.
60. Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW *et al.* Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990; **170** (4): 317-322.

61. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ *et al.* Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1991; **161** (1): 76-82.
62. Wozney P, Zajko AB, Bron KM *et al.* Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 1986; **147** (4): 657-663.
63. Busuttill RW, Seu P, Millis JM *et al.* Liver transplantation in children. *Ann Surg* 1991; **213**: 48-57.
64. Tzakis AG. The dearterialized liver graft. *Semin Liver Dis* 1985; **5** (4): 375-376.
65. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr *et al.* Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1985; **40** (5): 667-671.
66. Patel R, Badley AD, Larson-Keller J *et al.* Relevance and risk factors of enterococcal bacteremia following liver transplantation. *Transplantation* 1996; **61** (8): 1192-1197.
67. Stieber AC, Zetti G, Todo S *et al.* The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991; **213** (3): 199-206.
68. Olcott EW, Ring EJ, Roberts JP *et al.* Percutaneous transhepatic portal vein angioplasty and stent placement after liver transplantation: early experience. *J Vasc Interv Radiol* 1990; **1** (1): 17-22.
69. O'Connor TP, Lewis WD, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 1995; **130**: 312-317.
70. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM *et al.* Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; **16** (1): 49-53.
71. Campbell DA Jr, Rolles K, Jamieson N *et al.* Hepatic transplantation with perioperative and long term anticoagulation as treatment for BuddChiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1988; **166**: 511-518.
72. Czerniak A. Early and late complications of liver transplantation. In Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 1994, pp 1845-1856.
73. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW *et al.* The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991 **51** (1): 157-163.
74. Klintmalm GB, Nery JR, Husberg BS *et al.* Rejection in liver transplantation. Rejection in liver transplantation. *Hepatology* 1989; **10**: 978-985.
75. Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991; **14** (4 Pt 1): 721-729.
76. Adams DH, Wang L, Hubscher SG, Neuberger JM. Hepatic endothelial cells. Targets in liver allograft rejection? *Transplantation* 1989; **47** (3): 479-482.
77. Farges O, Kalil AN, Samuel D *et al.* The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 1995; **59** (8): 1124-1133.
78. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990; **336** (8714): 519-523.
79. Yagihashi A, Kobayashi M, Noguchi K *et al.* HLA matching effect in liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; **24**: 2432-2433.
80. Strasberg SM1, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; **20** (4 Pt 1): 829-838.
81. Adam R, Reynes M, Johann M *et al.* The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; **23** (1 Pt 2): 1538-1540.
82. Todo S, Demetris AJ, Makowka L *et al.* Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; **47** (5): 903-905.

CAPÍTULO

26

TRANSPLANTE DE FÍGADO EM CRIANÇAS

Antônio Nocchi Kalil • Cristina Helena Targa Ferreira • Melina Utz Melere
• Marília Rosso Ceza • Cintia Steinhaus • Eduardo Montagner Dias
• Felipe Cesar de Almeida Claudino • Yuri Thomé Machado Strey
• Gustavo de Carvalho Santos

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TxH) é um procedimento terapêutico adotado para pacientes portadores de doença hepática aguda ou crônica, nos quais os tratamentos conservadores não se mostraram efetivos^{1,2}.

Atualmente, a necessidade de transplante hepático é muito maior que o número de doadores em morte encefálica, por esse motivo cerca de 7 mil candidatos esperam por um transplante de fígado no Brasil. O transplante com doador vivo ocorreu na tentativa de diminuir a espera e a mortalidade desses pacientes¹.

Os avanços nas técnicas cirúrgicas, na imunossupressão mais eficaz e no melhor controle das infecções fizeram com que o transplante de fígado se transformasse, de uma técnica experimental, em um tratamento eficaz e bem estabelecido¹⁻³. Esses avanços, acarretando bons resultados, modificaram a atitude em relação a uma criança com doença hepática crônica e também com insuficiência hepática aguda.

Mesmo na população pediátrica existem variações anatômicas entre os grupos de cada faixa etária, como em recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes; assim, cada grupo tem suas peculiaridades, como o tamanho da cavidade abdominal e o diâmetro dos vasos e da via biliar².

A taxa de sobrevida em 1 ano é de 90% e em 15 a 20 anos é de 75%, com boa qualidade de vida após o transplante^{1,2}. Essa melhora da sobrevida, bem como a melhora da qualidade de vida dos pacientes, são decorrentes de diversas variantes, entre elas, serviços multidisciplinares. É recomendado que um serviço de transplante hepático pediátrico tenha cirurgiões de transplante, gastroenterologistas/hepatologistas pediátricos, infectologista, intensivista pediátrico, assistente social, psicólogo, psiquiatra, nutricionista, terapeuta ocupacional, farmacologista, coordenador do transplante e anestesiológico. Para alguns pacientes, há necessidade também de cardiologista, nefrologista, neurologista, geneticista, pneumologista, radiologista intervencionista, radiologista diagnóstico e de um especialista em ética^{1,2}.

O transplante hepático é indicado quando há possibilidade de melhora na qualidade de vida da criança hepatopata que não responde a outro tratamento. O diagnóstico correto e a avaliação da doença hepática, o conhecimento de sua história natural, o risco estatístico de causar morte em períodos diferentes de tempo e, além disso, os dados clínicos associados com o prognóstico permitem estabelecer o momento adequado para indicar a realização do transplante. No período pós-transplante, podem surgir complicações gerais do paciente e do enxerto, que aparecem em diferentes etapas, de acordo com o tempo decorrido. As complicações que ocorrem nos primeiros meses e durante o *follow-up*, em longo prazo, requerem abordagens preventivas e diferentes tratamentos. O acompanhamento pós-transplante é complexo, pois existe a possibilidade de alterações renais ou de disfunção do enxerto em curto e em longo prazo e de outras complicações: infecciosas, vasculares, biliares etc.^{1,2}. Entretanto, já no pós-operatório imediato, a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes podem ser muito bons. Mais de 90% das crianças transplantadas sobrevivem por um ano e, depois do primeiro ano, há baixo risco de mortalidade¹⁻⁵. Essa taxa de mortalidade é menor do que 10% nos dez anos seguintes¹⁻⁵. Com o passar do tempo, tendo em vista os diferentes avanços e o aumento da experiência clínica e cirúrgica, não tem havido mais tantas diferenças entre pacientes transplantados em idades muito baixas e crianças maiores. A gravidade da doença do paciente no período pré-transplante é um dos poucos fatores preditivos negativos na sobrevida desses pacientes. Os melhores resultados, com menores taxas de retransplante, são obtidos quando os pacientes são transplantados antes que ocorra descompensação grave⁶. O estudo de novas medicações, dos mecanismos de imunossupressão e de tolerância imunogênica poderá fazer, em um futuro não distante, com que o paciente transplantado possa ter qualidade de vida ainda melhor.

INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL

A tabela 26.1 mostra as principais indicações de transplante, entre as quais, a atresia biliar é a mais prevalente. Existem, ainda, inúmeras doenças raras não citadas, que podem necessitar de transplante hepático em algum momento.

Tabela 26.1. Indicações de transplante

Atresia biliar
Doenças metabólicas
Doenças genéticas
Insuficiência hepática aguda
Cirrose
Tumor hepático
Lesão biliar

Principais doenças que necessitarão de transplante hepático na população pediátrica

Atresia biliar

A atresia biliar (AB) é uma doença hepática grave, sendo a causa mais comum de doença hepática em crianças que necessitam de transplante. É uma doença relativamente rara, com incidência variando entre 1:8.000 e 1:25.000 nascidos vivos⁷⁻¹⁰. Sua incidência é maior em países asiáticos, atingindo 1:10.000 no Japão^{9,10} e 4:10.000 em Taiwan¹¹. No Reino Unido e na França, a incidência varia em torno de 1:18.000 recém-nascidos vivos^{9,10}. Em todo o mundo, 40% a 50% dos transplantes hepáticos realizados em crianças são devidos a essa doença⁶. A AB é uma doença que se inicia exclusivamente na infância e se caracteriza por obstrução completa de parte ou da totalidade das vias biliares extra-hepáticas. A AB é a causa mais frequente de colestase neonatal e, do ponto de vista clínico, caracteriza-se por icterícia colestática, iniciada no nascimento ou nas primeiras semanas de vida, apresentando-se como hepatomegalia, acolia e colúria persistentes. Do ponto de vista histopatológico, caracteriza-se por expansão portal devida à presença de edema, infiltrado inflamatório, proliferação biliar, com presença de tampões biliares em ductos neoformados^{12,13}. A fibrose promove a formação de pontes entre espaços-porta e entre estes e as veias centrolobulares. Os diferentes graus de fibrose podem se relacionar tanto ao estágio da doença como a um padrão fenotípico característico¹⁴⁻¹⁶. O processo inflamatório destrutivo da AB não se limita ao epitélio biliar extra-hepático, vindo a acometer a árvore biliar em toda a sua extensão, independentemente de desobstrução mecânica cirúrgica, e a desencadear cirrose e insuficiência hepática¹⁷. A maioria dos pacientes é avaliada pela primeira vez entre o primeiro e o segundo mês de vida, pois seu bom estado geral atrasa a consulta ou não desperta a atenção do pediatra.

A doença não tratada evolui para cirrose muito precocemente. A criança desenvolve insuficiência hepática e complicações que decorrem da hipertensão portal (ascite, hemorragia digestiva), que levam a óbito antes de 1 ano de idade na maioria dos casos. Uma pequena porcentagem de casos sobreviverá por três anos^{18,19}. O diagnóstico correto de AB no lactente pequeno deve ser preferivelmente realizado antes dos 60 dias de vida e a cirurgia deverá ser indicada nesse momento. Um grupo de crianças se beneficia do procedimento cirúrgico denominado portoenterostomia (cirurgia de Kasai), ao passo que nas demais não é possível alterar a evolução. Crianças com AB que apresentam coagulopatia sem melhora, hipoalbuminemia, cirrose avançada, hipertensão portal e piora do estado nutricional antes da cirurgia de Kasai têm mau prognóstico. Após a cirurgia de Kasai, até 70% dos pacientes com AB podem ter sobrevida prolongada livre do transplante se a bilirrubina total for menor que 2 mg/dL após três meses do procedimento cirúrgico^{1,2}.

A indicação de transplante hepático nos pacientes portadores de AB é feita com base na história natural da doença. A mortalidade no primeiro ano de vida nas crianças não operadas ou naquelas operadas que não apresentam fluxo biliar é elevada. Nesses casos, é necessário

iniciar a avaliação e propor o transplante hepático logo no primeiro ano pós-cirurgia de Kasai. A demora na indicação do transplante poderá aumentar os riscos de mortalidade para o paciente e fazer com que o procedimento seja realizado em pacientes com piores condições clínicas e nutricionais. A maioria dessas crianças tolera grandes períodos de tempo com boa qualidade de vida, sem sinais laboratoriais de insuficiência hepática, mesmo quando os indicadores de hipertensão portal vão aumentando progressivamente, com esplenomegalia e hiperesplenismo. A curva de sobrevivência com fígado nativo cai bruscamente entre os 10 e os 15 anos de idade, porque é nessa faixa etária que se iniciam as complicações da cirrose, como hemorragia digestiva ou alterações laboratoriais compatíveis com insuficiência hepática. Esses fatos são considerados parâmetros para a indicação do transplante.

Doenças metabólicas

Em algumas doenças metabólicas, o transplante hepático está indicado. Algumas doenças de base genética são causadas por defeitos enzimáticos ou nos sistemas de transporte, que dão origem à cirrose²⁰⁻²².

Pacientes que apresentam doenças do ciclo da ureia no primeiro ano de vida devem ser encaminhados com urgência a um serviço de transplante, a fim de minimizar lesões neurológicas irreversíveis.

A deficiência de alfa-1-antitripsina é uma doença genético-metabólica que pode evoluir para cirrose e insuficiência hepática, acarretando a necessidade de transplante²¹. A tirosinemia I pode responder ao tratamento com nitisinona (NTBC). O transplante está indicado para crianças com a forma aguda, se não houver resposta ao NTBC em seis semanas ou se for diagnosticada já na presença de um hepatocarcinoma²⁰. Na doença de Wilson, o transplante é necessário se o diagnóstico for estabelecido em um contexto clínico “agudo” de insuficiência hepática com hemólise ou na fase de hepatopatia descompensada com complicações que comprometam a vida em curto prazo. Nos casos em que isso não acontece, a normalidade funcional hepática pode ser restabelecida com penicilamina ou trientina. O transplante também pode estar indicado nos pacientes com cirrose devida à fibrose cística, quando há desenvolvimento de hipertensão portal complicada ou desnutrição. O transplante hepático pode ser necessário em enfermidades nas quais existe um defeito metabólico hepático isolado que não provoca comprometimento da função hepática nem cirrose, mas que determina um comprometimento grave de outros órgãos. Nesses casos, a substituição do fígado resolve o problema enzimático. Nesse grupo, estão incluídas: síndrome de Crigler-Najjar, doença da urina do xarope do bordo clássica, doenças do ciclo da ureia, hiperoxalúria primária e hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tumores hepáticos

O tratamento padrão-ouro para o hepatoblastoma é a quimioterapia, seguido pela ressecção completa do tumor. Crianças com hepatoblastoma não metastático ou após duas sessões de quimioterapia já devem ser encaminhadas para avaliação de transplante hepático.

A avaliação para transplante hepático também está indicada nos casos de hemangiomas e dos hemangioendoteliomas que não respondem ao tratamento e estão associados a outras complicações. Não se pode descartar a possibilidade de haver, no acompanhamento, complicações graves por angiomas não detectados anteriormente em outros órgãos. O hemangioendotelioma hepático tem possibilidade de recaída depois do transplante, como ocorre em uma neoplasia maligna, e todos devem ser rastreados para hipotireoidismo^{1,2}.

Doenças autoimunes

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória progressiva do fígado, caracterizada pelo aumento das enzimas hepáticas e da imunoglobulina G, assim como pela presença de alguns autoanticorpos, fator antinuclear, anticorpo antimúsculo liso e anticorpo microsomal de fígado-rim (LKM). Diferencia-se em tipo 1 – pacientes que apresentam fator antinuclear ou antimúsculo liso positivo –, mais frequente, e tipo 2 – pacientes que apresentam antimicrosomal de fígado-rim positivo –, mais associado à forma fulminante da doença hepática. De maneira geral, a HAI responde bem ao tratamento clínico e poucos pacientes vão necessitar um transplante, mas pode ser tanto em uma situação de insuficiência hepática aguda como por cirrose.

Pacientes pediátricos transplantados por HAI podem ter maior risco de desenvolver colite ulcerativa após o procedimento, e o risco de recidiva após o transplante é de 10% a 35%. Critérios para a recorrência ainda são incertos, não podendo ser definido em qual paciente ocorre maior risco de a doença recorrer. O mesmo acontece com colangite esclerosante, que muitas vezes está associada à HAI, causando a síndrome de embricamento, na qual a resposta ao tratamento clínico pode não ser tão boa. Por esse motivo, é fundamental que a família esteja sabendo desse risco antes de realizar o transplante. A imunossupressão necessária pode ser maior em comparação com outras causas de transplante.

Insuficiência hepática aguda

A insuficiência hepática aguda em crianças ocorre com evolução muito rápida. Definir a etiologia que desencadeou essa falência permanece sendo uma tarefa desafiadora. O ideal é tentar estabelecer a etiologia da falência hepática, para poder identificar e tratar as condições que são tratáveis, sem o transplante, ou até que possam ser contraindicações para ele.

A insuficiência hepática aguda grave apresenta mortalidade muito elevada. Pode ser causada por vírus ou ser idiopática, tóxica ou autoimune. A hepatite viral aguda A constitui ainda hoje uma causa possível de insuficiência hepática, apesar da existência da vacina. A possibilidade de sobrevida, muitas vezes, é maior com transplante, que está indicado em todos os casos que cumprem os critérios estritos de insuficiência hepática aguda grave (coagulopatia grave associada à encefalopatia hepática, em paciente sem doença hepática prévia) e que, em curto espaço de tempo, com medidas de sustentação, não apresentam melhora. Apesar de sua gravidade, a insuficiência hepática aguda pode ser reversível em uma pequena

porcentagem de crianças, mas, infelizmente, em alguns casos, não pode ser identificada com segurança para evitar a realização do transplante. Do ponto de vista teórico, os pacientes com evolução mais rápida e mais grave, com encefalopatia surgida na primeira semana após o início da icterícia, são os que apresentam maior probabilidade de sobreviver sem transplante. Não obstante, nas crianças menores de 10 anos acometidas por hepatite fulminante, considera-se uma probabilidade global de sobreviver em torno de 10%. Os pacientes transplantados por insuficiência hepática aguda têm sobrevida em torno de 50% a 70%⁸. A etiologia da doença tem importância, porque a sobrevida é maior no caso de hepatite por parvovírus B¹⁹, de hepatite A e de hepatite autoimune fulminante. O transplante auxiliar conserva um lobo do próprio fígado e é uma forma de esperar a regeneração hepática. No caso de ocorrer regeneração, a criança poderá retornar à vida normal, sem imunossupressão. Essa técnica é complexa e pouco utilizada, mas pode ter resultados muito promissores. Existem outros procedimentos de sustentação disponíveis para esperar pelo transplante, incluindo a ampliação do período de observação de uma possível reversão do quadro, como a aplicação de diálise com albumina e o transplante de hepatócitos.

AValiação PRÉ-TRANSPLANTE

A avaliação pré-transplante e o manejo do paciente antes do procedimento são considerados tarefas de extrema importância. Faz parte dessa fase registrar todas as informações do paciente, estabelecer indicações para encaminhamento, avaliar a gravidade da doença, assim como a urgência de realizar o transplante, identificar oportunidades para minimizar a terapia médica atual, determinar se há opção cirúrgica que não seja o transplante, identificar contraindicações, considerar doador vivo uma opção, completar o esquema vacinal do paciente, assim como o de seus familiares contactantes, estabelecer vínculo com a família e a equipe do transplante, antecipar possíveis complicações após o transplante e esclarecer para os familiares quando um potencial doador está disponível.

O suporte nutricional desses pacientes deve ser bastante agressivo, pois isso faz com que ocorra melhora da sobrevida do enxerto, assim como desenvolvimento neurológico mais adequado.

Ultrassonografia com Doppler deve ser realizada em todos os pacientes na avaliação pré-transplante, pois permite a projeção adequada da cirurgia nos pacientes com hipoplasia portal grave ou trombose da veia porta, ou nos casos de síndrome de Budd-Chiari. Com isso, pode-se prever a necessidade de enxertos vasculares, que devem ser obtidos do doador, a extensão da cava do doador a ser ressecada e, inclusive, a possível necessidade de circulação extracorpórea durante o transplante, para anastomosar a cava na sua porção superior. O estudo da morfologia renal e da função glomerular e tubular pode detectar hipoplasia renal, duplicidades, rim em ferradura, glomerulopatias, tubulopatias, nefrocalcinose relacionadas com a doença primária, por exemplo, na síndrome de Alagille, ou secundárias à hepatopatia avançada por raquitismo, hiperlipidemia, tratamentos administrados ou asso-

ciadas ao acaso. A realização de radiografia de tórax, eletrocardiografia, ecocardiografia e avaliação da saturação de O₂ permite excluir doenças, confirmar a boa função ventricular ou conhecer a existência de problemas relacionados com a hepatopatia (como a hipertrofia de ventrículo direito ou *shunts* arteriovenosos pulmonares). É conveniente realizar eletroencefalograma em todas as crianças, porque fornece orientação no caso de ocorrerem crises convulsivas pós-transplante. A triagem de doenças infecciosas deve ser realizada com teste de Mantoux, sorologias de vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), herpes simples e toxoplasmose. Títulos de anti-HAV (vírus da hepatite A) e HBV devem ser confirmados após a vacinação. O aparecimento da hepatite B de novo nos pacientes não vacinados que recebem enxerto hepático de um doador HBsAg negativo, mas anti-HBc positivo, está bem documentado. O paciente pediátrico candidato a transplante deveria ser vacinado sempre contra difteria, tétano e pertussis (DTP), pólio, hemófilo, pneumococo, meningococo, hepatite B, hepatite A e, se a idade permitir, contra sarampo, rubéola e caxumba. As vacinas de vírus vivos não devem ser administradas no prazo de um mês antes do transplante.

Os familiares devem ser avaliados do ponto de vista psicossocial. Pode ser necessário que membros da equipe de transplante sirvam como defensores da criança em situações em que o sistema de apoio é inadequado.

Crianças, em avaliação para transplante hepático, devem receber tratamento dentário para cáries, doenças gengivais ou abscessos, pois eles podem desencadear sepse no período pós-transplante.

A compatibilidade do grupo ABO é o único parâmetro utilizado na seleção dos doadores, e a determinação do sistema HLA não é necessária nos dias atuais.

CONTRAINDICAÇÕES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL

Existem poucas condições que impedem a realização de transplante hepático em crianças de qualquer idade⁸. A existência de doença infecciosa grave não controlada, de doença pelo HIV, de neoplasia extra-hepática ou de metástases ou de comprometimento neurológico significativo irreversível são as contraindicações para o procedimento.

A possibilidade de transplante combinado com outros órgãos permite o tratamento de crianças com doenças graves renais, intestinais, cardíacas ou pulmonares associadas. É importante realizar um diagnóstico correto da hepatopatia, porque existem doenças sistêmicas com manifestações iniciais, exclusivamente hepáticas, nas quais o transplante hepático não estaria indicado, pois cursam com comprometimento neurológico, como doenças da cadeia respiratória mitocondrial, doença de Niemann-Pick A e C, doença de Wolman, glicogenose tipo IV e outras que estão associadas com recidiva da hepatopatia praticamente em todos os pacientes transplantados, como a hepatite de células gigantes Coombs^{1-3,8}. O transplante pode ser contraindicado nas enfermidades mitocondriais, quando existe a previsão de que o paciente apresenta uma doença que comprometa gravemente o sistema nervoso

central (SNC), salvo quando há um defeito exclusivo no fígado. Em outras doenças sistêmicas metabólicas, como na acidemia propiônica e na acidemia metilmalônica, o transplante não corrige todas as manifestações da enfermidade, mas está indicado em pacientes com descompensações graves, desde que essas ainda não tenham causado déficit neurológico importante. As metástases de hepatoblastoma não suscetíveis de ressecção contraindicam o transplante⁸. A hepatite de células gigantes Coombs+ e a colangite esclerosante associada à histiocitose de células de Langerhans apresentam alta porcentagem de recidiva e de não funcionamento do enxerto, mas não são consideradas contraindicações absolutas⁸.

Tabela 26.2. Contraindicações relativas

Carcinoma hepatocelular com invasão venosa ou progressão rápida
Certeza de não adesão ao tratamento
Linfo-histiocitose hemofagocítica
Circunstâncias críticas não passíveis de intervenção psicossocial

Tabela 26.3. Contraindicações absolutas

Carcinoma hepatocelular com doença extra-hepática/rápida progressão
Malignidade extra-hepática
Infecção sistêmica não controlada
Doença mitocondrial grave
Doença de Niemann-Pick tipo C
Hipertensão pulmonar grave não responsiva à terapia médica
Infecção por HIV não controlada

CIRURGIA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO INFANTIL

A técnica clássica de transplante consiste na retirada do fígado doente, com a cava retro-hepática, seguida pelo implante do enxerto^{23,24}. A reconstrução se realiza com a anastomose da cava inferior do doador nos seus dois extremos, superior e inferior, com a do receptor. A revascularização portal é efetuada por meio de anastomose terminoterminal entre a veia porta do enxerto e a do receptor. A revascularização arterial costuma ser realizada por meio de uma boca confeccionada com a artéria gastroduodenal e a artéria hepática do receptor e o tronco celíaco do doador. A reconstrução biliar nas crianças é quase sempre uma hepático-jejunoestomia em Y de Roux. A reconstrução hepático-colédoco ou colédoco-colédoco apresenta taxa em torno de 50% de estenose e de fístula, por isso fica reservada a crianças maiores com via biliar não afetada pela doença original. Cerca de 40% dos casos de crianças que são submetidas a um transplante hepático são menores de 2 anos de idade. Na técnica do transplante com enxerto inteiro, é necessário que o doador seja aproximadamente da mesma idade que o receptor, o que limita profundamente

o acesso ao órgão. Desde 1985, realiza-se uma técnica alternativa que permite, mediante a redução do enxerto, adaptar o tamanho do órgão do doador ao do receptor, mesmo que o doador supere em até seis vezes o peso do receptor. Entre 1995 e 2000, 54% dos transplantes em crianças nos Estados Unidos foram realizados com enxerto reduzido²⁴. O enxerto reduzido consiste no lobo esquerdo (com ressecção habitual do segmento 1) ou no segmento lateral esquerdo (segmentos 2 e 3). A divisão é feita na bancada ou na bacia (*ex situ*). A cava do receptor deve ser conservada com a sua separação e a ressecção do fígado enfermo, para evitar desproporção excessiva no calibre dos vasos, quando da anastomose com o fígado do doador. A veia supra-hepática do enxerto deve ser anastomosada de maneira terminolateral na cava inferior do receptor. No transplante de enxerto reduzido, pode-se, em vez de abandonar o resto do fígado, utilizar o lobo direito para o transplante de uma criança maior ou de um adulto (técnica *split*). Essa é uma técnica ainda mais complexa, porque ambos os lobos e seus pedículos vasculares devem ser mantidos viáveis. Desde 1995, a técnica de transplante com doador vivo para crianças, empregando o segmento lateral esquerdo do doador, tornou-se uma prática muito utilizada²⁴. Atualmente, apresenta excelentes resultados e é uma técnica utilizada em vários centros^{5,25}. Muitas complicações no período pós-transplante têm relação com a cirurgia. Os tempos operatórios, por exemplo, a duração total da cirurgia, do período anepático e da isquemia fria, e os volumes de transfusão de hemoderivados são bons indicadores de complicações⁸. A boa impressão do enxerto pós-reperfusão e a ausência de sangramento importante são dados relacionados com bom prognóstico.

IMUNOSSUPRESSÃO

Todos os pacientes transplantados devem receber medicações imunossupressoras, que impedem a rejeição do órgão transplantado.

Os pilares fundamentais da imunossupressão pós-transplante de fígado são as drogas de ação inibidora da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo)²⁵⁻²⁷. Os esteroides são inicialmente associados. Outras drogas como azatioprina ou micofenolato são, muitas vezes, necessárias. Existem diferentes protocolos no uso da imunossupressão, mas a maioria dos centros usa essas drogas mais comumente⁶. A incorporação de outros agentes, como a rapamicina (sirolimo), o micofenolato de mofetila (MMF) e os anticorpos antirreceptor da interleucina 2 (IL2 – basiliximabe ou daclizumabe), permite opções alternativas (associadas com uma droga anticalcineurina e esteroides) de imunossupressão primária nos pacientes com maiores riscos de perda do enxerto. Pode-se, também, substituir os inibidores da calcineurina, nos pacientes com insuficiência renal ou quando existem sinais de toxicidade grave com as drogas convencionais^{6,26,27}. A busca de equilíbrio entre a imunossupressão e seus riscos é muito importante no sentido da conveniência de uma imunossupressão potente no período pós-operatório imediato (indução) e, ao mesmo tempo, que protege o paciente de infecções bacterianas, fúngicas e virais nesse período. O que se busca, em médio ou longo

prazo, de acordo com o conhecimento de seu comportamento anterior, é a individualização e a procura da imunossupressão mínima eficaz.

O uso desses medicamentos faz com que o paciente esteja sujeito a maior risco de infecções oportunistas, causadas, por exemplo, por vírus, fungos e bactérias. Por esse motivo, esses pacientes devem ser acompanhados de perto, para a detecção precoce de outras doenças.

COMPLICAÇÕES DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Período pós-operatório inicial

A duração da hospitalização após o transplante é determinada pelas frequentes complicações que ocorrem após uma cirurgia agressiva como é o transplante de fígado, pela necessidade de administração de tratamentos prolongados antivirais preventivos e pela busca do momento em que o paciente possa ficar independente do hospital. A taxa de reinternação é variável de acordo com cada centro e o tipo de transplante realizado. Os dados indicam que o pós-operatório do transplante é inicialmente complexo. Mesmo obtendo bons resultados, é preciso estar atento e tratar os problemas que podem afetar qualquer órgão, no caminho para a estabilização.

Função renal

Muitas vezes, as crianças apresentam taxa de filtração glomerular diminuída já antes do transplante, mas as complicações renais não são raras após o procedimento⁶. A cirurgia do transplante tem repercussão sobre a função renal em decorrência do clampeamento da veia cava inferior durante a fase anepática, que impede o retorno venoso renal, e de estados de hemorragia ou de hipotensão intraoperatória. Além do mais, o emprego de ciclosporina ou tacrolimo determina vasoconstrição arteriolar renal. Muitos pacientes vão necessitar de medidas de suporte como hemofiltração e hemodiafiltração. A nefropatia, em médio e longo prazo, é atribuída principalmente ao tratamento com inibidores da calcineurina. Existem fatores adicionais muito importantes, como a coexistência de nefropatia estrutural prévia ou a administração pré ou pós-transplante de medicações nefrotóxicas. A função renal das crianças submetidas a transplante, por causa de hepatoblastoma, está mais afetada do que nas crianças com qualquer outro diagnóstico pré-transplante, em virtude de quimioterapia prévia.

Problemas cardiopulmonares

O derrame pleural à direita afeta mais de 70% dos pacientes no período pós-operatório imediato. As crianças pequenas podem apresentar paresia diafragmática direita, provocada pela manipulação intraoperatória ou pela dificuldade nos movimentos respiratórios devidos ao grande tamanho do enxerto, o que torna necessário prolongar o suporte ventilatório ou mesmo realizar plicatura. O derrame pleural volumoso pode ser a expressão de uma

paresia diafragmática. O derrame pleural prolongado pode ser um sinal de estenose das veias supra-hepáticas. A hipertensão arterial é muito frequente no primeiro mês depois do transplante, sendo preciso realizar, em quase todas as crianças, tratamento com hidralazina ou nifedipina. O emprego de doses menores de esteroides e a administração oral habitual (e não endovenosa) de tacrolimo ou ciclosporina diminuíram a prevalência desse problema. Apenas aproximadamente 8% das crianças apresentam hipertensão arterial em médio e longo prazo, sem relação habitual com diminuição da filtração glomerular⁶. O tratamento mais apropriado é a nifedipina. Durante a infância, casos isolados (< 1%) de miocardiopatia hipertrófica podem ser observados nos pacientes com disfunção do enxerto ou em crianças que recebem o tacrolimo como agente imunossupressor^{26,27}.

Infecções

O tempo prolongado de cirurgia, decorrente de aderências de cirurgias anteriores (Kasai), da realização de hepático-enterostomia e da necessidade de tela abdominal, considerando o tamanho excessivo do enxerto, bem como os sangramentos digestivos, a necessidade de reintervenções, as perfurações digestivas e a hemorragia abdominal pós-cirúrgica, são fatores de risco para infecções bacterianas e fúngicas. A hemorragia pré-operatória é um fator de risco significativo, favorecedor de infecção fúngica, que pode indicar a administração preventiva de anfotericina lipossomal. O diagnóstico correto de infecção varia segundo os critérios que se aplicarem. Na casuística norte-americana, das crianças transplantadas, 42% foram considerados como portadores de infecção bacteriana e 11% apresentaram infecções fúngicas²². As infecções otorrinolaringológicas e as pneumonias não parecem incidir com maior frequência nas crianças transplantadas já reintegradas à escola. As otites supuradas podem refletir uma infecção pelo EBV, causadora de hipertrofia de adenoides. As colangites podem surgir nos pacientes que desenvolvem estenose biliar e em cerca de 20% dos casos em que a ecografia detectou aerobilia nos controles de rotina. A profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim é altamente satisfatória para prevenir infecção pelo *Pneumocystis carinii*. Existem diferentes esquemas de administração. As infecções pelo CMV e pelo EBV nas crianças transplantadas são frequentes e potencialmente graves. A primo-infecção e o grau de imunossupressão pós-transplante determinam a gravidade. Nas crianças menores de 2 anos e nos pacientes soronegativos, é fundamental realizar a prevenção, já que o enxerto e os hemoderivados que recebem viabilizam a transmissão dos vírus. O tratamento preventivo com ganciclovir nas crianças, desde o transplante até a alta hospitalar, é uma prática comum. O ganciclovir é viroestático e não impede a infecção pelo CMV ou pelo EBV, mas protege contra o desenvolvimento de sintomas em um período crucial de debilidade generalizada e de imunossupressão intensa. A infecção pelo EBV é mais problemática por causa de sua implicação no desenvolvimento de síndrome linfoproliferativa pós-transplante (PTLD – *post-transplant lymphoproliferative disorders*)²⁶. Vários serviços aplicam o esquema de prevenção antiviral durante os três primeiros meses e o acompanhamento para o EBV com tratamento, se a viremia for positiva.

Problemas do enxerto

Normalmente, a função do enxerto recém-implantado caracteriza-se por elevação das transaminases e da bilirrubina causada pelo sofrimento do tecido hepático no processo de extração do órgão e também de sua conservação até o momento do transplante⁶. A alteração máxima, nos dois primeiros dias, é mais acentuada se o enxerto for reduzido. Nos enxertos reduzidos, costuma haver maiores alterações de transaminases, quando comparadas aos enxertos inteiros. Uma evolução rápida no sentido da melhora ocorre a partir do terceiro dia, e a normalidade funcional completa é alcançada em 15 e em 7 dias, como média, para enxertos reduzidos e inteiros, respectivamente⁶.

Disfunção inicial e não funcionamento primário do enxerto

Por motivos geralmente pouco previsíveis, levando em conta os dados clínicos e laboratoriais do doador e o aspecto externo do fígado antes de sua extração, uma porcentagem de enxertos, depois de implantados, apresenta alterações laboratoriais muito acentuadas. São fatores de risco, segundo as análises dos transplantes hepáticos de adultos, a hipernatremia ou a esteatose hepática no doador. O curso clínico e laboratorial, nas primeiras horas pós-transplante, distingue uma evolução no sentido da recuperação (disfunção inicial) ou no sentido do não funcionamento, com icterícia progressiva e coagulopatia persistente, às vezes com queda rápida das transaminases (não funcionamento primário do fígado). O retransplante de urgência é necessário nos casos de não funcionamento primário do fígado e se o fígado explantado mostrar extensas áreas de necrose lobular hemorrágica.

Trombose arterial

O fornecimento sanguíneo para os ductos biliares vem da artéria hepática, e a trombose da artéria é frequentemente associada com patologia biliar. Ocorre aumento no soro de bilirrubinas, gamaglutamil transferase e fosfatase alcalina, sendo esses os indicadores mais sensíveis. A trombose da artéria hepática afeta 7% dos enxertos^{26,27}. A forma clínica mais frequente de apresentação dessa complicação é o desenvolvimento de insuficiência hepática aguda, necessitando de retransplante de urgência. Casos isolados manifestam-se por fístula biliar ou abscessos em zonas do fígado previamente infartadas. Trata-se de complicação quase exclusiva do período pós-operatório precoce e é principalmente causada por dificuldades técnicas na anastomose cirúrgica, ocorrendo também em retransplantes. A triagem ou a busca dessa complicação é necessária em todas as crianças, sendo realizada por meio de ecografia com Doppler intraoperatória e diária na primeira semana. Com esse exame, podem-se detectar situações de risco e padrões de fluxo que tornem necessário acompanhamento mais rigoroso ou que permitam diagnóstico precoce da complicação.

Trombólise e anticoagulação raramente são eficazes, e a reconstrução cirúrgica é contraindicada. Nesses casos, muitas vezes o retransplante é a única opção.

Trombose da veia porta

A trombose da veia porta encontra-se em 2%-10% dos casos. Frequentemente, leva à falência do enxerto e à necessidade de retransplante. Pode haver compensação por meio de fluxo colateral, mas isso ocorre por um período que pode se estender por anos. Como sinais, podem ocorrer aumento do baço, veias superficiais na parede abdominal, varizes esofágicas até ascite, em decorrência de hipertensão portal grave.

O diagnóstico precoce permite reintervenção com trombectomia, que pode salvar o enxerto. Estenose portal grave ou com sintomas de hipertensão portal pode ser tratada, com bons resultados, com dilatação com balão por via trans-hepática²⁸⁻³⁰.

Estenose da veia supra-hepática ou da veia cava

De acordo com a técnica de reconstrução cirúrgica no transplante, pode ocorrer estenose na anastomose da veia cava ou na anastomose da supra-hepática com a cava do receptor. Pode ocorrer precoce ou tardiamente no período pós-operatório. A angiorressonância pode detectar mais adequadamente esse problema. O derrame pleural prolongado ou volumoso no período pós-operatório imediato, o derrame pleural que surge na evolução, o aumento do tamanho do enxerto ou uma disfunção caracterizada pela diminuição da atividade da protrombina, com escassa ou nula alteração em outros parâmetros, são dados sugestivos de Budd-Chiari. O tratamento com angioplastia percutânea é curativo.

Rejeição

A rejeição aguda ocorre dentro de sete a dez dias após o transplante. A incidência foi reduzida após a introdução do tacrolimo. A rejeição aguda é suspeita quando ocorre aumento de bilirrubinas, de aminotransferases e de gamaglutamil transferase com baixos níveis de imunossupressor.

A rejeição é considerada uma complicação bastante frequente, e o diagnóstico é histológico. As lesões na rejeição aguda (ou rejeição celular) consistem classicamente em reação inflamatória nos espaços porta, incluindo linfócitos blásticos, polinucleares e eosinófilos, alterações inflamatórias e displásicas no epitélio dos ductos biliares e inflamação subendotelial dos ramos venosos porta ou centrolobulares. A gravidade histológica da rejeição gradua-se atualmente segundo os critérios de Banff²⁹, mas a verdadeira gravidade do processo tem conceituação clínica em função da resposta ao tratamento. O diagnóstico histológico é fácil no primeiro mês. Mais tarde, os achados histológicos podem ser menos perceptíveis, podem incluir algum dos componentes da lesão ou as lesões histológicas “típicas” podem corresponder a outras causas, como hepatite viral. A rejeição crônica (rejeição ductopenica ou arteriopática), também definida histologicamente, caracteriza-se pela destruição ductal (ductopenia), com ou sem proliferação da camada íntima com xantomização das artérias de grosso e médio calibre³⁰. Ocorre na evolução de rejeição aguda recidivante que não responde ao tratamento, com colestase intensa (devida à ductopenia). A evolução rápida

para insuficiência hepática ocorre nos pacientes com arteriopatia obliterativa associada. Os episódios de rejeição aguda são mais frequentes nas três primeiras semanas pós-transplante. O tratamento da rejeição aguda consiste na intensificação do tratamento imunossupressor, com a administração de corticoides em bólus. Nas crianças que recebem imunossupressão primária com ciclosporina, a conversão precoce para o tacrolimo, no caso de rejeição resistente aos esteroides, é o fator principal para evitar sua progressão para rejeição crônica. A rejeição que surge em crianças cuja imunossupressão primária é o tacrolimo apresenta, em geral, boa resposta aos esteroides. Nos casos refratários, emprega-se a associação de micofenolato de mofetila.

Alterações biliares

A presença de escapes de bile, de quadros colestáticos obstrutivos ou de colangite é uma alteração secundária, usualmente, a uma estenose na anastomose cirúrgica e, mais raramente, a estenoses ou deiscências da via biliar de origem isquêmica. Os transplantes com fígados reduzidos ou segmentares, se forem de doador vivo, apresentam maior risco de complicações biliares do que os enxertos inteiros. A frequência de complicações biliares é em torno de 10% no período pós-operatório imediato, praticamente restrita aos casos de transplante realizado com enxertos reduzidos^{8,24}. Nesse período, os problemas costumam necessitar de reintervenção. A estenose tardia acomete por igual os enxertos inteiros ou reduzidos. A colangiorressonância magnética é muito mais eficaz para detectar esses problemas biliares. O tratamento, pela via percutânea, com dilatação da estenose e com esmagamento ou mobilização dos cálculos por meio de dispositivos introduzidos por um cateter biliar, faz com que a cirurgia só excepcionalmente seja necessária.

Síndrome linfoproliferativa pós-transplante

É importante determinar o estado sorológico do EBV do doador e do receptor para identificar os pacientes com alto risco para PTLD.

A infecção pelo EBV é um problema, pois está relacionada à doença linfoproliferativa pós-transplante. O EBV induz proliferação dos linfócitos B, que na criança imunocompetente é freada pela resposta dos linfócitos T. Uma vez curada a infecção, há persistência do vírus nos tecidos, de forma latente. Nos indivíduos transplantados que recebem inibidores da calcineurina, a resposta dos linfócitos T está diminuída. A falta de inibição na proliferação de linfócitos B, induzida pelo EBV, é a causa do desenvolvimento de PTLD. Os indivíduos EBV negativos que sofrem a primo-infecção após o transplante são os mais propensos a essa complicação. O fato de que mais da metade dos receptores de fígado é composta por crianças menores e de que o órgão implantado procede de doadores com mais idade faz com que a frequência de uma situação de risco (receptor soronegativo e doador soropositivo EBV) seja elevada. O diagnóstico baseia-se nos achados histológicos, que demonstram linfócitos do tipo B (CD20+) com marcadores de infecção EBV (EBER+, ou DNA-EBV+)⁸.

A classificação histológica de PTLD não é universal, por isso é difícil comparar as experiências e os resultados do tratamento entre os diversos centros. O tratamento antiviral com ganciclovir (preferível ao aciclovir) é controverso, porque atua unicamente impedindo a fase lítica da replicação do EBV. Outros tratamentos já foram empregados, sem comprovação da eficácia, como o interferon alfa. Recentemente, está disponível o rituximabe, um anticorpo anti-CD20, que origina destruição, mediada por complemento, dos linfócitos. A aplicação de quimioterapia está reservada para pacientes com padrões histológicos compatíveis com linfoma, com proliferação monoclonal e expressão de alterações citogenéticas. Cerca de 80% das crianças comprometidas por PTLD sobrevivem²⁸. A retirada da imunossupressão pode ocasionar rejeição, que eventualmente ocorre antes que o processo linfoproliferativo esteja em remissão. Não obstante, é mais comum que a retirada da imunossupressão possa ser mantida por meses ou mesmo por anos, com remissão da PTLD, sem haver rejeição.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante hepático é o principal tratamento de muitas hepatopatias agudas e crônicas que acometem crianças. Os progressos nos diferentes campos permitem que, na atualidade, 90% das crianças transplantadas sobrevivam com boa qualidade de vida¹.

A complexidade da evolução pós-transplante hepático é importante, pois há possibilidade de morbidade renal, de complicações em longo prazo, como perda do enxerto e risco de complicações graves. A imunossupressão ocasiona diversos efeitos colaterais que, em longo prazo, podem piorar a qualidade de vida do paciente. Entretanto, após o pós-operatório imediato, a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes são geralmente muito bons. Sobreviver ao primeiro ano significa probabilidade de sobrevida ampla, com menos de 10% de chance de mortalidade nos dez anos seguintes¹³. Os diversos avanços e a experiência clínica e cirúrgica fizeram com que praticamente não existam mais diferenças entre as crianças pequenas, quando transplantadas, e as crianças mais velhas. Um dos poucos fatores que alteram realmente a sobrevida é a gravidade antes do transplante; por isso, os melhores resultados em um programa de transplante são obtidos quando os pacientes são encaminhados precocemente.

REFERÊNCIAS

1. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM *et al.*; American Association for the Study of Liver Diseases; American Society of Transplantation. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; **19** (8): 798-825.
2. Squires RH, Ng V, Romero R *et al.* Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; **60** (1): 362-398.

3. Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2002; **6** (1): 30-36.
4. Jain A, Mazariegos G, Kashyap R *et al.* Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002; **73** (6): 941-947.
5. Karnsakul W, Intihar P, Konewko R *et al.* Living donor liver transplantation in children: a single North American center experience over two decades. *Pediatr Transplant* 2012; **16** (5): 486-495.
6. Rook M, Rand E. Predictors of long-term outcome after liver transplant. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; **16** (5): 499-504.
7. Ng VL, Fecteau A, Shepherd R *et al.* Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American Multicenter Registry. *Pediatrics* 2008; **122**: e1128-e1135.
8. Jara Vega P, Llanillo LH. Transplante hepático pediátrico. In Silva L, Ferreira CT, Carvalho E. *Hepatologia em pediatria*. Manole: Barueri, 2012, pp 77-96.
9. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; **355** (9197): 25-29.
10. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N *et al.* Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol* 1999; **31** (6): 1006-1013.
11. Nio M, Ohi R, Miyano T *et al.* Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg* 2003; **38** (7): 997-1000.
12. Shim WK, Kasai M, Spence MA. Racial influence on the incidence of biliary atresia. *Prog Pediatr Surg* 1974; **6**: 53-62.
13. Chen SM, Chang MH, Du JC *et al.* Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006; **117** (4): 1147-1154.
14. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R *et al.* Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; **10** (8): 793-799.
15. Santos JL, Almeida H, Cerski CT, Silveira TR. Histopathological diagnosis of intra- and extrahepatic neonatal cholestasis. *Braz J Med Biol Res* 1998; **31** (7): 911-919.
16. Desmet V. Pathology of paediatric cholestasis. In Falk Symposium 63. Paediatric Cholestasis. Novel Approaches to Treatment. Kluwer Academic Publishers: London, 1992, pp 49-54
17. Pacheco MC, Campbell KM, Bove KE. Ductal plate malformation-like arrays in early explants after a Kasai procedure are independent of splenic malformation complex (heterotaxy). *Pediatr Dev Pathol* 2009; **12** (5): 355-360
18. Moyer K, Kaimal V, Pacheco C *et al.* Staging of biliary atresia at diagnosis by molecular profiling of the liver. *Genome Med* 2010; **2** (5): 33.
19. Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst – the concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg* 1974; **6**: 113-139.
20. Florman S, Shneider B. Living-related liver transplantation in inherited metabolic liver disease: feasibility and cautions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; **33** (4): 520-521.
21. Francavilla R, Castellaneta SP, Hadzic N *et al.* Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; **32** (6): 986-992.
22. Lindstedt S, Holme E, Lock E *et al.* Treatment of hereditary tyrosinemia type I by the inhibition of 4-hydroxy phenyl piruvatedioxygenase. *Lancet* 1992; **340**: 813-817.
23. Schneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; **28**: 124-131.

24. SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation* 2001; **72** (3): 463-476.
25. Lacaille F, Sokal E. Living-related liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; **33**: 431-438.
26. Jara P, Kelly D, Rodeck B *et al*. A multicentre, randomized trial comparing tacrolimus with cyclosporine microemulsion in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; **34**: 436.
27. McDiarmid SV. The use of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; **26**: 90-102.
28. Green M, Michaels MG, Webber SA *et al*. The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant patients. *Pediatr Transplant* 1999; **3**: 271-281.
29. Demetris A, Adams D, Bellamy C *et al*. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 2000; **31** (3): 792-799.
30. Quaglia AF, Del Vecchio Blanco G, Greaves R *et al*. Development of ductopaenic liver allograft rejection includes a “hepatitis” phase prior to duct loss. *J Hepatol* 2000; **33** (5): 773-780.

José Jesus Peixoto Camargo • Sadi Marcelo Schio
• Spencer Marcantonio Camargo • Aline Pizzato Saldanha de Souza
• Fernanda Altmann Oliveira • Gilcilene Matos Lima • Gustavo Diehl Zieminiak

RESUMO

- A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representa cerca de 40% de todos os transplantes de pulmão.
- A fibrose pulmonar, idiopática ou secundária, caracteriza a indicação básica para transplante pulmonar unilateral.
- A fibrose cística é a principal indicação para transplante pulmonar em doenças supurativas.
- O transplante bilobar com doadores vivos representa a melhor opção para receptores pediátricos e adolescentes.
- A terapia vasodilatadora modificou substancialmente a indicação de transplante em hipertensão pulmonar, primária e secundária.
- É intransferível a necessidade de divulgação dos critérios de inclusão em lista de espera, demovendo o equivocado conceito de que transplante é a terapia do desespero e, com isso, prevenindo mortes evitáveis.
- A expansão de critérios e técnicas convencionais no processo de doação objetiva viabilizar maior número de pulmões para transplante.
- Há tendência de mudança que aponta para a membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO – *extracorporeal membrane oxygenation*) como método ideal de suporte intraoperatório em transplante de pulmão, sobrepondo-se a circulação extracorpórea (CEC).
- A terapia imunossupressora pós-transplante acarreta consequências na morbimortalidade dos pacientes. Tais complicações têm se tornado mais frequentes em virtude do aumento da sobrevida dos pacientes.

INTRODUÇÃO

O transplante de pulmão, desde a sua introdução no Brasil em 1989, vem progressivamente conquistando espaço no manejo terapêutico de pneumopatias terminais, com índices crescentes de sobrevida em longo prazo. Os resultados atualmente obtidos, comparáveis aos dos centros internacionais bem reconhecidos, se devem fundamentalmente a três importantes conquistas:

- 1) Estabelecimento de critérios de seleção dos candidatos e da identificação de qual procedimento é mais adequado para cada circunstância.
- 2) Qualificação do manejo perioperatório, envolvendo doador e receptor, com sensível melhora no desempenho funcional precoce do órgão transplantado.
- 3) Implantação de rotinas de seguimento pós-operatório tardio, com reconhecimento antecipado e tratamento mais efetivo das complicações, especialmente aquelas relacionadas à infecção por citomegalovírus e à rejeição crônica, que se manifesta sob a forma de bronquiolite obliterante.

Nesta revisão, abordaremos a discussão dos critérios de seleção dos melhores candidatos ao transplante, baseados em parâmetros clínicos e funcionais que estabelecem uma relação de risco-benefício adequada a cada enfermidade específica. Além disso, o capítulo transcorrerá sobre o receptor, fazendo um breve adendo às novas formas de viabilizar maior número de pulmões para transplante.

INDICAÇÕES

A princípio, qualquer paciente com doença pulmonar terminal, não neoplásica, pode ser considerado candidato a transplante. Os registros internacionais demonstram que enfisema, acompanhado ou não de deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística e hipertensão pulmonar primária ou secundária representam as indicações mais frequentes, mas todas as grandes séries têm experiência com casos isolados de bronquiectasias, sarcoidose, silicose, linfangioliomomatose, entre outros.

As indicações para o transplante de pulmão estão bem definidas em protocolos estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS) e são universalmente aceitas¹.

O CANDIDATO AO TRANSPLANTE DE PULMÃO

Todo paciente de 65 anos ou menos, portador de pneumopatia terminal não neoplásica, com condição ambulatorial preservada, sem outras comorbidades, com perfil psicossocial adequado, sem outras alternativas terapêuticas, seria considerado candidato potencial ao transplante.

O MOMENTO DA INCLUSÃO EM LISTA DE ESPERA

Essa é uma das questões mais importantes, porque envolve a perspectiva de que o pneumopata grave seja colocado em lista em um momento de estabilidade clínica, que lhe permita esperar pelo melhor doador possível, aumentando, com isso, as chances de sucesso. Nas doenças obstrutivas, o VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo) abaixo de 20%-25% tem sido utilizado como principal critério, mas, em fibrose pulmonar, uma capacidade vital forçada (CVF) < 60% coincide com o início de dispneia e deve sinalizar para a inclusão em lista de espera.

Como as enfermidades transplantáveis têm curso absolutamente previsível, atualmente não se justifica que o pneumologista deixe de preparar seu paciente para essa alternativa, muito menos que ela seja apresentada como a “terapia do desespero”.

Em geral, um somatório de critérios clínicos e funcionais determina o momento mais adequado para o início do processo de avaliação, que culminará com a eventual indicação do transplante (Tabela 27.1).

Tabela 27.1. Critérios de seleção de receptor para Tx de pulmão

Pneumopatia terminal	Critérios para o Tx de pulmão
Doença pulmonar obstrutiva crônica	VEF ₁ < 25% do previsto (irreversível) PaCO ₂ ≥ 55 mmHg Paciente com hipertensão pulmonar ou rápida deterioração clínica VEF ₁ ≤ 30%
Fibrose cística	Se VEF ₁ > 30%, piora clínica progressiva (hemoptise, hospitalizações frequentes, deterioração funcional rápida) PaCO ₂ > 50 mmHg e PaO ₂ < 55 mmHg em gasometria arterial de repouso Paciente feminina com rápida piora clínica (pacientes femininas têm pior prognóstico)
Fibrose pulmonar idiopática	Paciente sintomático com doença em progressão apesar de tratamento adequado Perda funcional progressiva, hipertensão pulmonar Capacidade vital < 60% do previsto * DL _{co} (corrigida) < 50% do previsto

* Medida de difusão de monóxido de carbono.

De todas as doenças transplantáveis, a hipertensão pulmonar é a que possui critérios menos seguros de expectativa de vida sem o transplante, porque muitos pacientes apresentam morte súbita por arritmias.

No Brasil não existem números confiáveis quanto aos percentuais de morte em lista de espera, mas nos Estados Unidos esse número chega a 30%².

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO POTENCIAL RECEPTOR

Enquadra-se como potencial candidato o pneumopata com:

- Doença grave, extremamente limitante do ponto de vista funcional;
- Tratamento medicamentoso inefetivo ou indisponível;

- Expectativa de vida, sem o transplante, menor do que dois anos;
- Condição ambulatorial preservada ou recuperável pela reabilitação pulmonar;
- Estado nutricional satisfatório (em geral, peso entre 80% e 120% do previsto para sua idade);
- Condição psicossocial adequada;
- Idade limite do receptor variável conforme o procedimento proposto:
 - Menos de 55 anos para transplante de coração-pulmão;
 - Menos de 60 anos para transplante pulmonar bilateral;
 - Menos de 65 anos para transplante pulmonar unilateral.

CONTRAINDICAÇÕES AO TRANSPLANTE PULMONAR

Absolutas

- Instabilidade clínica grave;
- Infecção extrapulmonar ativa;
- Disfunção de órgãos-alvo, especialmente rim e fígado, que serão agredidos pelas drogas imunossupressoras;
- Neoplasia tratada há menos de três anos;
- Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV);
- Positividade para antígeno da hepatite B;
- Hepatite C com dano hepático comprovado no exame anatomopatológico;
- Coronariopatia intratável com angioplastia ou disfunção ventricular esquerda grave;
- Tabagismo ativo;
- Ausência de adequada estrutura social e familiar de apoio.

Relativas

O conhecimento prático tem demonstrado que certas condições clínicas aumentam o risco do transplante (ventilação mecânica e cirurgia torácica prévia), ou tendem a se agravar pelo tratamento medicamentoso indispensável pós-transplante (hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, *diabetes mellitus*), e nesses casos a relação risco-benefício precisa ser individualmente analisada.

- Analfabetismo – ainda que represente uma condição desfavorável para a autopreservação do paciente, pode ser compensada pela disponibilidade de um familiar que possa administrar os cuidados indispensáveis.
- Altas doses de corticoide – o uso prévio de corticoide é muito frequente entre os candidatos ao transplante de pulmão e, no início da experiência, seu uso foi proscrito no perioperatório pela suspeita de interferência na cicatrização brônquica.

Atualmente, sabe-se que uma dose de 0,2 a 0,3 mg/kg de prednisona é tolerável no pré-operatório, sem interferir no risco cirúrgico³. Por outro lado, a necessidade de doses

maiores do que 20 mg/dia não é frequente, pelo menos, não a partir do momento em que se admite a falência do tratamento clínico e se cogita a realização de transplante.

- Coronariopatia – muitos pacientes candidatos o transplante apresentam doença coronariana relacionada com a idade, tabagismo ou outros fatores de risco.

No protocolo da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, todos os candidatos a transplante, com mais de 45 anos, são submetidos à coronariografia, ainda que o rendimento seja baixo nos pacientes assintomáticos. Um estudo demonstrou, por meio de coronariografia, a presença de lesões graves em apenas 2 de 46 pacientes assintomáticos⁴. Considerando esses dados, alguns centros preferem selecionar os pacientes para a coronariografia usando cintilografia miocárdica com estimulação. Levando-se isso em consideração, nos pacientes com cintilografia normal, a coronariografia é dispensada.

Em todas as grandes séries há casos de colocação de *stents* coronarianos pré-transplante e alguns relatos de revascularização miocárdica realizada contemporaneamente ao transplante⁵.

- Osteoporose – sintomática ou assintomática, pode se agravar com a manutenção da corticoterapia. Muitas vezes o retorno a uma atividade física normal pós-transplante escancara a péssima condição osteoarticular desses pacientes que eram assintomáticos enquanto sedentários. Desse modo, a densitometria óssea deve fazer parte da avaliação dos pacientes em uso crônico de corticoide e o tratamento, ou a prevenção, devem ser iniciados precocemente.
- Ventilação mecânica (VM) – existem muitos relatos na literatura do paciente transplantado com êxito sob VM⁶⁻⁸, mas a inevitável colonização bacteriana da via aérea, muitas vezes por microbiota resistente, tem sido responsabilizada pela maior mortalidade nesse grupo de pacientes.

Mais recentemente, foi considerado importante que se faça a distinção entre os pacientes estáveis que são cronicamente dependentes do ventilador e os pacientes em VM por insuficiência ventilatória aguda. Na análise de 21 pacientes transplantados sob VM, ocorreram três mortes entre os cinco pacientes transplantados em condição instável, enquanto nenhuma morte ocorreu entre os 16 pacientes estáveis transplantados sob VM crônica⁹. Por outro lado, o seguimento desses pacientes mostra que a expectativa de vida em longo prazo dos pacientes transplantados sob VM não é diferente daquela da população geral.

- Infecção crônica – os pacientes com bronquiectasia, associada ou não à fibrose cística, em geral apresentam germes resistentes, em decorrência do uso continuado de antibióticos durante anos ou décadas. Em alguns centros, a colonização por *Burkholderia cepacia* tem sido frequente, enquanto a colonização por fungos e micobactérias é mais rara¹⁰.

Um aspecto interessante é que, apesar da identificação pré-operatória desses agentes na fibrose cística, os índices de infecção pós-operatória não são diferentes dos observados na população sem fibrose cística¹¹.

Do mesmo modo, o achado prévio de *Aspergillus* não aumenta o risco de aspergilose invasiva no pós-operatório¹².

Em contraste com os outros micro-organismos, a presença pré-operatória de *Burkholderia cepacia* aumenta o risco de infecções pós-operatórias por esse bacilo, e alguns centros têm relutado em aceitar esses potenciais candidatos, tendo em vista a demonstração de que a expectativa de sobrevivência em um ano pós-transplante é significativamente menor nesse grupo, quando comparado com pacientes que, sendo igualmente portadores de fibrose cística, não são colonizados por *Burkholderia cepacia* (67% vs. 92%)¹³.

- Cirurgia torácica prévia – procedimentos simples, como drenagem de pneumotórax, biópsia a céu aberto ou lobectomia não complicada, não aumentam o risco cirúrgico pós-transplante pulmonar¹⁴, mas operações mais complicadas, como cirurgia cardíaca prévia, pleurodese ou pleurectomia, aumentam as dificuldades de retirada do órgão a ser transplantado e acrescem risco de sangramento, especialmente quando há necessidade de CEC, pela heparinização indispensável durante o procedimento¹⁵.

Uma situação específica envolve a população com enfisema que foi submetida, em um primeiro momento, à cirurgia redutora do volume pulmonar (CRVP) e, posteriormente, foi encaminhada ao transplante. A experiência, ainda que limitada, sugere que a CRVP prévia não reduz a perspectiva de sucesso de ulterior transplante de pulmão¹⁶.

- Estado nutricional – pacientes nos extremos de nutrição, os obesos e os malnutridos, representam risco aumentado no pós-operatório. Usando-se como referência o índice de massa corporal (IMC), demonstrou-se que ele tinha valor preditivo de mortalidade e que os grupos com $IMC < 17 \text{ kg/m}^2$ e $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ tinham mortalidade maior nos primeiros 90 dias de pós-operatório¹⁷. A correção da desnutrição, especialmente em pacientes muito dispneicos, com fibrose cística grave e $IMC < 18 \text{ kg/m}^2$, pode ser particularmente difícil¹⁸ e, em geral, exige terapia agressiva, que começa com jejunostomia ou gastrostomia.
- Neoplasia prévia – o risco de recidiva de neoplasia previamente tratada sempre existe e sua progressão pode ser acelerada pela imunossupressão. Em um relato que descreve receptores renais que tiveram uma neoplasia tratada antes do transplante, 22% desenvolveram recidiva pós-transplante e 53% dessas recorrências ocorreram naqueles pacientes que tinham sido transplantados de rim nos dois primeiros anos após o tratamento da neoplasia de base¹⁹.

Com base nesses dados, recomendam-se dois anos como tempo mínimo de intervalo entre o tratamento do câncer e a realização de transplante, com exceção do carcinoma basocelular e do carcinoma epidermoide de pele, que, uma vez tratados, não determinam necessidade de tempo de espera. Por outro lado, dados recentes sobre a recorrência de tumores pós-transplante recomendam um período de observação de pelo menos cinco anos em tumores de rim com invasão extracapsular, carcinoma de mama

em estágio 2 ou maior, câncer de cólon mais avançado do que Dukes A e melanoma de nível III ou mais.

Entretanto, existem relatos de carcinomas brônquicos precoces (T1N0M0) insuspeitados que foram incluídos na peça ressecada durante a extração do pulmão nativo para o transplante²⁰. A evolução nesses casos tem sido favorável, sem recidiva ou metástases.

Os pacientes, em geral pediátricos, submetidos ao tratamento de leucemia aguda com quimioterapia e radioterapia, podem desenvolver complicações pulmonares que justifiquem a indicação de um transplante. A experiência nesse grupo é pequena, mas os resultados são comparáveis aos da população geral²¹.

- Alossensibilização – um potencial receptor altamente sensibilizado é um problema grave. A geração de anticorpos aos antígenos dos leucócitos humanos (HLA) pode ser induzida por transfusões sanguíneas, gestação ou transplante prévio.

Os aloanticorpos específicos são identificados *in vitro* por teste que confronta os linfócitos do receptor com os linfócitos de pessoas da população geral (30 a 40 indivíduos), constituindo o que se chama de “painel de células”. Quando os anticorpos estão presentes, há risco de rejeição superaguda se o fenótipo do doador inclui HLA reativo. Consequentemente, os pacientes com painéis altamente positivos podem ser desqualificados para o transplante.

Com um painel positivo para mais do que 5%-10%, torna-se imperiosa a realização de prova cruzada (*crossmatching*) cada vez que surge um potencial doador. Como esse exame demanda de 4-6 horas, essa situação representa um *handicap* negativo para o candidato a transplante de pulmão e, algumas vezes, se opta por outro receptor, com painel negativo, para não atrasar o processo de retirada dos órgãos. Essa conduta se impõe quando o doador está hemodinamicamente instável e a protelação à espera da prova cruzada pode significar parada cardíaca, com a perda do doador.

Duas estratégias têm sido usadas para reduzir a alorreatividade de HLA em transplante de outros órgãos sólidos^{22,23} e podem ser utilizadas para viabilizar o transplante de pulmão em receptores sensibilizados:

- Uso de imunoglobulina endovenosa;
- Plasmáfereze associada à ciclofosfamida.

Várias estratégias de dessensibilização têm sido investigadas para reverter rejeições agudas mediadas por anticorpos ou para a remoção de anticorpos anti-HLA pré-formados, com a perspectiva de permitir a realização do transplante. Essa experiência promissora, desenvolvida inicialmente para o transplante renal⁵, tem sido utilizada esporadicamente, mas com resultados interessantes em pacientes com indicação de transplante pulmonar. Em contrapartida, o manejo da rejeição hiperaguda tem se mostrado efetivo em situações antes incontroláveis²⁴.

TRANSPLANTE UNILATERAL X TRANSPLANTE BILATERAL

Existem duas situações pacíficas na seleção do procedimento: a fibrose pulmonar idiopática ou secundária, na qual a eficácia do transplante unilateral está suficientemente testada; e a doença supurativa bilateral, em que a necessidade de transplante duplo é inquestionável.

Nas outras situações, a escolha do procedimento carece de discussões e da análise de circunstâncias peculiares ao receptor.

A escassez de doadores tem estimulado o uso dos chamados doadores subótimos ou marginais, e, nesses casos, a realização de transplante bilateral é providencial, propiciando mais parênquima pulmonar para suportar as exigências do pós-operatório.

O enfisema difuso tem sido tratado, em muitos casos, com transplante unilateral, mas a maior durabilidade do enxerto e o previsível melhor desempenho funcional do transplante duplo têm estimulado sua indicação em pacientes mais jovens.

Por outro lado, a presença de enfisema com bolhas grandes também torna recomendável o transplante duplo, evitando-se os riscos de hiperinsuflação do pulmão nativo no pós-operatório.

Na hipertensão pulmonar, a experiência inicial foi com transplante unilateral, que já demonstrou sua efetividade na reversão da *cor pulmonale* e na boa qualidade de vida do transplantado, mas as complicações pós-operatórias decorrentes da extraordinária resistência ao fluxo no pulmão nativo, que transfere praticamente toda a perfusão para o pulmão transplantado e acarreta dessaturação severa caso ocorra qualquer disfunção no órgão recém-transplantado, têm apontado para o transplante duplo em pacientes com hipertensão pulmonar.

Nas doenças supurativas, não há discussão, sendo o transplante bilateral obrigatório, pois não seria possível deixar um foco de supuração grosseiro, que fatalmente acarretaria a morte por sepse, em paciente que, depois do transplante, se tornará um imunodeprimido.

TRANSPLANTE CARDIOPULMONAR

A substituição simultânea dos pulmões e do coração em bloco foi considerada, no início dos anos 1980, como a técnica mais adequada para tratar pneumopatias terminais, muitas vezes associadas a algum grau de disfunção cardíaca. Desse modo, a técnica de biópsia miocárdica recém-desenvolvida apresentava-se como modalidade segura de reconhecimento precoce de rejeição do enxerto. A experiência, no entanto, demonstrou que se partia de premissas falsas: as rejeições raramente eram sincrônicas, sendo muito mais frequentes no pulmão do que no coração, e a morbimortalidade no transplante cardiopulmonar era maior do que a observada no transplante pulmonar isolado.

Tais observações, adicionadas à constatação de que as eventuais alterações cardíacas presentes no pré-transplante eram reversíveis em curto prazo, somaram-se à escassez de doadores de órgãos para mudar a orientação inicial. Não parecia coerente desperdiçar os escassos corações disponíveis em receptores nos quais a substituição do coração fosse desnecessária.

Atualmente, o transplante cardiopulmonar tem sido reservado a uma diminuta população representada pelos portadores de síndrome de Eisenmenger (incurrigível cirurgicamente), aos coronariopatas graves e aos pacientes com miocardiopatia dilatada, associados à hipertensão pulmonar severa^{25,26}.

TRANSPLANTE LOBAR

A experiência pioneira de Starnes buscou solucionar uma dificuldade importante: a de obter órgãos de tamanho adequado para receptores muito pequenos²⁷. Como o doador pediátrico é ainda mais raro e havia uma demanda crescente de receptores em estado crítico, especialmente entre os portadores de fibrose cística, o transplante bilobar, a partir de doadores familiares, se apresentou como uma proposta ousada e inteligente.

Com o decorrer do tempo, a vivência prática consagrou duas observações:

- O transplante deve ser bilobar, pois um lobo só não oferece parênquima suficiente para suportar as exigências do pós-operatório e eventuais perdas funcionais relacionadas a complicações frequentes, como injúria de reperfusão, rejeição aguda, infecção, entre outras;
- Os episódios de rejeição aguda são frequentes, porque os jovens têm mecanismo imunológico muito ativo e costumam ser assimétricos, por se tratar de dois doadores diferentes. A rejeição crônica, entretanto, é mais rara, e essa diferença fundamental se deve à similitude imunológica decorrente do parentesco entre receptor e doadores (pais, irmãos e tios têm sido os doadores preferenciais para esse grupo).

A técnica proposta por Starnes utiliza os lobos inferiores, direito e esquerdo, removidos de doadores diferentes (pai e mãe, na maioria das vezes), para substituir, respectivamente, um e outro pulmão²⁸.

As semelhanças anatômicas do lobo inferior com o pulmão correspondente facilitam significativamente a técnica do implante lobar.

A tolerância imunológica favorecida pelo parentesco certamente tem participação expressiva nos resultados tardios: enquanto nos transplantes com doadores cadavéricos, a expectativa de sobrevivência em cinco anos é de apenas 50%; com doadores vivos e aparentados, essa expectativa sobe para 75%. Esses dados favoráveis levaram o grupo de Starnes a considerar o transplante bilobar com doadores vivos o transplante ideal para crianças e adolescentes²⁹.

A grande ameaça que paira sobre o programa de transplantes com doadores vivos é a morbimortalidade dos doadores. Ainda que não tenha sido relatado nenhum caso de morte em mais de 500 lobectomias realizadas para esse fim, algumas complicações importantes têm sido descritas³⁰.

INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE POR ENFERMIDADES

A – Enfisema pulmonar

O momento mais adequado para indicação do transplante em doenças obstrutivas é uma questão difícil e ainda com algumas controvérsias. A sobrevida no primeiro ano após o transplante pulmonar, segundo o registro da *International Society of Heart and Lung Transplantation*, é de 74% para receptores com DPOC.

Por outro lado, sabe-se que a sobrevida em três anos de pacientes com enfisema difuso ou com deficiência de alfa-1-antitripsina varia de 60%-70%, com o VEF1 entre 25% e 30%.

Por essa razão, para que se indique o transplante pulmonar, a probabilidade de o paciente estar vivo no ano seguinte sem o transplante deve ser menor que a probabilidade de estar vivo no primeiro ano após o transplante.

Um paciente com menos de 20% de VEF1 significa uma expectativa de vida menor do que 18 meses. Outro parâmetro útil na avaliação de risco é o achado de hipercapnia; quando um paciente apresenta $\text{PaCO}_2 > 51$ mmHg, sua expectativa de vida em dois anos é de apenas 50%.

Os critérios atualizados para inclusão de pacientes com DPOC em lista de espera são os seguintes:

- $\text{VEF}_1 < 20\%$ do previsto, pós-broncodilatador;
- $\text{DL}_{\text{CO}} < 20\%$ do previsto;
- Hipoxemia de repouso ($\text{PaO}_2 < 55\text{-}60$ mmHg);
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg);
- Hipertensão pulmonar secundária importante [pressão média da artéria pulmonar (PMAP) > 35 mmHg ou pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 45 mmHg];
- Declínio importante do VEF_1 ;
- Internações frequentes, sugerindo perda de controle da doença;
- Preferência por pacientes dependentes de O_2 ;
- Mais recentemente, dispneia $>$ grau IV, impossibilidade de cirurgia de redução de volume pulmonar, presença de doença homogênea, deficiência de alfa-1-antitripsina e índice de massa corporal (IMC) < 20 , têm sido referidos como elementos que devem apressar a inclusão em lista de espera em pacientes com DPOC.

O transplante pode ser unilateral ou bilateral, e essa escolha precisa ser individualizada: o transplante unilateral é um procedimento mais simples, com menor morbidade e com resultado funcional adequado^{31,32}. Além disso, permite a utilização do segundo pulmão em outro receptor.

O transplante duplo é um procedimento mais demorado e complexo, mas assegura ganho funcional maior e, sem dúvida, é a melhor alternativa em pacientes com componente bronquítico grave ou com enfisema bolhoso, que acarretaria risco adicional de hiperinsuflação do pulmão nativo no pós-operatório.

No transplante unilateral, a tendência óbvia é transplantar o pulmão mais comprometido. Essa seleção é feita pela cintilografia perfusional.

Quando a enfermidade é simétrica, prefere-se transplantar o pulmão direito, por duas razões principais:

- É o maior dos dois pulmões;
- Se ocorrer hiperinsuflação do pulmão nativo, é preferível que esse pulmão esteja à esquerda, onde haverá maior facilidade de acomodação espacial pela descida mais fácil do hemidiafragma esquerdo. A distensão do pulmão direito pode determinar redução do retorno venoso por compressão de cavidades cardíacas de baixa pressão (Figura 27.1).



Figura 27.1. Masculino, 58 anos, portador de enfisema severo ($VEF_1 = 14\%$), submetido a transplante unilateral direito. Controle radiológico quatro anos depois.

A tendência moderna é de que, sempre que possível, se faça transplante bilateral, especialmente em pacientes com menos de 50 anos, considerando-se o resultado funcional previsivelmente melhor no transplante duplo e sobrevida levemente superior, em três (72% *vs.* 60%) e em cinco anos (68% *vs.* 43%)³³. Quando foi analisada separadamente a sobrevida em três anos da população com mais de 60 anos, essa tendência se inverteu: o transplante unilateral apresentou melhores índices do que o bilateral (54% *vs.* 45%), o que se explica pela maior morbimortalidade do transplante bilateral na população mais idosa. Nesse estudo, que revisou retrospectivamente 2.000 casos de transplantados por enfisema, não havia um número significativo de pacientes com mais de 60 anos para determinar se essa vantagem persistia aos cinco anos²⁴.

Na experiência médica, apenas 1/3 dos doadores tem ambos os pulmões aproveitáveis, por isso se tem buscado uma solução alternativa: no transplante unilateral por enfisema, utilizam-se preferentemente doadores maiores do que o receptor, de tal maneira que o pulmão transplantado, na medida do possível, preencha a caixa torácica distendida pelo enfisema. Os resultados funcionais têm sido superiores aos observados quando o pulmão transplantado provinha de um doador de tamanho semelhante ao do receptor e, com isso, tinha-se um pulmão muito menor do que a caixa torácica, o que determinava desvio homolateral do mediastino e facilitava a hiperexpansão do pulmão nativo.

B – Fibrose cística

Igualmente, na fibrose cística os parâmetros funcionais têm sido usados para prever a sobrevida sem o transplante. Segundo uma publicação do grupo de Toronto, menos de 40% dos pacientes com $VEF_1 < 20\%$ do previsto sobrevivem por dois anos, e esse índice sobe para 55% quando o VEF_1 se situa entre 20%-30%³⁴.

Hipoxemia ($PaO_2 < 55$ mmHg) e hipercapnia ($PaCO_2 < 50$ mmHg) também são acompanhadas de alta mortalidade em dois anos.

Com a intenção de determinar quais pacientes têm benefício com o transplante, em termos de mortalidade, um estudo retrospectivo da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* (CFFPR) foi realizado, utilizando duas coortes com mais de 5.800 pacientes cada, para criar e validar um modelo preditivo de sobrevida³¹.

Vários elementos foram considerados preditivos de risco e devem ser utilizados como fatores determinantes de inclusão em lista de espera:

- Idade mais avançada;
- VEF_1 mais baixo (como porcentagem do previsto);
- Sexo feminino;
- Baixo peso corporal;
- Insuficiência pancreática;
- *Diabetes mellitus*;
- Infecção por *Staphylococcus aureus*;
- Infecção por *Burkholderia cepacia*;
- Exacerbações pulmonares frequentes.

Por causa do risco de sepse, os dois pulmões devem ser removidos e, ainda que o transplante cardiopulmonar tenha sido proposto por alguns centros, o transplante bilateral é considerado o procedimento-padrão em fibrose cística^{35,36}. Relatos esporádicos têm descrito resultados satisfatórios em transplante conjugado de pulmões-fígado em pacientes císticos com cirrose associada³⁷.

Em pacientes pediátricos e adolescentes, em que a obtenção de doadores de tamanho compatível é menos provável, tem sido empregado o transplante bilobar com doadores vivos, com resultados promissores³⁸ (Figura 27.2).

Alguns serviços rejeitam pacientes com a bactéria *Burkholderia cepacia*, ao passo que outros consideram que os riscos, inequivocamente maiores, não justificam a exclusão. A presença de *Aspergillus* no receptor também é uma questão controversa, mas a maioria dos centros não considera esse tipo de colonização como fator de risco significativo.

Há consenso de que a preparação pré-operatória é fundamental e, nesse sentido, é crítica a reabilitação muscular e, muito especialmente, a nutricional, mesmo que para isso se empreguem técnicas invasivas como gastrostomia e jejunostomia.

Também é importante o controle prévio da infecção da via aérea superior, e muitas vezes a realização de sinusostomias amplas é indispensável no tratamento efetivo da sinusite. Cabe considerar o risco inerente à anestesia geral, indispensável nesse tipo de procedimento.

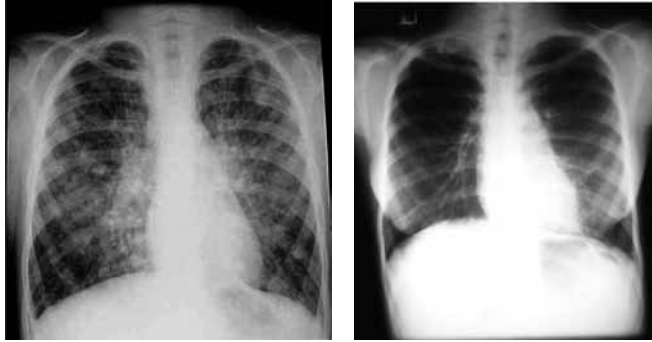


Figura 27.2. Radiografias: pré-operatório com as imagens características de fibrose cística terminal e pós-operatório de dez anos. Caso clínico: Feminina, 7 anos, fibrose cística com dependência de O_2 há dois anos. Recebeu um lobo inferior da mãe e de uma irmã. Excelente evolução, com preservação funcional ao longo do tempo.

C – Fibrose pulmonar idiopática

Ainda que o tratamento adequado da fibrose pulmonar idiopática com agentes citotóxicos e antifibróticos possa estabilizar ou retardar o curso da doença, a sobrevida média a partir do diagnóstico oscila em torno de 6,5 anos, com indicação de transplante na maioria dos casos, a menos que existam comorbidades impeditivas.

São considerados indicadores de mau prognóstico a pneumonite intersticial usual (comparada com a pneumonite descamativa ou com a pneumonite intersticial inespecífica), achados histológicos de mais fibrose e menos celularidade, sexo masculino, perda funcional progressiva e falta de resposta ao tratamento clínico.

Como regra, os encaminhamentos para transplante têm sido tardios, e os índices de morte em lista de espera têm sido mais altos nesse do que em qualquer outro grupo de pacientes⁴.

Como é impossível prever o ritmo da doença em determinado paciente, a tendência moderna é que ele comece a ser acompanhado pelo grupo de transplante a partir do diagnóstico³⁹ e que a falta de resposta ao tratamento medicamentoso, a dessaturação induzida por exercício, a hipoxemia em repouso, a queda continuada na capacidade vital e a perda de peso sejam considerados indicativos de pronta inclusão em lista de espera.

A maioria dos pacientes tem sido encaminhada com necessidades crescentes de oxigênio e com indícios de hipertensão pulmonar, que são achados tardios no curso da doença e sinalizam para uma sobrevida incompatível com o tempo médio de espera por um doador. É injustificável que portadores de doença com história natural medida em anos sejam encaminhados para o transplante com expectativa de vida de poucas semanas.

O transplante unilateral tem sido o procedimento de eleição na fibrose pulmonar, pois, com a baixa complacência e a elevada resistência ao fluxo no pulmão nativo, tanto a ventilação quanto a perfusão se farão preferentemente no pulmão transplantando, não ocorrendo nenhum tipo de *shunt*, e os resultados funcionais são satisfatórios³³ (Figura 27.3).

Caso clínico: feminina, 42 anos, fibrose pulmonar idiopática assimétrica (29% de perfusão à esquerda) e hipertensão pulmonar secundária, submetida a transplante unilateral esquerdo.

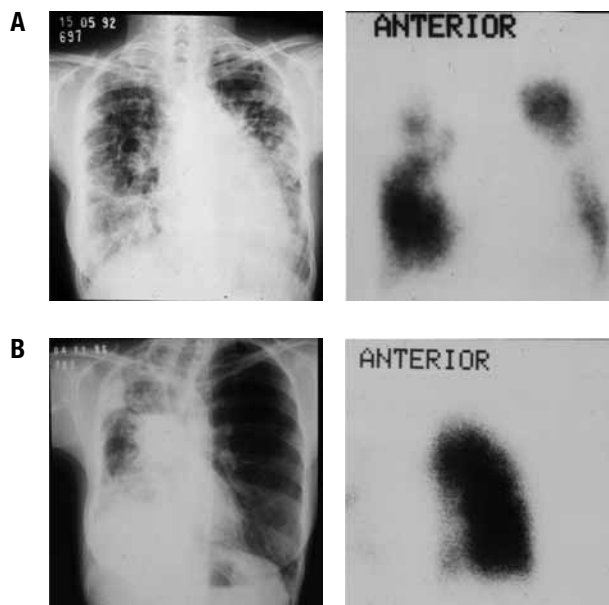


Figura 27.3. (A) Radiografia mostrando fibrose difusa e sinais de *cor pulmonale*. Cintilograma documentando o predomínio de perfusão à direita (71%). (B) Radiograma do quarto ano pós-Tx, com progressão da fibrose no pulmão nativo e perfusão quase exclusiva do pulmão transplantado à esquerda (95%).

Quando, no entanto, surgem bolhas, cistos ou bronquiectasias na fase final de fibrose pulmonar, predispondo a infecções, o transplante duplo pode ser necessário. O transplante em fibrose deve ser preferencialmente à esquerda, por ser esse pulmão o menos participativo quando a enfermidade for simétrica e pela maior facilidade de acomodação da cavidade ao pulmão transplantado.

D – Hipertensão pulmonar primária (HPP) e síndrome de Eisenmenger

Em um primeiro momento, o transplante cardiopulmonar e, posteriormente, o transplante pulmonar, simples ou duplo, foram colocados como as únicas alternativas para os casos de hipertensão pulmonar severa. Essas estratégias foram subsequentemente desbancadas pela terapia vasodilatadora, principalmente depois do surgimento de drogas novas e efetivas.

Há algum tempo, documentou-se que o uso de anticoagulantes aumentava a expectativa de vida dos pacientes⁴⁰ e que cerca de 1/3 deles respondiam ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio, com muito melhor expectativa de vida entre os respondedores a essa terapia⁴¹. Apesar das dificuldades de administração, demonstrou-se que o uso de infusão contínua de

prostaciclina, ou PGI₂, produz melhora sintomática e hemodinâmica, além de prolongar a sobrevida⁴². Quando a terapia vasodilatadora foi comparada com o transplante, verificou-se que os resultados eram superponíveis nos dois grupos em três anos.

O avanço seguinte foi o surgimento de drogas igualmente eficazes e de administração mais fácil, entre elas epoprostenol, sildenafil, bosentana, sitaxsentan, ambrisentana e iloprostina inalável. Uma publicação recente propõe o uso, com base em evidências, de cada uma dessas drogas, em um fluxograma em que cada passo seguinte depende da resposta terapêutica apresentada⁴³.

De qualquer modo, em relação ao final dos anos 1980, é indiscutível a mudança de estratégia, com a passagem do transplante à condição de terapia adjuvante, reservada àqueles casos em que não houve resposta clínica ou hemodinâmica ao uso de vasodilatadores.

Como a resposta clínica não é previsível nem constante, buscou-se correlação entre o risco de morte e os índices hemodinâmicos e a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA), para não perder a perspectiva de transplante.

Com esses elementos, foi criada uma equação baseada no perfil hemodinâmico para determinar a probabilidade de sobrevida nos não respondedores. Para pacientes com pressão média na artéria pulmonar = 61 mmHg, pressão de átrio direito = 10 mmHg, índice cardíaco = 2,35 L/min/m², a probabilidade de sobrevida atuarial estimada em um, dois e três anos é de 70%, 57% e 47%, respectivamente³.

A presença de hiperbilirrubinemia é considerada de mau prognóstico, pois significa hipertensão porta e cirrose cardíaca e, quando persiste, apesar da melhora dos parâmetros hemodinâmicos, representa uma perspectiva sombria para o transplante⁴⁴.

A septostomia atrial com balão é considerada uma ponte para o transplante em casos selecionados que não responderam à terapia medicamentosa⁴⁵.

Diferentemente dos pacientes de HPP, os portadores de síndrome de Eisenmenger têm história natural mais benigna, mesmo quando os parâmetros hemodinâmicos são semelhantes aos dos pacientes com HPP⁴⁶, o que certamente explica os benefícios, ainda que transitórios, da septostomia atrial.

A persistência em classe III ou IV da NYHA, pressão média na artéria pulmonar acima de 65 mmHg, pressão de átrio direito > 10 mmHg, saturação venosa > 61%, débito cardíaco abaixo de 2,5 L/min/m² e síncope frequentes ilustram a gravidade do quadro e apontam para a necessidade de transplante.

O transplante pode ser unilateral ou bilateral e um relato que descreve a experiência com 58 pacientes tratados em uma única instituição não mostrou diferenças quanto ao tempo de intubação, internação em terapia intensiva ou sobrevida em um e quatro anos, nos dois tipos de transplante⁴⁷.

Admitindo-se que o transplante pulmonar unilateral conduz a resultados funcionais satisfatórios, não se pode negar que o pós-operatório é mais tormentoso, considerando a enorme resistência ao fluxo no pulmão nativo, que determina transferência quase completa da perfusão para o pulmão transplantado e provoca sérios distúrbios da relação ventilação-perfusão

caso ocorra qualquer complicação precoce no enxerto. Em razão disso, a maioria dos centros tem preferido o transplante bilateral em hipertensão pulmonar (Figura 27.4).

Em todos os casos, o uso de CEC é mandatório. Nos últimos anos cresceu, no mundo todo, a tendência de substituir a CEC pelo uso de ECMO.

Caso clínico: masculino, 46 anos, dispneia aos mínimos esforços. Hipertensão pulmonar severa (PSAP = 123 mmHg). Resposta inicial aos vasodilatadores muito pobre, desenvolvendo, posteriormente, tolerância medicamentosa, deixando de responder. Síncope frequentes. Indicado o transplante bilateral.

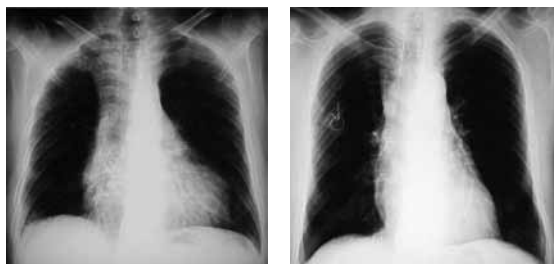


Figura 27.4. Radiografias do pré-operatório com sinais de severa hipertensão arterial pulmonar (PSAP = 123 mmHg) e do pós-operatório de transplante bilateral com reconfiguração cardíaca depois que a pressão arterial pulmonar se normalizou.

E – Indicações menos frequentes

• Linfangioliomiomatose (LAM)

É uma proliferação de células musculares lisas no pulmão, acompanhada de degeneração cística, que acomete mulheres em idade fértil e pessoas de qualquer sexo que apresentem esclerose tuberosa.

Dificuldades diagnósticas:

- Muitas vezes tratada como asma ou DPOC.
- História de pneumotórax recorrente deve alertar para o diagnóstico de LAM.
- Imagem da TC (tomografia computadorizada) de alta resolução é altamente sugestiva.

Pistas para o diagnóstico:

- Mulher jovem com doença pulmonar intersticial, associada a algum grau de hiperinsuflação pulmonar, pneumotórax ou quilotórax (eventualmente quiloopericárdio).
- Manifestações extrapulmonares da doença (angiomiolipoma renal, ascite quilosa, entre outras).

Progressão da doença:

- O ritmo de progressão é variável, com perda média anual de 150 mL de VEF₁. Em uma série americana de 32 pacientes, 78% estavam vivos depois de 8,5 anos

do diagnóstico⁴⁸. Em estudo com 46 pacientes do Japão e Coreia, apenas 38% estavam vivos depois de 8,5 anos⁴⁹.

Alternativas terapêuticas:

- Tratamento clínico com hormônios: o uso de progesterona não parece retardar a progressão da doença⁵⁰.
- Ooforectomia é cogitável em pacientes jovens, com resultados inconstantes.
- Transplante de pulmão em formas avançadas ($VEF_1 < 25\%-30\%$), quando começam as limitações funcionais significativas.

Tx unilateral ou bilateral?

- Transplante unilateral: função pulmonar adequada, tecnicamente mais simples, mais fácil obtenção de doador, menor reserva funcional se ocorrer bronquiolite obliterante.
- Transplante bilateral: tecnicamente mais complexo, apenas 1/3 dos doadores de pulmão é doador dos dois pulmões; sobrevida mais longa e melhor qualidade de vida.
- Em uma série grande de 37 pacientes transplantados, em 27 o transplante foi unilateral. O transplante deve ser bilateral quando há história de broncorreia.

Existe risco baixo, mas não desprezível, de recidiva da doença no pulmão transplantado⁵¹. Publicação recente demonstrou que a mesma mutação genética identificada numa paciente com LAM foi encontrada depois no órgão transplantado quando ocorreu a recidiva. Esses dados revelam que as células benignas da LAM podem migrar para o órgão transplantado, determinando recorrência da doença⁵².

• Sarcoidose

É uma doença sistêmica, com o desenvolvimento de granulomas sem necrose nos órgãos afetados. O envolvimento pulmonar é frequente; casos fatais são raros, mas em 75% deles a morte decorre de insuficiência respiratória.

Em muitos casos, a doença evolui sem tratamento, mas, quando necessário, o uso de corticoide representa a terapia mais importante, responsável pela estabilização ou regressão na maioria dos casos. Um pequeno percentual apresenta progressão, apesar do tratamento, e pode caracterizar indicação para transplante na fase avançada da doença.

Em uma série de 43 pacientes listados para transplante de pulmão na Universidade da Pensilvânia, 23 (55%) morreram enquanto aguardavam o transplante, e a PMAP > 35 mmHg foi considerada o elemento de maior valor preditivo de risco.

Um grande estudo que acompanhou 405 pacientes listados para transplante de pulmão por sarcoidose, nos Estados Unidos, entre 1995 e 2000, documentou a ocorrência de 111 mortes em lista de espera (27,4%). Nesse grupo de mau prognóstico, a raça negra, a dependência de altas doses de oxigênio e a presença de hipertensão pulmonar ($PMAP = 31,7 \pm 11,5$ mmHg,

nos sobreviventes, comparado com $41,4 \pm 14,4$ mmHg nos não sobreviventes, $p < 0,01$) representaram os elementos de maior valor preditivo de risco de morte em lista de espera⁵³.

O transplante, à semelhança de outros casos de fibrose pulmonar avançada, pode ser unilateral, a menos que a presença de bolhas ou cistos infectados, ou eventualmente bronquiectasias, torne obrigatório o transplante duplo.

A sarcoidose é, aparentemente, a doença com maior potencial de recidiva no pulmão transplantado.

• Silicose

É uma pneumopatia grave, com tendência a ser progressiva, resultante da inalação de cristais de sílica. Apesar de ser uma doença evitável, continua sendo uma tragédia para muitos trabalhadores pobres de países subdesenvolvidos.

Existem muitas evidências de que a reação inflamatória pulmonar, que finalmente resulta em severa restrição, continua depois que a exposição à sílica foi interrompida, o que se explica pela persistência da substância nos alvéolos³⁹.

O diagnóstico, em geral, tem sido feito na fase avançada da doença, quando já estão presentes os indícios de insuficiência respiratória, que a espirometria revela tratar-se de uma forma mista, obstrutiva e restritiva⁵⁴. Quando o transplante é cogitado, usualmente os pacientes apresentam sinais de destruição pulmonar com os grosseiros conglomerados fibroa-telectásicos nos lobos superiores, destruição dos lobos inferiores por enfisema e calcificações parenquimatosas e ganglionares típicas da silicose. Também está descrita a ocorrência de esclerodermia como complicação da exposição à sílica.

Não há na literatura relato específico de transplante em silicose, ainda que alguns centros europeus tenham alguma experiência. A vivência prática da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre é pequena (apenas 4% ou 8 de 207 transplantes realizados em 15 anos). Todos esses casos foram submetidos a transplante unilateral, com seis sobrevividas em longo prazo.

Por ocasião do transplante, todos os nossos pacientes tinham menos de 35 anos, estavam em uso contínuo de O₂ e apresentavam algum grau de hipertensão pulmonar, o que tornou a CEC transoperatória necessária em 7 de 8 transplantes. A CEC, como se sabe, exige anticoagulação, o que resulta em sangramento aumentado, especialmente considerando o quanto é cruenta a pneumonectomia do receptor, realizada invariavelmente pelo plano extrapleural, em decorrência do extraordinário espessamento pleural que caracteriza o pulmão silicótico em fase avançada.

O pós-operatório precoce desses pacientes se assemelha ao dos portadores de hipertensão pulmonar, com desvio subtotal da perfusão para o pulmão transplantado e tendência à dessaturação severa se ocorrer alguma disfunção precoce do enxerto.

O pós-operatório tardio também apresenta uma peculiaridade: a reconhecida associação entre silicose e tuberculose aumenta o risco dessa infecção, especialmente pela necessidade de imunossupressão. Três dos seis transplantados da Santa Casa de Porto Alegre com

sobrevida longa apresentaram tuberculose, o que representa uma complicação importante, decorrente da interação desfavorável entre os tuberculostáticos e os imunossupressores, especialmente a ciclosporina.

• Câncer de pulmão

Tal neoplasia tem sido referida como contraindicação ao transplante em geral, contudo o carcinoma bronquíolo-alveolar – uma apresentação pouco frequente do câncer de pulmão, com tendência a manter-se restrito ao órgão de origem – tem muitas vezes merecido a cogitação de um transplante bilateral.

Em um relato de nove pacientes, descrevem-se quatro sobrevividas de mais de cinco anos, e em dois casos a recidiva pulmonar do tumor era localizada e pôde ser tratada com lobectomia e pneumonectomia⁵⁵.

Já existem alguns relatos na literatura sobre transplante em pacientes com tumores precoces (estágio I-A) e má reserva funcional, com resultados animadores⁵⁶.

Também foi relatada, recentemente, a experiência com transplante bilateral em portadores de metástases pulmonares múltiplas de tumores de baixo grau, por exemplo, formas menos agressivas de leiomiiossarcomas³⁶.

Além do rigoroso estadiamento inicial, é indispensável que esses pacientes sejam reestadiados enquanto esperam pelo transplante²³.

É fundamental, na seleção dos pacientes, que se excluam os portadores de envolvimento mediastinal; para isso, tem sido recomendada a mediastinoscopia com patologia de congelação por ocasião do transplante.

• Retransplante

Complicações pós-operatórias relacionadas com disfunção precoce do enxerto ou com deiscência da anastomose brônquica, intratáveis conservadoramente, caracterizam indicações dramáticas de retransplante e que, como era de esperar, encontram como principal obstáculo a indisponibilidade de um novo doador com a brevidade exigida. Em todas as séries, nesse grupo de pacientes, o retransplante se acompanha de elevada mortalidade.

Com maior frequência, pondera-se a indicação do retransplante nos pacientes com perda tardia do enxerto, em geral associada à bronquiolite obliterante, uma complicação de etiologia multifatorial, mas, em geral, associada à rejeição crônica, e que representa a causa de morte mais frequente na evolução tardia dos transplantados de pulmão.

Uma série de 72 pacientes portadores de bronquiolite obliterante e retransplantados em vários centros foi revisada por Novick. Trinta e nove por cento deles continuavam vivos depois de dois anos, com boa condição funcional.

A preservação da condição ambulatorial e a estabilidade clínica são consideradas fundamentais para a indicação de retransplante. Nos casos de retransplante por perda tardia do enxerto por bronquiolite, é constante a presença de bronquiectasias e colonização por

germes multirresistentes. Por conta disso, uma mudança de conceito em retransplante foi o estabelecimento do transplante bilateral como obrigatório, independentemente de qual tenha sido o transplante original. Numa fase inicial em que usamos o transplante unilateral, fizemos cinco retransplantes com sobrevida em 12 meses e na segunda fase, com transplante bilateral, fizemos oito retransplantes com sete sobrevidas, equiparando-se o retransplante ao transplante original em termos de resultados em 12 meses.

Uma consideração sempre levantada é a questão ética do quanto é razoável utilizar um órgão tão escasso em um transplante com menor perspectiva de sucesso e em um receptor que já teve a sua chance de ser transplantado, preterindo-se, com isso, outro receptor, igualmente necessitado e com mais probabilidade de êxito.

A essa questão – que, assim colocada, parece de simples resposta – se contrapõe uma relação afetiva de inigualável densidade, que caracteriza o vínculo de um paciente transplantado com o grupo médico que compartilhou com ele todas as etapas, desde a expectativa pelo primeiro transplante, passando pela euforia de respirar outra vez, até a trágica constatação de que o desespero da insuficiência respiratória está de volta e alguma coisa precisa ser feita. Desistir de um paciente nessa circunstância envolve extraordinário sofrimento de todos envolvidos com ele.

ENCAMINHAMENTO DE UM POTENCIAL CANDIDATO AO TRANSPLANTE DE PULMÃO

Parece muito razoável que os pacientes candidatos potenciais ao transplante sejam submetidos a uma avaliação preliminar no seu sítio de origem, antes do encaminhamento ao centro de transplante, evitando-se, com isso, deslocamentos sofridos e onerosos, que podem resultar em frustração de esperança se houver alguma contra-indicação ao anunciado transplante.

Os seguintes exames são fundamentais na triagem dos potenciais candidatos:

- Radiografia de tórax atualizada;
- TC de alta resolução de tórax;
- TC de seios da face (especialmente importante em doenças supurativas);
- Provas de função pulmonar;
- Avaliação funcional com teste de esforço, por exemplo, teste de caminhada dos 6 minutos;
- Eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma, com estimativa de pressão na artéria pulmonar;
- Cintilografia miocárdica, com estimulação, em pacientes com fatores de risco para coronariopatia;
- Cintilografia pulmonar perfusional;
- Coronariografia em pacientes com mais de 45 anos;
- Ecografia abdominal total;
- Densitometria óssea em pacientes com mais de 40 anos;

- Sorologias para hepatites;
- Sorologia para HIV;
- Tipagem sanguínea;
- Depuração de creatinina endógena (24h);
- Provas de função hepática.

Esses exames devem ser enviados ao centro de transplantes para análise e agendamento da primeira consulta desse provável candidato ao transplante de pulmão.

ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR O NÚMERO DE DOADORES

O transplante de pulmão é uma terapia que está sendo realizada em todo o mundo, com números crescentes a cada ano. De acordo com *Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report 2013, from the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation*, em 2011 foram notificados 3.640 transplantes pulmonares em comparação com apenas 1.712 casos anuais de uma década atrás^{57,58}. E esses números tendem a aumentar, uma vez que uma quantidade crescente de pacientes com doenças pulmonares em fase terminal tem sido indicada para transplante, como já visto neste capítulo.

No entanto, a quantidade de pulmões adequados para o transplante não seguiu a mesma tendência, e essa equação gera considerável mortalidade na lista de espera (15,4% por ano de lista de espera dos EUA, de 2010 a 2012). O que se percebe é que, além de haver número insuficiente de doadores de órgãos num quadro geral, ainda há considerável perda de pulmões doados, que se tornam inviáveis ao transplante por causa de fatores ou mecanismos nocivos durante o processo de doação de órgãos em doadores com morte encefálica (como pneumonia adquirida por ventilação, edema neurogênico, edema pulmonar por hiperinfusão hídrica e barotrauma) e também pelo que se preconiza como órgão viável de um doador ideal (idade inferior a 55 anos, carga tabágica inferior a 20 anos-maço, sem história de trauma de tórax, Rx de tórax limpo, P/F > 300, ausência de secreções purulentas em vias aéreas, escarro livre de micro-organismos). Assim sendo, não é surpreendente que a maior parte dos pulmões de doadores não possa ser utilizada para transplante [39%, Eurotransplant, 2012; 78%, SRTR-US (*Scientific Registry of Transplant Recipients – United States*), 2012]⁵⁸.

Para reverter esse panorama, estratégias a fim de viabilizar maior número de pulmões para transplante vêm sendo adotadas ao longo dos anos, sendo elas:

- Expansão dos critérios convencionais na seleção de doadores;
- Implementação de perfusão pulmonar *ex vivo* (PPEV).

Expansão dos critérios convencionais na seleção de doadores

Os critérios convencionais de seleção de doadores com morte encefálica comprovada faz com que seja considerada viável ao transplante pulmonar menos de metade dos doadores

de órgãos para transplante. Contudo, esses critérios, que vão dos parâmetros gerais para doadores de órgão em geral até os específicos para doadores de pulmões citados acima, têm sido revisitados, a fim de aumentar o número de pulmões que vão a transplante.

Dada a relevância do assunto, já foram publicados diversos estudos que abordam o uso de doadores com critérios estendidos e, inclusive, um estudo de revisão resumiu os resultados de dez estudos realizados entre 1993-2010, trazendo a melhor atualização até o momento⁵⁹. Embora não tenham sido observadas diferenças claras na sobrevivência em médio ou longo prazo, quatro desses estudos revelaram piores resultados iniciais [tais como mortalidade em 30 a 90 dias, unidade de terapia intensiva (UTI) e internação hospitalar e necessidade de oxigenioterapia na chegada à UTI]. Recentemente, o grupo Hannover mostrou um algoritmo interessante, propondo a utilização de pulmões de doadores com critérios estendidos para os receptores de menor risco, visto que os resultados foram considerados satisfatórios⁶⁰.

Apesar de o primeiro transplante bem-sucedido ter sido realizado com doador pós-para-cardíaca (DCD – *donation after cardiac death*), o potencial do DCD para resolver parcialmente a escassez de pulmões doados foi analisado ao longo dos anos por uma série de estudos, que relataram crescente experiência internacional na técnica^{61,62}. No entanto, ainda se exige cautela na realização de transplantes com esse tipo de doador, considerando a variedade de lesões específicas às quais o pulmão é propenso no DCD.

Ainda como estratégia para ampliar o grupo de possíveis doadores, o uso de pulmões de doadores com história positiva de tabagismo demonstra ser benéfico na sobrevida de pacientes com doença intersticial pulmonar avançada indicados a transplante. No entanto, há de se ter cuidado com os doadores nos quais o tabagismo ainda era ativo na época da morte, visto que foram associados com aumento da mortalidade de seus respectivos receptores⁶³.

Por último, foi demonstrado clinicamente que a PPEV aumenta a segurança do transplante, preservando os pulmões de doadores de alto risco com resultados semelhantes aos pulmões de doadores com os critérios-padrão⁶⁴. Tal fato incidirá diretamente na avaliação dos DCD.

Implementação da perfusão pulmonar ex vivo

O conceito de perfusão de órgãos vivos data da década de 1930, quando o cirurgião e ganhador do Prêmio Nobel da Medicina, Alexis Carrel, e o aviador Charles Lindbergh criaram uma bomba de perfusão e utilizaram-na para experimentos em diversos órgãos como coração, rins, tireoide, ovários, glândulas adrenais e baço.

Em 2001, a equipe do cirurgião Stig Steen, do Hospital Universitário de Lund, na Suécia, descreveu, pela primeira vez, a utilização de perfusão pulmonar extracorpórea nos pulmões de um paciente que sofreu infarto do miocárdio em UTI. Os pulmões foram resfriados e mantidos em perfusão extracorpórea por 65 minutos, e o pulmão direito pôde ser utilizado para transplante. Desde então, foram realizados mais de 200 transplantes utilizando o sistema de perfusão pulmonar extracorpórea.

O grupo de Toronto dominou a técnica e introduziu o conceito de perfusão pulmonar extracorpórea prolongada, não só para reavaliação, mas também para uso como plataforma de tratamento dos pulmões que antes não preencheriam critérios vigentes para serem utilizados em transplante. Com essa técnica, os pulmões são mantidos por 3-6 horas em uma câmara de conservação, onde são ventilados e perfundidos com uma solução que mantém as necessidades metabólicas teciduais, podendo receber medicações que ajudam no reparo tecidual e reduzem o edema. Os pulmões são avaliados de hora em hora e, assim que estiverem prontos, são utilizados no transplante.

Indicações para perfusão pulmonar extracorpórea em morte cerebral e parada cardíaca

- Melhor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg;
- Sinal de edema pulmonar em exame de imagem ou exame físico;
- Complacência reduzida durante exame operatório;
- História de alto risco, como transfusão > 10 bolsas e suspeita de aspiração;
- DCD com intervalo > 60 minutos entre a retirada de suporte de vida e a parada cardíaca.

Crterios para indicação da PPEV

Com o uso da perfusão pulmonar extracorpórea, órgãos de pacientes mais velhos ou vítimas de parada cardíaca, antes considerados inviáveis, podem ser utilizados, aumentando consideravelmente o *pool* de pulmões disponíveis. Além disso, esse método de conservação pode ser utilizado de maneira portátil, permitindo, assim, que um órgão resista mais tempo e ainda esteja viável mesmo para um receptor compatível distante.

CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA X MEMBRANA DE OXIGENAÇÃO EXTRACORPÓREA

Apesar de alguns poucos grupos empregarem a CEC em todos os casos, a grande maioria dos programas utiliza o suporte cardiopulmonar de maneira seletiva: na eventualidade de instabilidade hemodinâmica (hipertensão pulmonar) ou na incapacidade do receptor em manter função respiratória adequada sob ventilação monopulmonar⁶⁵. Essa estratégia seletiva é devida aos efeitos deletérios da CEC relacionados à reação inflamatória sistêmica, à ativação da cascata da coagulação, à hemodiluição e à maior propensão de sangramento.

Com a experiência acumulada pelo uso da ECMO em pacientes com injúria de reperfusão pós-transplante pulmonar, alguns grupos introduziram essa modalidade como primeira escolha para suporte cardiopulmonar intraoperatório, em detrimento da CEC convencional⁶⁵, pelo fato de a ECMO apresentar, entre as principais vantagens, menores doses de heparina e menor grau de hemodiluição. Tendo em vista tal situação, o uso de ECMO em transplante pulmonar é seguro e associado, na experiência de Pittsburgh, com diminuição

das taxas de complicações pulmonares e renais. Esses dados sustentam uma tendência de mudança de paradigma que aponta para a ECMO como método ideal de suporte intraoperatório em transplante de pulmão⁶⁵.

COMPLICAÇÕES DO TRANSPLANTE PULMONAR

À medida que a sobrevida global esperada dos pacientes submetidos a transplante pulmonar aumenta e esses vivem mais tempo, complicações médicas a longo prazo surgem como consequência da terapia imunossupressora⁶⁶. Tais complicações podem ter impacto significativo na qualidade de vida dos receptores, bem como levar à mortalidade. Entre as principais complicações pós-transplante pulmonar, estão: insuficiência renal, *diabetes mellitus*, complicações cardiovasculares da hipertensão e da aterosclerose, osteoporose e necrose avascular da cabeça do fêmur, repercussões hematológicas (como citopenia) e gastrointestinais, doença venosa tromboembólica, complicações neurológicas e malignidade, incluindo desordem linfoproliferativa pós-transplante. O reconhecimento precoce dessas complicações e terapia com o objetivo de preveni-las podem reduzir a morbimortalidade dos pacientes que se submeteram ao transplante de pulmão⁶⁶.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society guidelines. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**: 335-339.
2. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; **124** (3): 922-928.
3. Nootens M, Freels S, Kaufmann E *et al.* Timing of single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1994; **13** (2): 276-281.
4. Thabut G, Mal H, Castier Y *et al.* Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126** (2): 469-475.
5. Lemy A, Toungouz M, Abramowicz D. Bortezomib: a new player in pre- and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25** (11): 3480-3489.
6. Low DE, Trulock EP, Kaiser LR *et al.* Lung transplantation of ventilator-dependent patients. The Washington University Lung Transplantation Group. *Chest* 1992; **101** (1): 8-11.
7. Massard G, Shennib H, Metras D *et al.* Double-lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1993; **55** (5): 1087-1091.
8. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ *et al.* Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149** (6): 1601-1607.
9. Meyers BF, Lynch JP, Battafarano RJ *et al.* Lung transplantation is warranted for stable, ventilator-dependent recipients. *Ann Thorac Surg* 2000; **70** (5): 1675-1678.
10. Aitken ML, Burke W, McDonald G *et al.* Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest* 1993; **103** (4): 1096-1099.
11. Fuster V, Steele PM, Edwards WD *et al.* Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; **70** (4): 580-587.

12. Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP *et al.* The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155** (5): 1699-1704.
13. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C *et al.* Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **163** (3): 43-48.
14. Dusmet M, Winton TL, Kesten S, Maurer J. Previous intrapleural procedures do not adversely affect lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; **15** (3): 249-254.
15. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995; **60** (1): 139-143.
16. Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ *et al.* Outcome of bilateral lung volume reduction in patients with emphysema potentially eligible for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122** (1): 10-17.
17. Madill J, Gutierrez C, Grossman J *et al.*; Toronto Lung Transplant Program. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; **20** (3): 288-296.
18. Smith CM. Patient selection, evaluation, and preoperative management for lung transplant candidates. *Clin Chest Med* 1997; **18** (2): 183-197.
19. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; **55** (4): 742-747.
20. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ *et al.* Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; **126** (6): 1867-1874.
21. Pechet TV, de le Morena M, Mendeloff EN *et al.* Lung transplantation in children following treatment for malignancy. *J Heart Lung Transplant* 2003; **22** (2): 154-160.
22. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; **15** (1 Pt 1):100-105.
23. Waddell T. Unusual indications for lung transplantation. General Thoracic Symposium – AATS 85th Annual Meeting. San Francisco, April, 2005.
24. Neumann J, Tarrasconi H, Bortolotto A *et al.* Acute humoral rejection in a lung recipient: reversion with bortezomib. *Transplantation* 2010; **89** (1): 125-126.
25. Bando K, Armitage JM, Paradis IL *et al.* Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **108** (6): 1056-1065.
26. Park SJ, Nguyen DQ, Savik K *et al.* Pre-transplant corticosteroid use and outcome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; **20** (3): 304-309.
27. Snell GI, Richardson M, Griffiths AP *et al.* Coronary artery disease in potential lung transplant recipients > 50 years old: the role of coronary intervention. *Chest* 1999; **116** (4): 874-879.
28. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG *et al.* Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112** (5): 1284-1290.
29. Starnes VA, Woo MS, MacLaughlin EF *et al.* Comparison of outcomes between living donor and cadaveric lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg* 1999; **68** (6): 2279-2283.
30. Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF *et al.* Perioperative complications after living donor lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **120** (5): 909-915.
31. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC *et al.* Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; **153** (4): 345-352.

32. Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ *et al.* Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; **101** (4): 623-631.
33. Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001; **20** (9): 935-941.
34. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT *et al.* Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; **91** (7): 2028-2035.
35. Mendeloff EN, Huddleston CB, Mallory GB *et al.* Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115** (2): 404-413.
36. Shargall Y, Pakhale S, Chamberlain D *et al.* Bilateral lung transplantation for metastatic leiomyosarcoma. *J Heart Lung Transplant* 2004; **23** (7): 912-915.
37. Couetil JP, Houssin DP, Soubrane O *et al.* Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. A 4 1/2-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **110** (5): 1415-1422.
38. Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA *et al.* Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; **114** (6): 917-921.
39. Steinman TI, Becker BN, Frost AE *et al.* Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; **71** (9): 1189-1204.
40. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM *et al.* Single- versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **115** (2): 397-402.
41. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; **327** (2): 76-81.
42. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA *et al.*; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; **334** (5): 296-301.
43. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS *et al.*; American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; **126** (1 Suppl): 35S-62S.
44. Lee R, Meyers BF, Sundt TM *et al.* Concomitant coronary artery revascularization to allow successful lung transplantation in selected patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **124** (6): 1250-1251.
45. Kramer MR, Marshall SE, Tiroke A *et al.* Clinical significance of hyperbilirubinemia in patients with pulmonary hypertension undergoing heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; **10** (2): 317-321.
46. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR *et al.* Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167** (7): 976-982.
47. Glotz D, Haymann JP, Sansonetti N *et al.* Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). A potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation* 1993; **56** (2): 335-337.
48. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; **323** (18): 1254-1260.
49. Kerem E, Reisman J, Corey M *et al.* Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; **326** (18): 1187-1191.

50. Svendsen CA, Bengtson RB, Park SJ, Shumway SJ. Stage I adenocarcinoma presenting in the pneumonectomy specimen at the time of single lung transplantation. *Transplantation* 1998; **66** (8): 1108-1109.
51. Bittmann I, Dose TB, Müller C *et al.* Lymphangioliomyomatosis: recurrence after single lung transplantation. *Hum Pathol* 1997; **28** (12): 1420-1423.
52. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151** (2 Pt 1):527-533.
53. Shennib H, Adoumie R, Noirclerc M. Current status of lung transplantation for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1992; **152** (8): 1585-1588.
54. Cohen R, Velho V. Update on respiratory disease from coal mine and silica dust. *Clin Chest Med* 2002; **23** (4): 811-826.
55. Zorn GL Jr, McGiffin DC, Young KR Jr *et al.* Pulmonary transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **125** (1): 45-48.
56. de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK *et al.* Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004; **22** (21): 4351-4356.
57. Yusef RD, Christie JD, Edwards LB *et al.*; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report – 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32** (10): 965-978.
58. Machuca TN, Cypel M. Ex vivo lung perfusion. *J Thorac Dis* 2014; **6** (8): 1054-1062.
59. Schiavon M, Falcoz PE, Santelmo N, Massard G. Does the use of extended criteria donors influence early and long-term results of lung transplantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; **14** (2): 183-187.
60. Sommer W, Kühn C, Tudorache I *et al.* Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32** (11): 1065-1072.
61. Cypel M, Sato M, Yildirim E *et al.* Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant* 2009; **28** (8): 753-758.
62. Puri V, Scavuzzo M, Guthrie T *et al.* Lung transplantation and donation after cardiac death: a single center experience. *Ann Thorac Surg* 2009; **88** (5): 1609-1614.
63. Taghavi S, Jayarajan SN, Komaroff E *et al.* Single-lung transplantation can be performed with acceptable outcomes using selected donors with heavy smoking history. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32** (10): 1005-1012.
64. Cypel M, Yeung JC, Liu M *et al.* Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011; **364** (15): 1431-1440.
65. Machuca TN. Circulação extracorpórea X ECMO em transplante pulmonar. <http://www.sbct.org.br> (acessado junho 2015).
66. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; **6** (1): 101-107.

José Dario Frota Filho • Fernando Antonio Lucchese • Bárbara Maldotti Dalla Corte
• Bruno Grund Frota • Vinicius Campos Ferreira

“A new heart also will I give you, and a new spirit will I put within you; and I will take away the stony heart out of your flesh, and I will give you an heart of flesh.”

Ezequiel, 600 a.C.

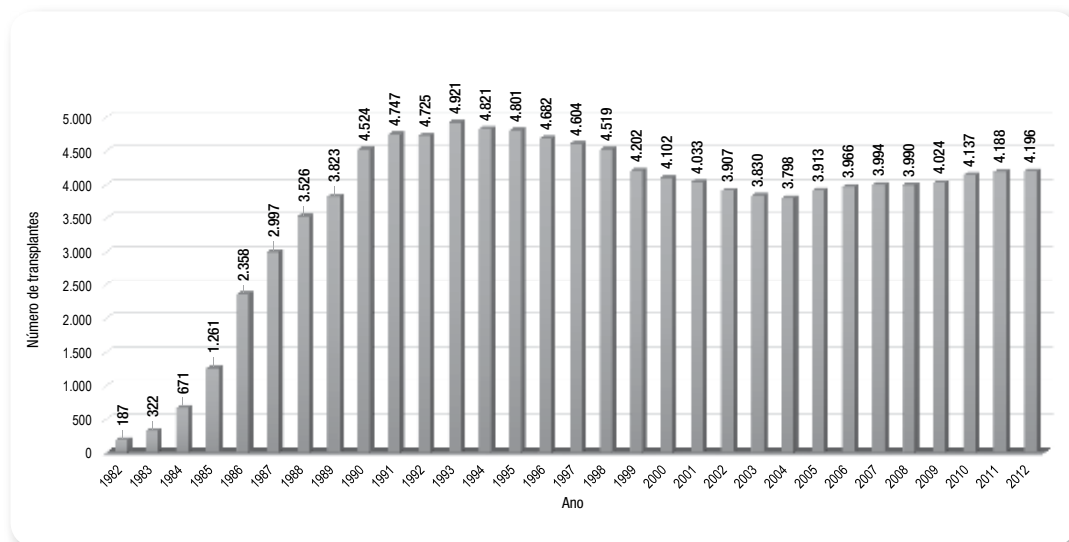
INTRODUÇÃO

Os resultados do transplante cardíaco oferecem chances significativas de reabilitação e sobrevivência para pacientes portadores de insuficiência cardíaca refratária aos tratamentos conservadores. Os casos em adultos com indicação para transplante, em sua vasta maioria, são a cardiomiopatia dilatada idiopática e a cardiomiopatia isquêmica. Neste capítulo revisaremos sucintamente a distribuição dos centros transplantadores mundiais, a seleção dos doadores e receptores, as principais complicações do procedimento e os resultados do transplante cardíaco homólogo em adultos, relacionados a sobrevida, qualidade de vida e custos sociais. Os resultados do transplante pediátrico, por suas características próprias, não serão revisados.

Centros transplantadores no mundo

De acordo com a *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT)^{1,2}, 256 centros transplantadores existentes no mundo realizaram em torno de 116 mil transplantes cardíacos isolados até o ano de 2013, sendo 104 mil em adultos^a. Em 2012 foram realizados 4.196 transplantes cardíacos, a maioria nos Estados Unidos e na Europa. A quase totalidade dos centros latino-americanos e africanos não registra seus dados na ISHLT, sendo as estatísticas dessa sociedade obtidas nos Estados Unidos e Europa, com contribuições pontuais de outros países.

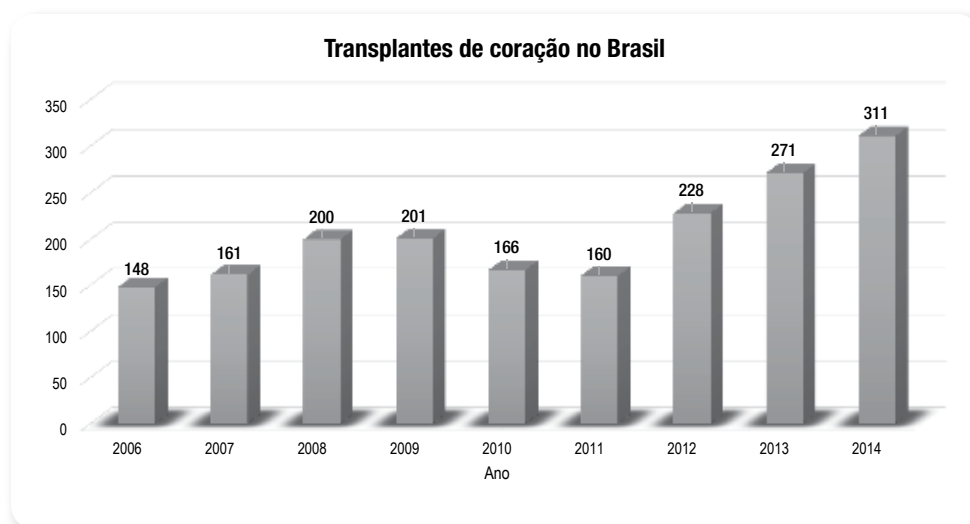
^a Incluídos somente os centros que se reportam ao banco de dados da ISHLT.



Nota: Dados da ISHLT¹ adaptados pelos autores.

Figura 28.1. Número de transplantes anuais.

No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), o número anual de transplantes apresenta tendência de crescimento (Figura 28.2)³, embora o número de centros transplantadores permaneça estável, em torno de 31, em 2014. Os números mais expressivos foram relatados pelos estados de São Paulo, Minas Gerais e Paraná.



Nota: Adaptação gráfica dos autores.

Figura 28.2. Transplantes anuais realizados no Brasil de 2006 a 2014 – ABTO³.

Indicações ao transplante cardíaco

Os pacientes com indicação ao transplante cardíaco são aqueles portadores de doença cardíaca terminal, refratária a qualquer outro tipo de manejo e tratamento, e que tenham expectativa de vida inferior a um ano⁴, como segue:

- Choque cardiogênico necessitando de suporte mecânico ou altas doses de drogas inotrópicas/vasopressoras;
- Insuficiência cardíaca estágio D, sintomática, refratária até mesmo à terapia otimizada;
- Arritmias letais recorrentes, mesmo com intervenção máxima e implante de desfibrilador;
- Angina refratária sem potencial para revascularização.

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome que acomete mais de 8 milhões de pessoas no mundo e aumenta em 10% o número de novos casos anuais, segundo a *American Heart Association*. Oitocentos mil têm expectativa de vida inferior a um ano e somente em torno de 3,5 mil receberão um transplante. É a principal síndrome com indicação para transplante. No último registro da ISHLT, a ICC secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática e a ICC secundária à cardiomiopatia isquêmica lideram as indicações^{1,2}.

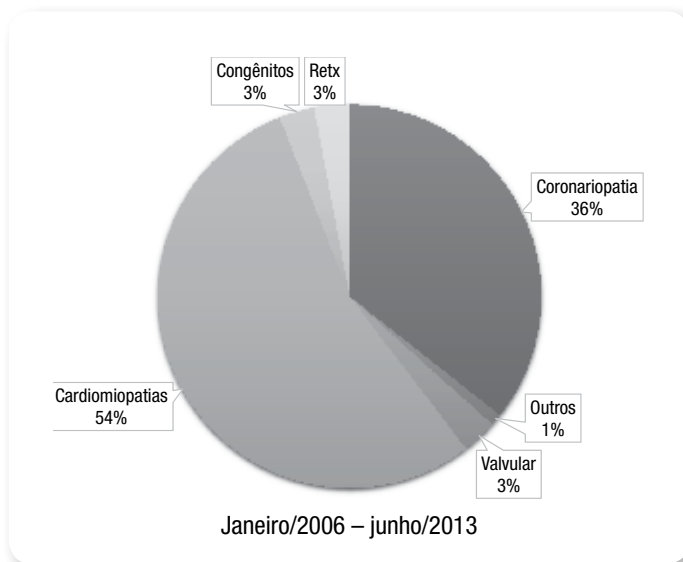


Figura 28.3. Indicações em transplantes cardíacos¹.

Outras indicações, menos frequentes, são as cardiopatias valvulares, as cardiopatias congênitas complexas, a cardiomiopatia chagásica, as arritmias ventriculares malignas, as disfunções graves de ventrículo esquerdo e a regurgitação mitral. Observa-se que a porcentagem de pacientes na espera por um transplante cardíaco que utilizam suporte circulatório mecânico tem aumentado nos últimos anos, por causa dos bons resultados, principalmente quando o objetivo é uma ponte para o transplante. Os suportes mais comumente usados

são os dispositivos de assistência uni ou biventricular e a ECMO (*extracorporeal circulatory membrane oxygenation*).

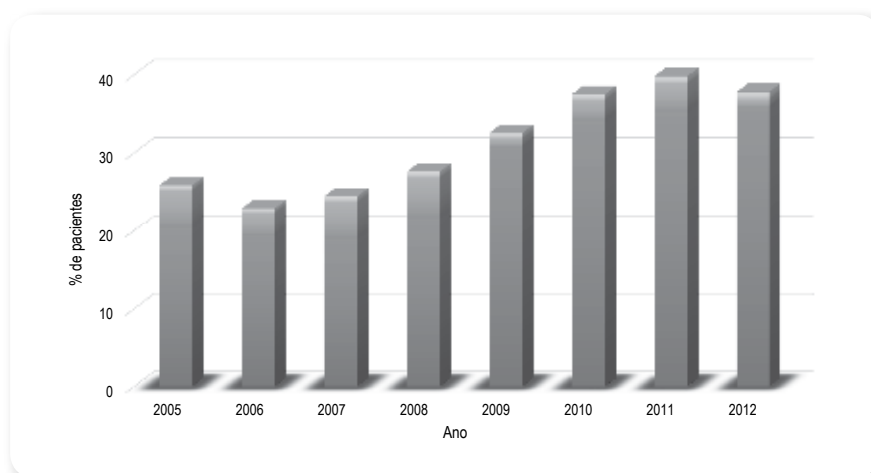


Figura 28.4. Número de pacientes que utilizaram suporte circulatório mecânico como ponte para transplante¹.

Seleção dos receptores

Ao selecionar candidatos, é possível identificar fatores de risco e doenças associadas que podem diminuir a sobrevida, como: fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30%-35%, classe funcional IV da *New York Heart Association* (NYHA), catecolaminas séricas elevadas, hiponatremia, pressão elevada de capilar pulmonar, consumo máximo de oxigênio durante o exercício (VO_2 max) inferior a 10 ml/kg/min⁵. Os seguintes itens devem ser avaliados obrigatoriamente em candidatos a transplante cardíaco:

- História, exame físico, estado nutricional;
- Funções renal, hepática e tireoidiana;
- Ecocardiograma abdominal;
- Eletrocardiograma (ECG), radiografia do tórax e ecocardiograma;
- Estudo hemodinâmico com determinação da resistência vascular pulmonar;
- Tipo sanguíneo, painel de anticorpos, sorologia: vírus da imunodeficiência humana (HIV), citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, VDRL (*venereal disease research laboratory*), toxoplasmose, Chagas, hepatites B e C;
- Hemograma, coagulograma, bioquímica completa do sangue;
- Mamografia e Papanicolaou;
- Avaliação psicológica, social, odontológica, ginecológica etc.

As indicações para transplante têm sido expandidas, mas o número de doadores permanece escasso e, conseqüentemente, é cada vez mais importante a padronização de critérios

na seleção dos receptores. Em várias condições, é contraindicado o transplante de forma absoluta ou relativa, pois ele pode: oferecer riscos imensos durante ou após a cirurgia; resultar em rejeição hiperaguda ou aguda do órgão; ou, ainda, resultar em aproveitamento inadequado do órgão doado, como é o caso de pacientes terminais por alguma outra doença. Devem ser excluídas as condições que aumentam a mortalidade e a morbidade após o transplante:

- Obesidade – IMC > 30 kg/m² sc;
- Idade maior que 72 anos;
- Diabetes com comprometimento de múltiplos órgãos;
- Doença cerebrovascular sintomática (intratável);
- Doença vascular periférica (intratável);
- Complicações tromboembólicas recentes;
- Úlcera péptica em atividade;
- Disfunção hepática significativa;
- Doenças com prognóstico reservado;
- Alcoolismo/drogadição;
- Doença mental (avaliação psicossocial);
- Câncer tratado, com remissão (menos de cinco anos de seguimento);
- Doença sistêmica com envolvimento de múltiplos órgãos;
- Infecção não controlada;
- Disfunção renal (*clearance* < 50 mL/min ou creatinina > 2 mg/dL);
- Hipertensão arterial pulmonar com resistência fixa.

Seleção do doador

A qualidade do enxerto é fundamental para o sucesso do transplante, pois deve ser capaz de manter condições hemodinâmicas adequadas após o implante e estar isento de doenças infecciosas e tumorais. Mesmo após a constatação da morte encefálica (Resolução nº 1.346/1991, do Conselho Federal de Medicina), é necessário que o doador continue sendo tratado como um paciente crítico, principalmente para preservar os órgãos a serem doados. É importante o conhecimento da causa de morte para excluir intoxicações exógenas ou metabólicas. Há critérios que devem ser observados antes da retirada do órgão:

- Idade menor que 50 anos para homens e menor que 60 anos para mulheres;
- Não ter história de câncer;
- Compatibilidade do grupo sanguíneo ABO com o receptor;
- ECG normal (são aceitas alterações do segmento ST em hemorragia subaracnóide);
- Ecocardiograma normal;
- Não ter doença coronária significativa;
- Não ter utilizado catecolaminas em altas doses e por tempo prolongado;
- Não haver hipotensão prolongada ou parada cardíaca;
- Ausência de lesão cardíaca (casos de trauma);

- Pressão venosa central inferior a 12 mmHg; PaO₂ maior que 100 mmHg em FiO₂ de 0,4; PaCO₂ menor que 40 mmHg em volume corrente de 15 mL/kg e frequência ventilatória de 14 mrpm/min^{6,7}.

O destino do coração também é decidido antes do processo de retirada, em virtude do curto tempo de isquemia que o coração pode suportar durante seu transporte. O sistema utilizado para decidir para qual receptor o coração será destinado é o mesmo usado na maioria dos transplantes: une critérios de compatibilidade imunológica, compatibilidade do sistema ABO, compatibilidade mecânica e lista de espera⁸.

Radiografia de tórax, ECG e ecocardiograma são realizados de rotina, e em situações especiais realiza-se cateterismo cardíaco. Sorologia para sífilis, hepatites, doença de Chagas e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) são exames de rotina na investigação laboratorial. Para o seguimento pós-operatório, é importante também que se obtenha a determinação sorológica para citomegalovírus e toxoplasmose⁹.

O diagnóstico de morte encefálica inclui os seguintes parâmetros, os quais devem permanecer inalterados por período superior a 6 horas: coma profundo aperceptivo e arreativo, apneia, midríase parálitica, ausência dos reflexos oculomotor e córneo-palpebral. A confirmação é obtida com um ou mais dos métodos que revelem a ausência de fluxo sanguíneo cerebral: arteriografia cerebral, cintilografia cerebral e eco-Doppler transcraniano. A inatividade cerebral pode ser confirmada com o eletroencefalograma ou o potencial evocado⁶.

A hipotensão arterial prolongada e o uso de drogas vasoativas em altas concentrações e doses constituem uma ameaça para o aparecimento de disfunção grave do enxerto no pós-operatório imediato. A parada cardíaca, por si, não é critério para a exclusão do doador desde que o coração readquira imediatamente a capacidade de manter estáveis as condições hemodinâmicas. A faixa etária dos doadores entre 50 e 55 anos é aceita na maioria dos centros, dada a escassez de doadores. O peso corpóreo do doador não deve ser inferior a 20% do peso do receptor. O tempo de isquemia do coração não deve ultrapassar o limite de 4 horas, embora haja centros que aceitem órgãos com até 6 horas de isquemia, elevando, assim, o já alto risco de disfunção do órgão.

A compatibilidade sanguínea entre os grupos ABO é obrigatória. O fator Rh não é valorizado e a compatibilidade HLA tem apenas valor retrospectivo. A prova cruzada entre os linfócitos do doador com o soro do receptor, o chamado *crossmatch*, deve ser negativa.

Procedimento cirúrgico

O procedimento cirúrgico envolve duas etapas: a retirada do doador e o implante no receptor. O intervalo de tempo entre retirada e implante precisa ser reduzido, por causa do curto período em que o coração resiste fora do corpo do doador, em isquemia. Na grande maioria das vezes, no momento em que está sendo realizada a retirada do órgão do doador, o receptor já está sendo preparado para o implante¹⁰.

Implante do coração

Há duas técnicas de implante do coração do doador no receptor: biatrial e bicaval, em referência às anastomoses entre os átrios ou veias cavas. A biatrial é a mais utilizada atualmente, pois minimiza a distorção do coração do receptor, preserva as vias de condução atrial e diminui a regurgitação tricúspide, além de diminuir a necessidade de marca-passo permanente nos receptores.

Os primeiros passos são semelhantes aos de uma cirurgia cardíaca. Ocorre a abertura do esterno e do saco pericárdico. A seguir, é iniciada a circulação extracorpórea e a retirada do coração doente do receptor. A aorta, as veias cavas e a artéria pulmonar são pinçadas para que o coração possa ser retirado. Os grandes vasos são, então, seccionados, de maneira que se preserve o tecido atrial adjacente às aberturas das veias cavas e pulmonares. Ao chegar ao hospital do receptor, o coração do doador é preparado para o implante. O implante pela técnica bicaval possui cinco pontos de ancoragem: a veia cava superior, a veia cava inferior, a aorta, a artéria pulmonar e o átrio esquerdo (Figura 28.5). Ao receber o sangue do receptor, o coração do doador volta a bater¹⁰. A circulação extracorpórea é desconectada.

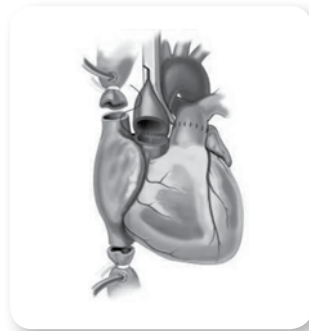


Figura 28.5. Transplante cardíaco ortotópico total (bicaval).

A temperatura do coração do doador deve estar em torno de 4 °C, se aferida no septo interventricular, desde a sua retirada até a reperfusão com o sangue do receptor. Disfunções cardíacas podem ocorrer por efeitos do período de morte encefálica, mas geralmente são ocasionadas por preservação inadequada durante a retirada e o transporte¹⁰.

RESULTADOS DO TRANSPLANTE CARDÍACO

Complicações pós-operatórias imediatas

Causa temível de morbimortalidade imediata é a falência ventricular direita secundária à hiper-resistência vascular pulmonar do receptor. Nessa circunstância, o ventrículo direito do doador não consegue vencer a elevada resistência pulmonar e pode entrar em falência

aguda, com perda de débito e risco da perda total do enxerto. A milrinona associada ao óxido nítrico é uma combinação efetiva e frequentemente utilizada para dilatar a vasculatura pulmonar. Raramente é necessário suporte mecânico para o ventrículo direito.

A estimulação cardíaca temporária ou definitiva com marca-passo pode ser necessária para controle da disfunção do nó sinusal ou de alterações na condução atrioventricular em torno de 12% dos pacientes. A estimulação temporária imediata é imprescindível, pois a anoxia do enxerto e o traumatismo cirúrgico podem causar alterações reversíveis do ritmo⁹. É pouco frequente um receptor necessitar de marca-passo cardíaco definitivo.

Rejeição e imunossupressão

As principais causas de morbidade e mortalidade precoce continuam sendo a rejeição e a infecção. Didaticamente, a rejeição se classifica em celular e humoral, sendo a primeira mediada por linfócitos e a segunda por anticorpos pré-formados. Na prática, nem sempre é possível distingui-las. A desastrosa rejeição dita hiperaguda, humoral, é mediada por anticorpos preexistentes e ocorre em ritmo acelerado, levando à disfunção aguda e à perda total do enxerto. A incidência da rejeição hiperaguda pode ser diminuída mediante o estudo prévio do grau de sensibilização do receptor, o chamado painel de linfócitos, e pela prova cruzada específica, ou *crossmatch*.

A rejeição celular aguda incide em até 40% dos pacientes no primeiro ano pós-operatório, sendo uma resposta inflamatória predominantemente linfocítica que pode ocorrer desde a primeira semana até alguns anos após o transplante. A rejeição tardia é uma deterioração gradual e irreversível da função do enxerto, caracterizada por espessamento da íntima e fibrose, acarretando oclusão luminal da vasculatura do enxerto. O risco de rejeição alcança o maior pico no primeiro mês após o transplante, geralmente do tipo celular, com infiltração linfóide do miocárdio, e diminui rapidamente a partir desse período, de acordo com estudo do *Cardiac Transplant Research Database Group*¹¹. Esse estudo encontrou uma média de 1,25 episódio de rejeição/paciente no primeiro ano, 0,18 episódio/paciente no segundo ano e 0,13 e 0,14 episódio/paciente no terceiro e quarto ano, respectivamente.

São considerados fatores de risco para rejeição:

- Receptor jovem;
- Receptor do sexo feminino;
- Doador do sexo feminino;
- Receptor da raça negra;
- Grau de incompatibilidade HLA;
- Doador de grupo sanguíneo não “O”;
- Painel de linfócitos superior a 10%;
- Prova cruzada positiva;
- Infecção por citomegalovírus;
- Não utilizar ou tolerar a terapia imunossupressora.

Sinais e sintomas de rejeição incluem febre inexplicável, dor articular, alterações de personalidade e quaisquer sintomas de insuficiência cardíaca, e são indicações para biópsia de emergência. A biópsia endomiocárdica do ventrículo direito é o método mais utilizado para diagnóstico e controle dos episódios de rejeição. Alternativamente, a cintilografia miocárdica com gálio-67 ou o ecocardiograma podem ser utilizados para esse controle.

A imunossupressão, necessária e com benefícios incontestáveis, promove também efeitos colaterais indesejáveis, aumenta o risco de infecção e está associada ao surgimento de neoplasias. O regime habitualmente utilizado conta com três classes de drogas: glicocorticoides, inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) e agentes antiproliferativos (micofenolato, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida).

Os corticosteroides geralmente são a primeira escolha no tratamento da rejeição aguda. A ciclosporina não reduz a incidência de rejeição aguda, embora permita controle mais efetivo dela, com menos repercussões hemodinâmicas. Encontrar a composição ideal de drogas que controle a rejeição e promova o mínimo de efeitos colaterais tem sido um permanente desafio. Disfunção renal, hipertensão arterial sistêmica, neurotoxicidade, hiperlipidemia e obesidade são comumente encontradas nos pacientes em uso de ciclosporina, azatioprina, prednisona e outras drogas⁹.

Duas outras drogas, sirolimo e everolimo, têm sido utilizadas. São bloqueadores da ativação de células T depois da estimulação pela interleucina-2 e vêm sendo empregadas como alternativas na manutenção da imunossupressão e como drogas de resgate em casos de rejeição.

Tabela 28.1. Morbidade tardia após transplante cardíaco (janeiro de 1995 a junho de 2013)

Desfecho	1º ano P.O.	5º ano P.O.	10º ano P.O.
Hipertensão	71,8%	91,7%	–
Função renal			
Disfunção renal (creat < 2,5)	47,7%	33,1%	38,5%
Creatinina > 2,5 mg/dL	6,3%	14,6%	20%
Diálise crônica	1,5%	2,9%	6%
Transplante renal	0,3%	1,1%	3,6%
Hiperlipidemia	59,8%	87,6%	–
Diabetes	24,8%	37,5%	–
Vasculopatia do enxerto	7,8%	30,1%	49,7%

Fonte: Registro da ISHLT – 2014¹.

Infecções

A incidência das infecções acompanha os episódios de rejeição, sendo mais frequentes e graves nos primeiros meses pós-transplante, quando a imunossupressão é mais intensa. Infecções hospitalares ou relacionadas à contaminação durante a cirurgia, bem como infecções relacionadas à ventilação mecânica, cateter e ferida operatória, predominam durante

o pós-operatório imediato, geralmente por agentes como estafilococos ou Gram-negativos. A seguir, os germes oportunistas como citomegalovírus, *Pneumocistis* e fungos dominam o cenário⁶.

As infecções, em razoável número de centros, são a causa mais importante de óbitos após o transplante, com incidência global variando de 41% a 71%⁸. Entretanto, especialmente com a terapia imunossupressiva, os sinais mais típicos de infecção podem não estar presentes. Assim, mesmo febres baixas devem suscitar investigações em pacientes transplantados. Os focos infecciosos mais comuns no primeiro ano pós-transplante são os pulmões e o trato urinário.

Neoplasias

Em geral, a incidência de neoplasias nos receptores de órgãos é três vezes maior, quando comparados com grupos controlados para a idade. Alguns tipos de câncer são até 100 vezes mais frequentes em pacientes imunossuprimidos. Considerando todos os tipos de tumores, o tempo médio de surgimento é de 58 meses após o transplante¹². A incidência de neoplasias em pacientes transplantados ficou entre 30% e 40% nos últimos 30 anos, sendo mais comuns as doenças linfoproliferativas e o câncer de pulmão.

Vasculopatia do enxerto

A principal complicação tardia, cada vez mais importante à medida que a sobrevida aumenta, é a doença coronariana do enxerto, com taxa de incidência estimada em 10% ao ano, chegando a 40%-50% em receptores que completam o quinto ano de pós-operatório^{13,14}. É a terceira causa mais comum de morte depois do transplante cardíaco, atrás apenas de infecções e rejeição aguda. Existem casos em que a evolução é acelerada, com lesões difusas e graves, mesmo antes de completar o primeiro ano após o transplante, e esses têm pior prognóstico¹⁰. A patogenia, provavelmente multifatorial, é ainda controversa, envolvendo fatores imunológicos e não imunológicos¹². Há evidências fortes de envolvimento de mecanismos imunológicos complexos e da contribuição da infecção por citomegalovírus. Além disso, há evidências de que os métodos desenvolvidos para proteger os cardiomiócitos no período de isquemia fria podem ser deletérios para o endotélio vascular.

As lesões características são difusas e acometem ramos principais e secundários, inclusive segmentos distais, obstaculizando a indicação para revascularização miocárdica. Pode ser o resultado final da agressão imunológica crônica à íntima do vaso, discutindo-se, ainda, a agregação plaquetária nas lesões endoteliais e a ação de anticorpos citotóxicos. Ainda, discute-se a participação do citomegalovírus como agente na vasculopatia.

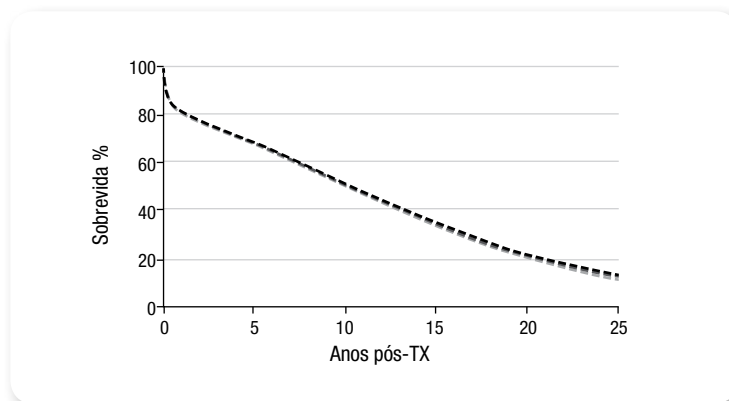
Arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca por isquemia miocárdica, infarto silencioso do miocárdio e morte súbita são frequentemente os primeiros sinais de progressão para doença arterial coronariana avançada em um paciente transplantado. A cinecoronariografia confirma o diagnóstico, com lesões caracterizadas por estreitamento concêntrico que afeta toda a extensão da árvore coronariana, desde os segmentos epicárdicos até os intramiocár-

dicos. A revascularização miocárdica cirúrgica e a angioplastia, reservada para alguns poucos casos, apesar de relatadas, não oferecem solução definitiva em prazo razoável. A maioria dos pacientes não apresenta sintomas anginosos por causa da denervação das artérias coronárias. Na forma avançada, o infarto agudo do miocárdio ou morte súbita é a manifestação clínica final, e o retransplante cardíaco é a única alternativa quando há disfunção ventricular grave. A tabela 28.1 apresenta o resumo da morbidade pós-operatória tardia em um, cinco e dez anos². A vasculopatia do enxerto parece estar diminuindo, melhorada por terapias imunossupressoras otimizadas. Também foi sugerido que tal vasculopatia poderia ser estabilizada com diltiazem ou outros anti-hipertensivos e com hipolipemiantes.

SOBREVIDA

Analisando 30 anos de experiência, incluindo pacientes operados entre 1988 e 1998, o grupo de Stanford revelou sobrevida de 85%, 68% e 46% em um, cinco e dez anos, respectivamente¹³. Dados da ISHLT, compreendendo um período de 25 anos, entre janeiro de 1982 e junho de 2010, considerando o total de 96.273 transplantes em adultos (Figura 28.6), mostram sobrevida de 81,2%, 68,4%, 51,3%, 34,8%, 21,5% e 12,6%, em 1, 5, 10, 15, 20 e 25 anos, respectivamente¹⁵. A vida média é de dez anos (valor de “x” quando “y” é 50%). Como a mortalidade é alta no primeiro ano pós-transplante, a vida média “condicionada”, ou seja, a dos pacientes que sobrevivem o primeiro ano, é de 13 anos (valor de “x” quando a sobrevida dos que sobreviveram o primeiro ano atinge 50% de “y”). A mortalidade após o primeiro ano apresenta tendência constante de 4% por ano, o que confere aspecto de queda linear à curva atuarial pelo método de Kaplan-Meier¹.

A evolução da técnica cirúrgica, da *standard* para a bicava, contribuiu para melhorar os resultados no que se refere não só à dinâmica cardíaca, mas também à sobrevida, depois de controlados os possíveis fatores de confusão. A curva atuarial em um, três e cinco anos foi de



Nota: Adaptada da ISHLT pelos autores.

Figura 28.6. Sobrevida em 104.000 transplantes (Kaplan-Meier – IC 95%). Registro da ISHLT².

74%, 70% e 62% para receptores nos quais a técnica *standard* foi utilizada *versus* 87%, 82% e 81% para receptores com a técnica bicava ($p < 0,03$, $< 0,04$ e $< 0,02$, respectivamente)^{16,17}.

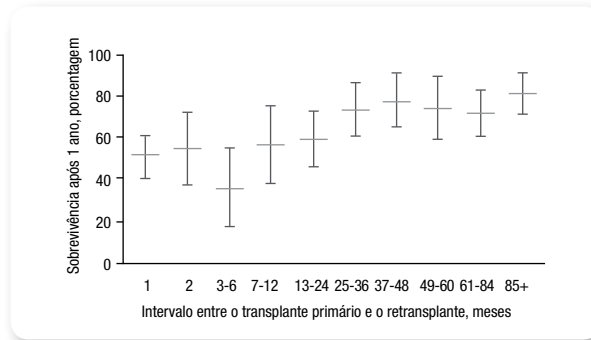
Em estudo multicêntrico realizado no Brasil, incluindo 792 pacientes transplantados em 16 centros, a sobrevida para a totalidade da população estudada foi de 66%, 54%, 40% e 27%, em 1, 4, 8 e 12 anos, respectivamente, havendo melhora na sobrevida dos pacientes operados após 1991¹⁸. Nesse estudo, a grande surpresa foi a excessiva mortalidade precoce, ao redor de 28% nos três primeiros meses. As causas mais prevalentes de morte foram infecção (23%), rejeição aguda (19%) e rejeição (18%).

Outros fatores que influenciam a sobrevida, de maneira geral e importante, incluem hipertensão arterial pulmonar e idade do doador². A hipertensão arterial pulmonar associada à hiper-resistência arteriolar pulmonar tem impacto linear na mortalidade, com *odds ratio* (OR) de 1,6 para valores superiores a cinco unidades Wood para o primeiro ano e OR de 1,3 em cinco anos. De maneira similar, a idade do doador tem impacto linear na mortalidade, quando ele tem idade superior a 30 anos, com OR de 1,4 em um e cinco anos, para doadores com 50 anos. A idade do receptor, por outro lado, apresenta tendência curvilínea ascendente, atingindo maior impacto na sobrevida por volta dos 65 anos – OR aproximado de 1,3.

Existem cinco causas maiores de morte após transplante cardíaco; são elas: (1) falência do enxerto – a principal causa de morte nos primeiros 30 dias após o transplante – por um grupo heterogêneo de etiologias; (2) infecções oportunistas – a principal causa de morte entre seis meses e um ano após o transplante; (3) rejeição aguda do aloenxerto – importante causa de morte nos primeiros três anos após o transplante; (4) vasculopatia cardíaca do aloenxerto, também conhecida como doença vascular do enxerto – está entre as três principais causas de morte no primeiro ano após o transplante; (5) linfomas e outras doenças malignas – causa mais frequente de morte, começando em cinco anos após o transplante.

Retransplante

Tem sido considerada a indicação para retransplante cardíaco em três situações: doença vascular do enxerto, rejeição aguda de difícil controle e insuficiência cardíaca direita aguda e precoce. Esses pacientes devem preencher os mesmos critérios de seleção que os candidatos primários. A sobrevida após o retransplante é variável, mas os dados da *Stanford University Medical Center* apontam sobrevida de 49%, 27% e 15% em um, cinco e dez anos, respectivamente¹³. Quando o intervalo entre os transplantes é maior que dois anos, a sobrevida em um ano aumenta, quando comparada a outros retransplantes, mas permanece entre 6% e 12% abaixo da sobrevida do transplante primário². Devido ao reduzido número de doadores e resultados piores em alguns centros, recomenda-se criteriosa seleção de candidatos a retransplante¹¹. Em um estudo com 514 pacientes, a mortalidade depois de um ano do retransplante estava intimamente relacionada com o tempo entre transplantes. Pacientes com intervalo entre transplantes menor de dois anos tiveram taxa de sobrevida menor comparados àqueles com intervalos mais longos entre transplantes (60% contra 75%).

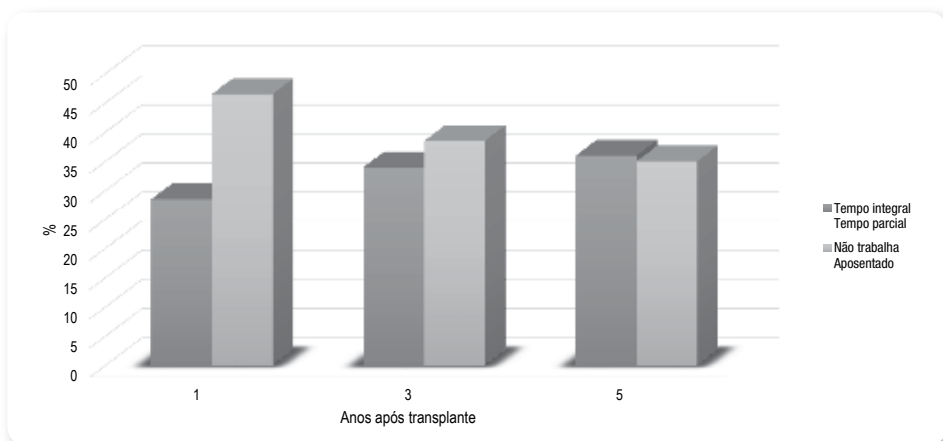


Dados de: Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *Transplantation* 2000; 70 (4): 606-612.

Figura 28.7. Impacto do intervalo entre transplante primário e retransplante na sobrevida.

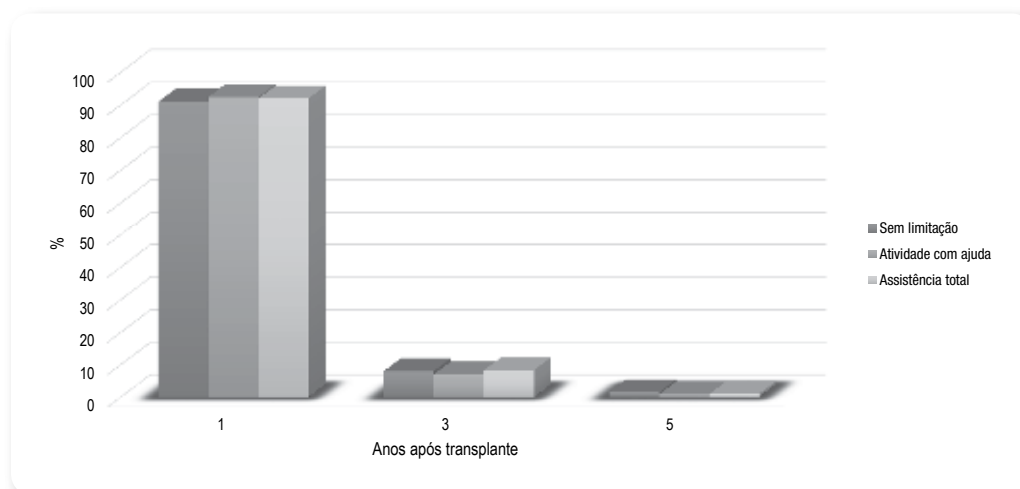
Qualidade de vida

O impacto do transplante cardíaco na qualidade de vida foi aferido em 85% dos programas de transplante ligados ao *National Transplantation Study*, subsidiado pela *United Network for Organ Sharing* (UNOS), e ficou constatado que a qualidade de vida é satisfatória para a maioria dos pacientes, tanto imediata quanto tardiamente, com pequenas limitações de atividade física¹⁹. De qualquer modo, é interessante notar que, nos Estados Unidos, menos de 40% dos transplantados estão empregados ou trabalhando de alguma forma. Segundo dados do registro da ISHLT de 2001, 46,5% dos transplantados não estão trabalhando 12 meses após o transplante, 38,2% em três anos e 35,1% em cinco anos, enquanto apenas 37,1% estão empregados em tempo parcial ou total (Figura 28.8)¹. Com relação à capacidade física, 90,7% não apresentam limitação física importante em um ano de seguimento pós-operatório, 92,3% em dois anos e 91,4% em cinco anos (Figura 28.9). A comparação



Nota: Adaptação gráfica dos autores.

Figura 28.8. Situação profissional dos transplantados segundo a ISHLT – 2011¹.



Nota: Adaptação gráfica dos autores.

Figura 28.9. Capacidade física após transplante cardíaco segundo registro da ISHLT – 2011¹.

desses dados sugere que, em vez de refletir limitações funcionais, esse desenho socioeconômico se deve mais às aposentadorias precoces planejadas, ao ganho secundário de benefícios sociais ou à resistência de empregadores em admitir transplantados nos quadros produtivos.

Custos

Nos Estados Unidos, durante a avaliação pré-transplante, os custos variam entre 10.000 e 20.000 dólares americanos (USD), incluindo cateterismo cardíaco, biópsia miocárdica, honorários profissionais, hospitalização e outros exames específicos¹⁹. Em 1993, o custo de um transplante cardíaco durante o primeiro ano era estimado em 209.000 USD, tendo havido redução nos anos posteriores para valores próximos de 100.000 USD²⁰. O custo anual a partir do segundo ano é superior a 15.000 USD, tendo as drogas imunossupressoras custos entre 4.000 e 6.000 USD, isoladamente. Em levantamento realizado em um estado americano, o custo total médio de um transplante cardíaco foi de 75.992 ± 5.380 USD, sendo destinados em torno de 30.169 USD para a captação do órgão²¹.

CONCLUSÕES

Organismos internacionais esforçam-se para manter atualizados os registros relativos a todos os aspectos do transplante de coração, denotando o *status* de paradigma terapêutico alcançado por ele. No Brasil, os registros são incompletos, mas permitem às entidades públicas e privadas, embora com dificuldades, traçarem perfis de reflexão sobre os incentivos que os programas de transplante de órgãos devem receber nos próximos anos.

A rejeição aguda, mesmo na era da ciclosporina, ainda contribui significativamente para aumentar as taxas de morbidade e mortalidade precoces, permanecendo cruciais as medidas

para detecção e controle dos episódios. Se por um lado o tratamento imunossupressivo é efetivo, por outro expõe os transplantados à morbidade elevada e para-efeitos indesejáveis. A doença vascular do enxerto vem adquirindo cada vez maior importância à medida que a sobrevida aumenta e tem sido causa de limitação funcional e indicação para retransplante. A qualidade de vida após o transplante é satisfatória, mas há “limitações” assumidas por alguns pacientes e, ainda, resistência de empregadores em admitir transplantados, o que contribui para a inatividade desses últimos, fato que não deve ser confundido com incapacidade física. De modo geral, os custos do transplante cardíaco são elevados, mas no Brasil esses custos são significativamente menores que em outros países. A evolução da técnica cirúrgica e os avanços clínicos vêm contribuindo para controlar os fatores responsáveis pela morbimortalidade, favorecendo a sobrevida, que é de 81,2% em um ano, com média de dez anos. Entretanto, a falta de doadores e de condições psicossociais para receptores ainda constitui importante limitação no nosso meio.

REFERÊNCIAS

1. International Society for Heart and Lung Transplantation: Annual Report – 2014. *JHLT* 2014; **33** (10): 996-1008. <http://www.ishlt.org>.
2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report – 2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; **33** (10): 996-1008.
3. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos – ABTO. Relatório Oficial. *Registro Brasileiro de Transplantes* 2014, n. 4, ano XX.
4. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; **122** (2): 173-183.
5. Fiorelli AI, Oliveira Jr JL, Stolf NAG. Transplante cardíaco. *Rev Med (São Paulo)* 2009; **88** (3): 123-137.
6. National Protocol for Assessment of Cardiothoracic Transplant Patients. UK Transplant. 2002.
7. Fiorelli AI, Stolf NAG. Cuidados no pós-operatório do transplante cardíaco. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; **11** (1): 30-38.
8. Frazier OH, Macris MP. Management of the transplant recipient. In Frazier OH, Macris MP, Radovancevic B (eds). *Support and replacement of the failing heart*. Lippincott-Raven: Philadelphia, Pa, 1996, pp 197-211.
9. Kubo SH, Naftel DC, Mills RM Jr *et al.* Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1995; **14** (3): 409-418.
10. Miniati DN, Robbins R, Reitz BA. Heart and heart and lung transplantation. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *A textbook of heart disease*. 6th ed. W.B. Saunders Company: Philadelphia, Pa, 2001, pp 615-634.
11. Bacal F, Stolf NAG, Veiga VC *et al.* Diagnóstico não invasivo da doença vascular do enxerto após transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2001; **76** (1): 29-42.
12. Calderón M, Negri V, Martínez H. Enfermedad coronaria acelerada. In Calderón M, Martínez E, Galvan J *et al.* (eds). *Transplante de Corazón – un enfoque multidisciplinario*. McGraw-Hill Interamericana Editores: Atizapán de Zaragoza, 1997, pp 225-230.

13. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE *et al.* Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117** (5): 939-951.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretrizes para transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 1999; **73** (Suppl 5): 1-57.
15. Aziz T, Burgess M, Khafagy R *et al.* Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **118** (1): 115-122.
16. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001; **20** (6): 637-645.
17. Stevenson LW. Cardiac transplantation. In Braunwald E, Colucci WS (eds). *Atlas of heart disease: heart failure – cardiac function and dysfunction*. Mosby: St. Louis, 1995, pp 13.1-13.16.
18. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ *et al.* 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22** (1): 21-31.
19. Evans .W. Socioeconomic aspects of heart transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1995; **10** (2): 169-179.
20. Evans RW. Social, economic, and insurance issues in heart transplantation. In O'Connell JB, Kay MP (eds). *Intrathoracic transplantation*. RG Landes: Austin, 1993, p 17.
21. Cope JT, Kaza AK, Reade CC *et al.* A cost comparison of heart transplantation versus alternative operations for cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2001; **72** (4): 1298-1305.

Aline Medeiros Botta • Aldemir José da Silva Nogueira
• Adriana Sayuri Matsudo Nakamatsu • Fernanda Ferla Guilhermano
• Rodrigo dos Santos Falcão

INTRODUÇÃO

Em 1985, Bailey realizou o primeiro transplante cardíaco pediátrico bem-sucedido do mundo, em um neonato de 4 dias de vida, portador da síndrome de hipoplasia do coração esquerdo (SHCE)^{1,2}.

O transplante cardíaco tem possibilitado sobrevida e melhora da qualidade de vida em crianças portadoras de cardiopatias congênitas complexas e cardiomiopatias refratárias à terapêutica convencional³.

O transplante cardíaco pediátrico representa uma pequena (14%), mas muito importante e singular, parcela no âmbito dos transplantes cardíacos. Ele tem impacto na longevidade das crianças. A fim de que essa população muito jovem que necessita de transplante cardíaco tenha maior sobrevida com qualidade, é de crucial importância que se estudem e se compreendam as diferenças entre o transplante cardíaco adulto e o pediátrico. Indicações para o transplante, manejo da lista de espera incluindo incompatibilidade ABO e imunossupressão são diferentes entre os adultos e as crianças. As diferenças na anatomia e na fisiologia tornam o procedimento cirúrgico nos jovens muito mais complexo e proporcionam desafios únicos. É necessária uma equipe bem treinada e organizada, com cardiologistas pediátricos, intensivistas, incluindo um cirurgião muito habilidoso, dedicado a cirurgias de transplante cardíaco pediátrico. Esses transplantes estão mais concentrados em centros especializados para que se tenham desfechos mais promissores⁴.

Em 2014, no Brasil, foram realizados 35 transplantes cardíacos pediátricos. A taxa deles (0,55 por milhão de população – pmp) caiu 7,9% no ano de 2014. Entretanto, a taxa total de transplantes pediátricos cresceu no país, uma vez que, em relação à quantidade, o transplante cardíaco ainda representa uma parcela irrisória em meio aos demais transplantes pediátricos⁵.

Tabela 29.1. Número de transplantes pediátricos de órgão sólidos no ano de 2014, no Brasil

Órgãos	Vivo	Falecido	Total	pmp	Nº equipes
Coração	0	35	35	0,6	9
Fígado	110	80	190	3,4	27
Pulmão	1	3	4	0,1	2
Rim	50	299	349	6,2	53
Total	161	417	578	–	91

Fonte: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). RBT/ABTO, São Paulo, 2014, p 16.

INDICAÇÕES

Existem três grupos de cardiopatias pediátricas que podem ser consideradas para transplante cardíaco: cardiomiopatias desde o período neonatal até os 18 anos de idade; cardiopatias congênitas, corrigidas ou não, desde o período neonatal até a vida adulta; e pacientes submetidos a transplante desde o período neonatal até os 18 anos de idade.

O transplante cardíaco é considerado quando a expectativa de sobrevida é inferior a dois anos, esgotadas as terapêuticas conservadoras, e quando existe qualidade de vida inaceitável, ou ambos.

Alguns aspectos peculiares desse grupo devem ser considerados. Aproximadamente um quarto dos receptores é lactente abaixo de 1 ano de idade, dos quais dois terços possuem cardiopatias congênitas complexas que necessitam de reconstrução especializada durante o transplante. É importante salientar que o receptor deve ter idade gestacional maior que 36 semanas e peso acima de 2.000 g. Além disso, as comorbidades em tais receptores diferem das dos adultos. Existe uma minoria com síndromes genéticas, retardo de desenvolvimento e malformações extracardíacas, que devem ser consideradas do ponto de vista ético.

Apesar dos resultados em longo prazo e dos benefícios que o transplante oferece a pacientes com cardiomiopatia, o objetivo da terapêutica nas cardiomiopatias em pediatria é minimizar e retardar a necessidade de transplante cardíaco em lactentes, crianças e adolescentes.

As recomendações abaixo seguem o formato das *guidelines* prévias da *American Heart Association*:

- Classe I: condições para as quais há evidência ou acordo generalizado de que o transplante cardíaco é útil e efetivo;
- Classe II: condições para as quais existem evidências conflitantes ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia do transplante cardíaco;
- Classe IIA: peso da evidência/opinião está a favor da utilidade/eficácia;
- Classe IIB: utilidade/eficácia é menos bem estabelecida pela evidência/opinião;
- Classe III: condições para as quais há evidência ou acordo generalizado de que o transplante cardíaco é inútil.

Esses níveis de evidência que foram estabelecidos para essas recomendações são limitados ao nível B (estudos não randomizados) e nível C (consenso de opiniões de profissionais

do assunto), em virtude da falta de ensaios clínicos randomizados para terapia de doenças cardíacas pediátricas⁶.

Na tabela 29.2, estão resumidas as recomendações para transplante cardíaco em pacientes pediátricos com cardiomiopatia e cardiopatia congênita⁷.

Tabela 29.2. Recomendações para indicação de transplante cardíaco em pacientes pediátricos

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
Classe I	IC estágio D associada à disfunção do ventrículo sistêmico em cardiomiopatia ou cardiopatia congênita, previamente corrigida ou paliada;	B
	IC estágio C e severa limitação às atividades físicas. Consumo de O ₂ < 50% do previsto para idade e sexo, caso o exame possa ser realizado;	C
	IC estágio C associada à disfunção do ventrículo sistêmico em cardiomiopatia ou cardiopatia congênita, previamente corrigida ou paliada, quando houver importante retardo de crescimento atribuível à IC;	C
	IC associada à morte súbita ressuscitada e/ou arritmias com risco de morte súbita não responsivas à terapêutica medicamentosa ou CDI;	C
	IC estágio C em cardiomiopatia restritiva associada à HP reversível;	C
	Quando houver indicação de transplante cardíaco, este é factível em pacientes com IRVP > 6 UWood/m ² e/ou gradiente transpulmonar > 15 mmHg, se a administração de inotrópicos ou vasodilatadores pulmonares reduzir a IRVP para < 6 UWood/m ² e/ou o gradiente transpulmonar a < 15 mmHg.	B
Classe IIa	IC estágio C em cardiopatias associadas à HAP reversível com risco de desenvolver elevação da RVP fixa.	C
	Condições anatômicas e fisiológicas que possam piorar a história natural das cardiopatias congênicas com ventrículo único funcional como: Estenoses ou anomalias complexas de anomalias de coronárias; Estenose ou regurgitação de moderada a grave das valvas atrioventriculares ou semilunares; Disfunção ventricular grave.	C
	Condições anatômicas e fisiológicas que pioram a história natural das cardiopatias congênicas previamente corrigidas ou paliadas e IC estágio C: HAP e risco de desenvolver elevação da RVP fixa e irreversível contraindicando transplante no futuro; Regurgitação aórtica ou de valva atrioventricular sistêmica importantes não passíveis de correção cirúrgica; Dessaturação arterial não passível de correção cirúrgica; Enteropatia perdedora de proteína apesar da terapêutica otimizada.	C
	Retransplante está indicado em crianças com vasculopatia do enxerto e disfunção ventricular.	B
Classe IIb	História de uso recente de drogas ilícitas, tabaco ou abuso de bebidas alcoólicas;	B
	História de distúrbios psicológicos, comportamentais ou cognitivos, inadequado suporte da estrutura familiar, não aderência a terapêuticas prévias podendo comprometer o resultado do tratamento após o transplante, desde que haja cuidador responsável;	B
	Retransplante nos primeiros 6 meses após primeiro transplante.	B
	Infecções prévias por hepatite B ou C ou HIV.	B
Classe III	Doença cardíaca associada à doença irreversível em outros órgãos ou quando for parte de doença multissistêmica irreversível;	C
	Cardiopatia associada à elevação fixa, severa e irreversível da RVP após testes farmacológicos;	C
	Presença de hipoplasia grave das artérias pulmonares centrais ou veias pulmonares;	C
	Terapêutica de rotina para qualquer cardiopatia congênita passível de correção cirúrgica convencional.	B

IC – insuficiência cardíaca; RVP – resistência vascular pulmonar; HP – hipertensão pulmonar; IRVP – índice de resistência vascular pulmonar.

Prioridades em receptores

A ordem de prioridade de transplante cardíaco pediátrico, de acordo com a condição clínica do receptor, dá-se da seguinte forma:

- 1a) Pacientes em uso de ventilação mecânica, circulação assistida, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou balão intra-aórtico; drogas vasoativas; taquicardia ventricular sustentada.
- 1b) Criança com menos de 6 meses, portadora de cardiopatia congênita ou cardiomiopatia adquirida com hipertensão pulmonar reativa maior que 50% do nível sistêmico; cardiopatias complexas com evolução natural desfavorável, com expectativa de vida reduzida no período neonatal.
- 2) Todos os pacientes da lista que não estão nos critérios acima⁸.

CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas:

- Sepses ou outra infecção generalizada não controlada⁷;
- Hipertensão pulmonar irreversível⁷;
- Falência de outros órgãos ou de múltiplos órgãos⁷;
- Síndromes genéticas complexas⁷;
- Anormalidade significativa do sistema nervoso central⁷;
- Distúrbio psiquiátrico⁷;
- Evidência de não aderência ao tratamento⁷;
- Evidência de impedimento psicossocial familiar intransponível⁷;
- Prematuridade (< 36 semanas de idade gestacional)⁷;
- Doença maligna não controlada⁷;
- Abuso de drogas⁴;
- Resistência pulmonar vascular não reativa⁴;
- Presença de condições não cardíacas que diminuam a expectativa de vida⁴;
- Infarto pulmonar recente e não resolvido⁴;
- Doença sistêmica que limite a sobrevivência pós-transplante⁴;
- Úlcera péptica ativa com sangramento gastrointestinal recente⁴.

Relativas:

- Insuficiência renal (transplante cardíaco e renal combinado; implantação de dispositivo auxiliar ventricular)⁴;
- História de malignidade (depende do tempo que se passou desde o diagnóstico)⁴;
- Disfunção hepática (realizar biópsia hepática para excluir cirrose)⁴;
- Doença cerebrovascular ou periférica sintomática⁴;
- Obesidade (IMC > 32)⁴.

AVALIAÇÃO DO DOADOR

Uma série de critérios básicos deve ser atendida para que uma criança (ou até mesmo um adolescente ou um adulto) possa ser incluída como doador de criança. A definição de morte encefálica é o primeiro critério para prosseguir na investigação e captura de um potencial doador. O grupo sanguíneo deve obedecer à compatibilidade do sistema ABO.

Inicialmente, para se estabelecer um doador ideal, é necessário que se preencham os critérios de morte encefálica, a seguir:

- Ausência de resposta à dor ou a outro estímulo externo (coma);
- Ausência de reflexos;
- Ausência de esforço respiratório espontâneo após 3 minutos sem ventilação mecânica (excluindo-se os casos em que as crianças foram sedadas ou estão hipotérmicas) e ausência de resposta pupilar à luz;
- Ausência de reflexo oculocefálico (olhos de boneca);
- Ausência de tosse ou engasgo.

Algumas variações decorrentes da idade do doador podem ser observadas, por exemplo, a necessidade de observação clínica por 72 horas em recém-nascidos doadores pré-termo e 48 horas em recém-nascidos a termo. Outro aspecto diz respeito à variabilidade da confirmação do diagnóstico de morte cerebral de acordo com a idade:

- De 7 dias a 2 meses: avaliação clínica e por eletroencefalograma a cada 48 horas;
- De 2 meses a 1 ano: avaliação clínica e por eletroencefalograma a cada 24 horas;
- De 1 a 2 anos: avaliação clínica e por exames complementares a cada 12 horas;
- Maior de 2 anos: avaliação clínica e por exames complementares a cada 6 horas.

Esse diagnóstico clínico deve ser confirmado por um dos métodos propedêuticos seguintes, conforme a idade da criança: eletroencefalograma, angiografia cerebral, potencial evocado e Doppler intracraniano.

Doadores com grau de risco: doadores anencéfalos.

Peso do doador em relação ao receptor:

Doador ideal: até 300% do receptor.

Doador com maior grau de risco: com peso inferior ao do receptor até 20%.

Não pode ser doador: com peso inferior a 20% do peso do receptor.

Condição clínica para utilização do doador

Doadores ideais:

- Doadores estáveis, com pressão arterial sistêmica adequada;
- Baixas doses de drogas inotrópicas ou ausência delas;
- Ausência de parada cardiorrespiratória prolongada;

- Eletrocardiograma (ECG) deve ser normal, excetuando-se o segmento ST e a onda T, que podem estar alterados por comprometimento do sistema nervoso central;
- Eco-Dopplercardiograma com fração de encurtamento maior que 25%, fração de ejeção maior que 40% e ausência de insuficiência mitral;
- Ausência de processos infecciosos septicêmicos;
- Sorologia negativa para vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B e doença de Chagas;
- *Crossmatch* negativo.

Doadores com maior grau de risco:

- Doadores com parada cardiorrespiratória prolongada e elevação de CK-MB (creatinquinase-MB);
- Trauma torácico;
- Defeitos congênitos simples [comunicação interatrial (CIA) pequena, prolapso de valva mitral, estenose pulmonar discreta];
- Infecções em atividade;
- Disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma (fração de encurtamento entre 20% e 25%);
- *Crossmatch* positivo;
- Sorologia positiva para hepatite C e Lues.

Não podem ser doadores:

- Doadores em choque cardiogênico grave;
- Malformações congênitas complexas;
- Neoplasias em atividade;
- Disfunção ventricular esquerda severa ao ecocardiograma (fração de encurtamento < 20%);
- Sorologia positiva para HIV, hepatite B e doença de Chagas.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de morte encefálica, os esforços devem ser feitos para manutenção da função do órgão, que deteriora com o tempo. Portanto, os objetivos são: ótima perfusão tecidual, balanço de fluidos adequado, equilíbrio hidroeletrólítico e metabólico, prevenção de infecção e manutenção de normotermia. A monitorização hemodinâmica deve ser meticulosa e contínua. Suporte inotrópico é necessário quando não houver resposta dos parâmetros hemodinâmicos após a reposição volêmica. O desenvolvimento de diabetes insípido é frequente após morte encefálica por falência do hipotálamo ou da glândula pituitária posterior, reduzindo a produção de hormônio antidiurético. A exteriorização clínica resulta em aumento do débito urinário, levando a hipovolemia, queda da pressão arterial e da perfusão tecidual e elevação do hematócrito. Essa condição clínica deve ser tratada com reposição volêmica e administração de vasopressina, para controle da pressão arterial⁸.

Como os receptores de transplante cardíaco pediátricos variam desde neonatos até adultos jovens, o doador também deve ter características apropriadas para cada faixa etária. A avaliação do doador deve incluir tipagem sanguínea, peso e altura, determinação da causa da morte e do tempo desde o diagnóstico de morte cerebral e a retirada dos órgãos, história médica progressiva, eletrocardiograma, ecocardiograma, história de infecções prévias e atuais, utilização de outros órgãos, principalmente os pulmões, quando houver necessidade de reconstruções mais complexas⁶.

Tabela 29.3. Critérios para utilização de doador pediátrico

Preencher critérios de morte encefálica de acordo com a idade;
Compatibilidade ABO;
Doador com peso até três vezes maior do que o receptor;
Ecocardiograma para avaliar função ventricular e para excluir anomalias estruturais;
Cardiopatia estrutural de mínima repercussão não desqualifica o doador;
Estável hemodinamicamente com: Dopamina <10 µg/kg/min; Adrenalina ou noradrenalina < 0,1 µg/kg/min; Vasopressina 0,5-4 U/h.
Peso do doador abaixo de 20% do receptor com RVP aumentada pode ser desfavorável.

RVP – resistência vascular pulmonar.

Fonte: Bacal *et al.*⁷, p e.59.

Vinte e cinco por cento dos receptores cardíacos pediátricos receberam um coração de um doador adulto. Semelhante ao que foi divulgado em 2012, existe significante variação geográfica na proporção de doadores adultos para receptores pediátricos: 18% na América do Norte, 43% na Europa, 48% no resto do mundo. Não surpreendentemente, os grupos de 6 a 10 anos e de 11 a 17 anos abrangem maior espectro de doadores por idade. Sessenta e oito por cento dos receptores recebem um coração de tamanho compatível (*weight ratio*, 1,0-1,9) e nenhuma mudança substancial ocorreu na última década⁹.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

A seleção da criança candidata ao transplante cardíaco, a técnica cirúrgica e o manuseio pós-operatório têm possibilitado melhora na sobrevida a curto e longo prazo.

A mortalidade em crianças aguardando o transplante em lista tem diminuído, porém ainda é significativa, especialmente entre crianças dependentes de drogas vasoativas ou suporte mecânico⁷.

Crianças listadas para o transplante devem ser monitoradas de perto até o momento da cirurgia, tanto ambulatorialmente, se sua condição permitir, quanto durante a sua hospitalização¹.

O acompanhamento ambulatorial consiste no manuseio da insuficiência cardíaca congestiva, que é possível nos pacientes estáveis, e inclui o uso de diuréticos, drogas que diminuem a

pós-carga (inibidores da enzima conversora de angiotensina) e betabloqueadores, como succinato de metoprolol e carvedilol, para melhora dos sintomas e função cardíaca em pacientes selecionados. Esses pacientes devem realizar visitas ambulatoriais frequentes para otimização de drogas e para monitoração da função ventricular.

Crianças candidatas ao transplante cardíaco que apresentam índice de resistência vascular pulmonar elevado devem considerar o uso de vasodilatadores pulmonares, como oxigênio nasal, sildenafil ou bosentana. A monitoração da pressão pulmonar é recomendada em tal situação e pode ser realizada de forma seriada durante o acompanhamento para avaliação do índice de resistência vascular pulmonar.

Outro aspecto importante no acompanhamento dessas crianças é o suporte nutricional, que deve ser realizado para que o paciente possa estar preparado para o procedimento cirúrgico e sua recuperação. A restrição de líquidos e de sódio faz parte das recomendações no tratamento da insuficiência cardíaca. A reposição de sódio é raramente necessária. O potássio deve ser mantido com níveis acima de 3,5 mmol/L, pelo risco de arritmias e de fraqueza muscular. O suplemento de magnésio pode ser necessário. Um regime de reabilitação física também deve fazer parte do tratamento dessas crianças em nível ambulatorial. Em crianças com disfunção ventricular importante, que apresentem risco de embolização, deve ser considerada a anticoagulação.

Em decorrência da caquexia, essas crianças podem apresentar anemia grave, que é normalmente tolerável, e o uso profilático de eritropoetina pode reduzir a necessidade de hemoderivados. Quando a transfusão não pode ser evitada, os derivados de sangue a serem administrados devem ser lavados e irradiados. Em crianças com insuficiência cardíaca avançada, pode ocorrer deterioração de outros órgãos, como fígado e rins. As enzimas hepáticas e nos níveis de ureia e creatinina plasmáticos refletirão o grau de comprometimento desses órgãos em consequência do quadro clínico avançado.

As imunizações devem ser realizadas de acordo com o calendário de imunizações. A imunização para varicela não é recomendada para crianças menores de 1 ano de idade, pelo risco potencial da doença com manifestações clínicas graves nessa faixa etária.

A avaliação específica pré-transplante deve incluir ecocardiograma, radiologia de tórax, eletrocardiograma, medida de VO_2 por ergoespirometria, quando possível, exames laboratoriais incluindo hemograma completo, bioquímica, perfil hepático e renal, perfil lipídico,

Tabela 29.4. Terapêutica dietética e medicamentosa nos candidatos a transplante cardíaco

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
Classe I	Terapêutica otimizada com diuréticos, IECA e betabloqueadores;	B
	Visitas ambulatoriais periódicas;	C
	Suporte nutricional adequado, restrição de líquidos e de sódio, correção da anemia, suplementação de potássio e magnésio.	C

IECA - inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Fonte: Bacal *et al.*⁷, p e.55.

urina I, exame parasitológico de fezes, sorologias para infecções como hepatites, HIV, Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes Simples (STORCH), vírus Epstein-Barr (EBV), Chagas, além de tipagem sanguínea e determinação da magnitude da sensibilização do paciente pré-transplante⁷.

Avaliação cardiológica é feita principalmente por meio da ecocardiografia e do cateterismo, no qual a anatomia sistêmica e das conexões das veias pulmonares do coração e dos pulmões são precisamente identificadas. Dados hemodinâmicos importantes, incluindo potência cardíaca e resistência vascular pulmonar, ambas relacionadas à área corporal do paciente, são obtidos no cateterismo cardíaco e usados no rastreamento dos candidatos ao transplante¹.

Anticorpos circulantes contra o doador podem resultar em rejeição celular e humoral, bem como em falência precoce do enxerto. Nível de anticorpos HLA maior do que 10% é considerado elevado e compromete os resultados de sobrevida em curto e médio prazo após o transplante. Os pacientes mais suscetíveis a apresentar painel elevado são aqueles que receberam transfusão prévia, aqueles que realizaram cirurgia e adolescentes com história de gestação anterior.

A avaliação psicossocial fornece informações sobre a adequação da família em relação ao transplante como procedimento. O suporte psicossocial é vital quando a criança se torna candidata ao transplante cardíaco, pois há necessidade de reestruturação da rotina familiar em decorrência do acompanhamento ambulatorial⁷.

A avaliação pré-transplante é um processo de rastreamento multidisciplinar que serve como chave para o transplante de órgão bem-sucedido. A presença de suporte familiar adequado é de fundamental importância para a sobrevivência pós-operatória. Os pais devem demonstrar habilidade e recursos para cumprir com os regimes medicamentosos necessários e para lidar com a possibilidade de longas e frequentes hospitalizações, mesmo anos após o transplante¹.

IMUNOSSUPRESSÃO

A rejeição é a causa de 40% das mortes após os transplantes cardíacos. Assim, os cuidados com a imunossupressão são tão necessários quanto os cuidados no momento da cirurgia¹.

As drogas usadas na imunossupressão podem ser divididas, basicamente, em dois tipos: aquelas usadas imediatamente após o transplante, chamadas de “agentes de indução”; e aquelas usadas como terapia de manutenção, denominadas de “agentes de manutenção”.

Existem cinco agentes de indução usados atualmente: dois agentes antilinfocitários policlonais – as globulinas antilinfocitárias –, dois anticorpos monoclonais contra receptores de interleucina-2 (IL-2) – OKT3 e um complexo de várias cadeias polipeptídicas, chamadas de inibidores do receptor da IL-2 – e um anticorpo monoclonal contra células CD3 – rituximabe.

Além disso, é praticamente impossível que o receptor se torne independente dos medicamentos imunossupressores ao longo do tempo, por isso há a necessidade do uso dos agentes de manutenção. Dessa forma, podem-se dividir também os agentes de manutenção em três principais grupos: glicocorticoides (prednisona), agentes antiproliferativos (azatioprina) e imunossupressores relacionados às células T (ciclosporina)¹⁰.

A ciclosporina atua inibindo a transcrição do gene que sintetiza a IL-2, citocina responsável pela expansão clonal. O mecanismo de ação da ciclosporina é o de inativação da calcineurina, uma fosfatase necessária para a ativação dos fatores de transcrição da IL-2. Atualmente, o tacrolimo é a primeira opção de uso para inibição da IL-2, tendo em vista sua menor nefrotoxicidade quando comparado com a ciclosporina.

A azatioprina é uma droga citotóxica antiproliferativa que atua inibindo a proliferação de linfócitos B e T por meio do metabolismo das purinas. Ela gera um metabólito, a mercaptopurina, que se insere como um pseudonucleotídeo e prejudica a replicação do DNA. Muitos centros de referência, no entanto, têm preferido a utilização de micofenolato de sódio como alternativa ao seu uso.

Já a prednisona, um glicocorticoide, reduz a atividade das células do sistema imunológico mediante a inibição dos produtos inflamatórios da fosfolipase A2, incluindo as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (derivados do ácido araquidônico).

De forma resumida, pode-se observar que a combinação dessas três drogas, de forma conjunta, permite a intervenção em três partes diferentes do sistema imune: a prednisona atua inibindo a reação inflamatória que atacaria o tecido transplantado; a azatioprina atua como agente antiproliferativo, inibindo diretamente a expansão clonal de linfócitos B e T; e a ciclosporina atua como um inibidor de calcineurina, responsável pela ativação da IL-2¹¹.

Contudo, o uso de medicamentos imunossupressores apresenta uma série de riscos ao paciente. Por serem inibidores de vias de defesa naturais do organismo, esses medicamentos acabam por expor o paciente a condições propícias a infecções e desenvolvimento de malignidades. O risco de infecções ocorre não somente por exposição aos patógenos ambientais, mas também pela própria redução do controle dos patógenos internos. O desenvolvimento de cânceres também se torna um risco ao paciente, pela depressão das linhas de defesas tumorais¹².

Cabe destacar que é necessária a imunização do receptor contra determinados agentes patológicos tanto no pré-transplante – *H. influenza*, *S. pneumoniae*, hepatite B e varicela – como no pós-transplante – difteria, tétano, poliomielite, hemófilos e pneumococos. Ainda sobre a imunização, não se deve imunizar com vacinas contendo agentes vivos ou atenuados e deve-se evitar vacinação nos primeiros seis meses pós-transplante⁸.

A CIRURGIA

A cirurgia de transplante cardíaco pediátrico tem revolucionado as taxas de sobrevivência dos pacientes pediátricos acometidos por enfermidades cardíacas congênitas ou cardiomiopatias refratárias à terapêutica convencional que comprometem de forma severa o funcionamento cardíaco. As malformações cardíacas, que até a década de 1980 eram responsáveis pela morte desses pacientes, atualmente têm sido tratadas de forma curativa com o transplante do tecido cardíaco.

Do ponto de vista da indicação cirúrgica, faz-se necessário destacar os principais casos em que o transplante é recomendado:

- Hipoplasia do coração esquerdo;
- Atresia pulmonar com septo interventricular íntegro e circulação coronariana ventrículo-dependente;
- Interrupção do arco aórtico com obstrução subaórtica grave;
- Defeito de septo atrioventricular na forma não balanceada grave;
- Variáveis de ventrículo único com obstrução subaórtica;
- Anomalia de Ebstein severa com artérias pulmonares normais;
- Disfunções ventriculares em pós-operatório de cardiopatias congênitas;
- Cardiomiopatia refratária à terapêutica convencional;
- Cardiomiopatias restritivas refratárias à terapêutica convencional;
- Tumores obstrutivos (benignos ou malignos) não ressecáveis⁸.

Quando analisamos a população com doença cardíaca congênita, a anormalidade mais comum tratada com transplante é a síndrome da hipoplasia do coração esquerdo, um grupo de defeitos caracterizados por atresia/estenose aórtica ou mitral com um ventrículo esquerdo diminuído¹.

Além das principais indicações cirúrgicas, devem-se destacar o processo de preparação do coração do doador e as técnicas de implantação do novo coração. O coração do doador é retirado dos sacos estéreis e conservado em um recipiente com solução salina gelada, seguindo os passos abaixo:

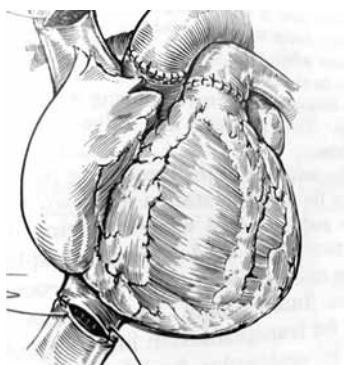
- A aorta e a artéria pulmonar são separadas;
- A artéria pulmonar do doador é seccionada próximo à bifurcação;
- A aorta é seccionada próximo à artéria inominada, assim qualquer ajuste necessário pode ser feito mais tarde;
- As veias pulmonares são identificadas e conectadas primeiro em seu eixo menor e a seguir em seu eixo maior para formar um grande orifício atrial posterior;
- Localiza-se a veia cava inferior e em seu orifício é feita uma abertura curvilínea em direção ao apêndice atrial direito, evitando a área do nódulo sinusal;
- Examina-se a fossa oval para identificar a presença de forame oval patente, que deverá ser fechado com sutura monofilamentar 4.0;
- O coração do doador é mantido conservado em uma solução salina gelada até o momento do implante¹³.

A técnica-padrão para o transplante cardíaco ortotópico foi descrita por Lower e Shumway, em 1960, e consiste em uma anastomose biatrial¹. A preparação para a implantação do novo coração consiste em três passos principais: esternotomia, dissecação e canulação. O receptor é anticoagulado com heparina para que não haja coagulação enquanto estiver em circulação extracorpórea. Após todos os preparativos, é iniciada a técnica da anastomose biatrial.

Há que se destacar, também, alguns aspectos operatórios peculiares do transplante cardíaco pediátrico quando se refere aos neonatos ou portadores de cardiopatias congênitas,

sendo a mais comum a SHCE. Os métodos operatórios de transplante cardíaco aplicados em neonatos e crianças jovens com cardiomiopatias são os mesmos aplicados aos adultos, com a opção de utilizar hipotermia profunda com baixo fluxo de perfusão ou parada circulatória total.

Nos neonatos com SHCE, existem alguns aspectos que diferem da técnica convencional, tais como a dissecação da aorta em toda a sua extensão a secção dos vasos do arco aórtico; também há necessidade da retirada do órgão com o máximo de tecido atrial possível, pois na maioria dos casos o átrio esquerdo do receptor é pequeno por causa da hipoplasia do coração esquerdo, sendo necessário tecido do doador para obter o tamanho adequado⁸.



Fonte: Castañeda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. *Cardiac surgery of the neonate and infant*. W.B. Saunders: Philadelphia, 1994.

Figura 29.1. Técnica de transplante cardíaco pediátrico.

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL PÓS-OPERATÓRIO

Os pacientes no pós-operatório de transplante cardíaco pediátrico devem ser submetidos, conforme critério médico, a visitas ambulatoriais, ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia de tórax, dosagem de inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), dosagem de eletrólitos, enzimas hepáticas e hemograma.

Em algumas condições clínicas, dependendo da idade da criança, podem ser também necessários: sorologia para toxoplasmose e citomegalovírus (CMV), sorologia para Epstein-Barr, *clearance* de creatinina, ultrassonografia de abdome, Holter, ecocardiograma com dobutamina, teste de tálho com estresse, cateterismo cardíaco e biópsia endomiocárdica, quando indicada.

Essa monitoração se faz necessária em decorrência das potenciais comorbidades do transplante propriamente dito, que são rejeição, infecção, doença coronariana e neoplasia, e das complicações relacionadas à imunossupressão, que são nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia e litíase biliar. A periodicidade das avaliações ambulatoriais e das biópsias endomiocárdicas está relacionada na tabela 29.5⁶.

Tabela 29.5. Periodicidade das revisões ambulatoriais e das biópsias

Período	Revisão ambulatorial	Biópsias
0-4 semanas	Semanal com revisão completa*	2 biópsias: com 7 dias e 30 dias
4-12 semanas	Semanal com laboratório/quinzenal com revisão completa*	Mensais
3-6 meses	Quinzenal/mensal com revisão completa*	Trimestral
6-12 meses	Mensal com revisão completa*	Trimestral
> 12 meses	Trimestral com revisão completa*	Anual

* Revisão completa: ECG, ecocardiograma, hemograma, leucograma, eletrólitos, níveis séricos de imunossupressor.

Fonte: Bacal *et al.*⁷, p e.56.

COMPLICAÇÕES

Complicações precoces

A rejeição aguda e a infecção são as complicações precoces mais comuns após o transplante cardíaco. Em torno de 60% a 75% dos pacientes têm pelo menos um episódio de rejeição, e deve-se esperar que cerca de um terço terá um episódio nos primeiros três meses e 50% o terão no primeiro ano após o transplante¹. O diagnóstico de rejeição baseia-se nos métodos indicados pela Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar (ISHLT – *International Society for Heart and Lung Transplantation*)⁷, apresentados na tabela 29.6.

Tabela 29.6. Métodos para avaliação de rejeição na faixa etária pediátrica

Sinais clínicos: alterações de comportamento, febre, anorexia, arritmias, insuficiência cardíaca.
ECG: percentagem de queda do somatório do complexo QRS em todas as derivações.
Ecocardiograma: aumento da espessura do septo e parede posterior, aumento das dimensões, aparecimento de derrame pericárdico, insuficiência de valvas atrioventriculares e disfunção ventricular.
Cintilografia miocárdica com gálio-67.
Biópsia endomiocárdica \geq 2R pelos critérios da ISHLT.
Dosagem de BNP.

ISHLT: Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar.

Cabe aqui uma breve revisão sobre os três tipos de rejeição, a saber:

- Rejeição hiperaguda: ocorre de minutos a dias após o transplante e é mediada, principalmente, pelo anticorpo pré-formado;
- Rejeição aguda: processo mediado pelas células T, apesar de estar frequentemente acompanhado por uma resposta adquirida do anticorpo; geralmente ocorre dentro das primeiras semanas aos primeiros meses do transplante, mas pode ocorrer em qualquer momento;
- Rejeição crônica: é a causa mais comum de perda do aloenxerto a longo prazo e é um processo fibrótico indolente que ocorre por meses ou anos. Supõe-se que seja secundária aos processos das células T e B, mas é difícil separar completamente dos mecanismos não imunes da lesão crônica do órgão¹⁰.

A ecocardiografia é particularmente útil em recém-nascidos, nos quais a biópsia é tecnicamente difícil e envolve risco significativo por causa do tamanho do paciente. A avaliação ecocardiográfica em geral é realizada semanalmente, durante o primeiro mês, e depois mensalmente, durante o primeiro ano após o transplante. Biópsia endomiocárdica transjugular guiada por ecocardiograma tem se mostrado um meio eficaz. Uma abordagem agressiva, que consiste em uma rotina de biópsias endomiocárdicas semanais no primeiro mês após o transplante, a cada duas semanas no segundo mês e depois uma vez por mês durante o primeiro ano, foi adotada no Hospital Infantil da Filadélfia para avaliar rejeição. Biópsias subsequentes são obtidas duas vezes anualmente ou sempre que a rejeição é clinicamente suspeita. A maioria das biópsias é realizada em ambulatório.

Os episódios de rejeição aguda são tratados geralmente com terapia de três dias de metilprednisolona intravenosa (10 mg/kg). OKT3 e globulina antitimócito (ATG) são reservados para resposta incompleta ou rejeição refratária a esteroides. A efetividade do tratamento é confirmada por biópsia de seguimento após uma a duas semanas¹.

Embora as complicações infecciosas sejam frequentes nos pacientes transplantados cardíacos, óbitos por causas infecciosas não são comuns. As infecções bacterianas são mais frequentes no período inicial após o transplante, mas podem ocorrer tardiamente e, geralmente, respondem à terapia antibiótica adequada. As infecções virais são tratadas com ganciclovir intravenoso, e a infecção por CMV é a mais comum. Infecções respiratórias virais normalmente ocorrem com frequência semelhante às de crianças normais e parecem ser bem toleradas pelo receptor.

Outras complicações pós-operatórias imediatas após o transplante de coração são hipertensão arterial sistêmica, convulsões, disfunção renal e diabetes. Cerca de 10% dos receptores de coração biológicos infantis necessitam de diálise peritoneal perioperatória. Entre neonatos, 10% a 15% necessitam de terapia com fenobarbital para convulsões pós-operatórias¹.

Complicações tardias

As principais complicações tardias são rejeição crônica (40% de mortalidade), doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) e doença arterial coronariana pós-transplante (TCAD)¹. A doença linfoproliferativa está associada com a infecção por EBV e é atualmente tratada com redução de imunossuppressores, aciclovir e quimioterapia.

A TCAD tem prevalência de 10% a 15% e pode ser acompanhada por sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Ecocardiogramas devem ser realizados rotineiramente. Piora da função ventricular e novas arritmias podem sugerir TCAD ou doença coronariana não diagnosticada previamente. São apontadas como causas: rejeição crônica, hiperlipidemia, rejeição vascular e infecção por CMV. Terapias hipolipemiantes e de combate ao colesterol estão em investigação atualmente.

RETRANSPLANTES

Estima-se que o tempo médio de vida do enxerto após o primeiro transplante seja de 12,5 anos, ou seja, a falência deve ocorrer quando os receptores forem adolescentes ou jovens adultos, quando necessitarão de retransplante⁶. As indicações de retransplante, de acordo com estudo da ISHLT de 2005, são apresentadas na tabela 29.7.

Tabela 29.7. Indicações para retransplante pediátrico

	n (N = 219)	%
Falha primária	10	5
Rejeição hiperaguda	7	3
Rejeição aguda	19	9
Vasculopatia do enxerto	111	51
Rejeição crônica	16	7
Falência do enxerto não específica	34	16
Outros	22	10

Fonte: ISHLT.

Segundo o mesmo estudo, retransplante foi um fator de risco independente para a mortalidade após o transplante, com *odds ratio* de 1,67. Fatores de risco para menor sobrevida após retransplante incluíram intervalo entre os transplantes menor que 180 dias e necessidade de ventilação mecânica. Após a exclusão de pacientes com insuficiência precoce do enxerto, a sobrevivência de um ano foi semelhante após retransplante, comparado com o transplante primário (86% *versus* 83%, respectivamente); no entanto, por cinco anos, a sobrevida foi significativamente pior em retransplante do que em receptores de transplante primário⁶.

Esses resultados são semelhantes aos de estudos de retransplante em receptores adultos, em que os fatores de risco para óbito após o retransplante incluem intervalo curto entre os transplantes, disfunção renal crônica, falha primária do enxerto ou rejeição aguda intratável.

AVANÇOS

Os primeiros transplantes cardíacos pediátricos eram realizados em pacientes com anatomia do coração normal, porém com sua função anormal, a exemplo de doenças como cardiomiopatia dilatada. Avanços em cirurgia cardíaca em congênitos permitiu a realização de transplantes em pacientes com problemas extracardíacos, incluindo coartação de aorta, estenose da artéria ou veia pulmonar e sistema anormal de retorno venoso para o coração. Atualmente, é raro que um paciente não possa receber um transplante por causa de conexões arteriais ou venosas anormais.

Uma vez que um coração é transplantado, cuidados extremos que assegurem que o aloenxerto não seja rejeitado pelo sistema imune do receptor devem ser tomados. Novos

agentes imunossupressores, incluindo tacrolimo, micofenolato e sirolimo, são regularmente utilizados e aparentam ter melhorado o perfil de efeitos adversos em comparação às antigas medicações imunossupressoras.

Um dos maiores riscos a longo prazo do transplante cardíaco pediátrico é o desenvolvimento de vasculopatia coronariana. Esse potencial fator de risco requer que seja feito um rastreamento usando tanto angiografia coronária quanto ultrassom intravascular. O uso de sirolimo, em particular, parece ter reduzido o surgimento e a progressão da vasculopatia coronariana¹⁴.

Com a limitada disponibilidade de doadores cardíacos, aumentou a necessidade de terapias com as quais se possa adiar o transplante, permitindo maior tempo de espera para os pacientes.

Provavelmente, um dos maiores avanços na cardiologia adulta nos últimos 30 anos é o uso do dispositivo de auxílio ventricular (VAD – *ventricular assist device*) no tratamento de falência cardíaca severa. Enquanto o uso de VAD em adulto é atualmente rotineiro, a falta de tamanho apropriado de VAD para crianças tem sido um problema. A escassez de dispositivos é, pelo menos, parcialmente atribuída à necessidade de características críticas de desenho nos VAD para lidar com pequena potência e emissão; uma simples miniatura dos efetivos VAD adultos não tem obtido sucesso.

Em fevereiro de 2010, o *National Heart, Lung and Blood Institute* reconheceu a necessidade da existência de VAD infantis mais efetivos e concedeu contratos de aproximadamente 24 milhões de dólares para quatro instituições para testes pré-clínicos de diferentes versões de VAD pediátricos. Espera-se que esse programa de quatro anos, denominado *Pumps for Kids, Infants and a Neonates* (PumpKIN), forneça mais instrumentos para os cardiologistas no cuidado de crianças criticamente doentes com insuficiência cardíaca¹⁴.

COMENTÁRIOS FINAIS

A doença, em especial a crônica e de natureza grave, apresenta-se como um caminho longo e difícil a ser percorrido pelo doente e sua família. Então, ante a complexidade que o evento requer, é necessária a compreensão de seu impacto. Os momentos permeados por medo, incerteza e insegurança trazem dúvidas com relação ao sucesso do tratamento, o receio de surgirem complicações e a dualidade entre a vida e a morte. Nessa perspectiva, a família vivencia o contexto de incerteza.

A possibilidade do transplante surge como alternativa para a situação diária de viver com uma doença crônica potencialmente fatal, mas, quando ele ocorre, traz esperanças de um futuro permeado por indagações, as quais estão relacionadas ao fato de terem que encarar um procedimento relativamente novo, e juntamente vem o receio do desconhecido¹⁵.

O transplante cardíaco pediátrico, apesar de ainda ser desafiador, tem demonstrado seu importante papel na sobrevida de neonatos, crianças e adolescentes com insuficiência cardíaca. Avanços ainda são necessários e mais doadores são fundamentais. A doação deve ser estimulada, por meio da conscientização da população e da melhora no cuidado dos poten-

ciais doadores. É importante também que se continuem os estudos e o empenho a fim de que mais crianças possam ser ajudadas e tenham uma vida com qualidade.

REFERÊNCIAS

1. Coran AG, Caldamone A, Adzick C *et al.* *Pediatric surgery*. 7ª ed. Elsevier: Philadelphia, 2012, v 1.
2. Barbero-Marcial M, Azeka E, Camargo PR *et al.* Transplante cardíaco neonatal e infantil. *Arq Bras Cardiol* 1996; **67** (3): 165-170.
3. Azeka E, Barbero-Marcial M, Janete M *et al.* Transplante cardíaco no neonato e na infância: resultados a médio prazo. *Arq Bras Cardiol* 2000; **74** (3): 197-202.
4. Schweiger M, Stiasny B, Daye H *et al.* Pediatric heart transplantation. *J Thorac Dis* 2015; **7** (3): 552-559.
5. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2007-2014). *Registro Brasileiro de Transplantes* 2014, ano XX, nº 4.
6. Chair CE, Shaddy R, Berstein D *et al.* Indications for heart transplantation in pediatric heart disease. *Circulation* 2007; **115**: 658-676.
7. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI *et al.* II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol* 2009; **94** (Supl 1): 16-73.
8. Azeka E *et al.* Transplante cardíaco em criança. *Arq Bras Cardiol* 1999; **73** (Supl V).
9. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB *et al.*; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report – 2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; **32** (10): 979-988.
10. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston: Tratado de Cirurgia*. 18ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2009.
11. Dale MM, Haylett DG. *Farmacologia condensada*. 2ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2009.
12. Kester M, Quraishi AS, Vrana KE, Karpa KD. *Farmacologia*. 1ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2008.
13. Coutinho J, Jazbik JC. Técnica operatória em transplante cardíaco. *Rev Socerj* 2002; **15** (3): 157-163.
14. Mayo Clinic. Evolving strategies and technologies in pediatric heart failure and pediatric heart transplantation. <http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/clinical-updates/cardiovascular/evolving-strategies-technologies-pediatric-heart-failure-pediatric-heart-transplantation>. (acessado julho 2015).
15. Penaforte KL, Araújo ST, Campos ACS *et al.* Transplante cardíaco infantil: perspectivas e sentimentos maternos. *Esc Anna Nery Rev* 2009; **13** (4): 733-740.

INTRODUÇÃO

Apesar de os primeiros transplantes de intestino terem sido realizados na década de 1990, somente em um passado recente essa modalidade de tratamento deixou a esfera experimental e passou a ser considerada tratamento definitivo. Os motivos para o transplante de intestino não seguir a mesma cronologia alcançada pelos demais órgãos hoje são bem entendidos. Fatores imunológicos, complexidade técnica, e complicações infecciosas eram alguns dos motivos pelos quais o transplante de intestino só era realizado em um pequeno número de centros ao redor do mundo; seus resultados só trouxeram entusiasmo na última década. Alguns dos fatores responsáveis pela melhoria dos resultados foram: melhor regime de imunossupressão com indução perioperatória com anticorpos antilinfocitários, ganho de experiência clínica com grande aprendizado no manejo das complicações, avanços no diagnóstico e tratamento da rejeição, além de melhores e potentes antibióticos¹. Por todos esses aspectos e tendo em vista as mais diversas dificuldades clínicas e cirúrgicas encontradas, o transplante de intestino e o transplante multivisceral podem ser considerados hoje como os mais complexos procedimentos da medicina moderna.

FALÊNCIA INTESTINAL

A falência intestinal é uma condição clínica caracterizada pela incapacidade do trato gastrointestinal em manter nutrição adequada, bem como balanço hidroeletrolítico e desenvolvimento ponderal na ausência de nutrição parenteral². As causas para a falência intestinal são as mais variadas, incluindo problemas anatômicos como extensas ressecções do intestino delgado e problemas funcionais, como síndromes desabsortivas e problemas de motilidade. A síndrome do intestino curto (SIC) é outro conceito amplamente utilizado e foi confundido como sinônimo de

falência intestinal por muito tempo. A SIC é caracterizada por falência intestinal após extensa ressecção do intestino, não incluindo a falência intestinal resultante de dismotilidade e problemas absortivos³. Na criança, as causas mais comuns são enterocolite necrotizante, gastrosquise, atresia intestinal, volvo, pseudo-obstrução, aganglionose e doenças congênitas do desenvolvimento do enterócito. Doença vascular (isquemia mesentérica), doença inflamatória (doença de Crohn), trauma e tumores são as causas mais comuns nos adultos, sendo a SIC encontrada em 80% dos casos. A falência intestinal com necessidade de nutrição parenteral total (NPT) leva a inúmeras complicações, tanto em adultos como em crianças. Falência hepática, sepse, atraso de desenvolvimento, insuficiência renal e problemas ósseos são alguns dos problemas mais comuns encontrados em pacientes submetidos à NPT por tempo prolongado⁴.

INDICAÇÕES E TIPOS DE ENXERTO

Historicamente, o transplante de intestino delgado era somente indicado para pacientes com complicações decorrentes de NPT. Atualmente, as indicações para o transplante de intestino e o transplante multivisceral se expandiram, havendo grande número de desordens com indicação para transplante. A principal indicação continua sendo a SIC. A melhoria dos resultados, quando comparados à NPT, mesmo na ausência de complicações, leva a indicar o transplante de intestino tão logo a falência intestinal seja diagnosticada⁵.

A escolha do enxerto varia conforme a doença de base, presença e grau da doença hepática, número de cirurgias prévias, qualidade e relações anatômicas dos outros órgãos abdominais. Caso o paciente apresente anormalidade nas enzimas hepáticas ou sinais de hipertensão portal, uma biópsia de fígado deve ser realizada. A presença de cirrose ou fibrose avançada é indicação para a substituição concomitante do fígado. Pacientes com SIC ou enteropatias congênitas devem ser considerados precocemente para transplante de intestino para evitar as injúrias causadas pela NPT. Pacientes com doença funcional do intestino podem ter estado nutricional deficiente e má qualidade de vida. Esses pacientes também devem ser considerados para transplante de intestino. Apesar de haver maior conhecimento sobre o transplante de intestino, a indicação precoce não ocorre como regra, e 60% a 70% dos pacientes referenciados já possuem certo grau de comprometimento hepático⁶. A mortalidade na fila de espera é a maior – em torno de 40% a 60% –, em comparação com a fila de espera de todos os outros órgãos⁷. O tipo de enxerto (combinação dos órgãos transplantados) será escolhido com base na indicação do transplante e na função hepática do receptor. O intestino delgado é o elemento comum entre todas as modalidades. Os órgãos que podem acompanhar o intestino são fígado, estômago, pâncreas, cólon, baço, rim e parede abdominal. A escolha baseia-se na doença de base, na condição clínica do receptor, bem como na preferência e experiência de cada centro transplantador.

TRANSPLANTE DE INTESTINO ISOLADO⁶

É indicado para pacientes com falência intestinal irreversível e ausência de doença hepática severa. Doenças congênitas como gastrosquise, vólvulo e atresia são as indicações mais comuns na criança. No adulto, doença de Crohn, isquemia mesentérica e ressecções intestinais extensas por causas diversas são as indicações mais observadas. Falência renal decorrente de desidratação é comumente encontrada. Nesses casos, o transplante concomitante de rim deve ser indicado. Em pacientes com disfunção pancreática (diabetes, fibrose cística, pancreatite crônica) e falência intestinal, um transplante simultâneo de pâncreas e intestino poder ser considerado.

No transplante de intestino isolado, as reconstruções vasculares podem ser realizadas de forma ortotópica, nos vasos mesentéricos, ou mais comumente de forma heterotópica, sendo realizada a reconstrução da artéria mesentérica na aorta e a da veia mesentérica na veia cava (Figura 30.1).

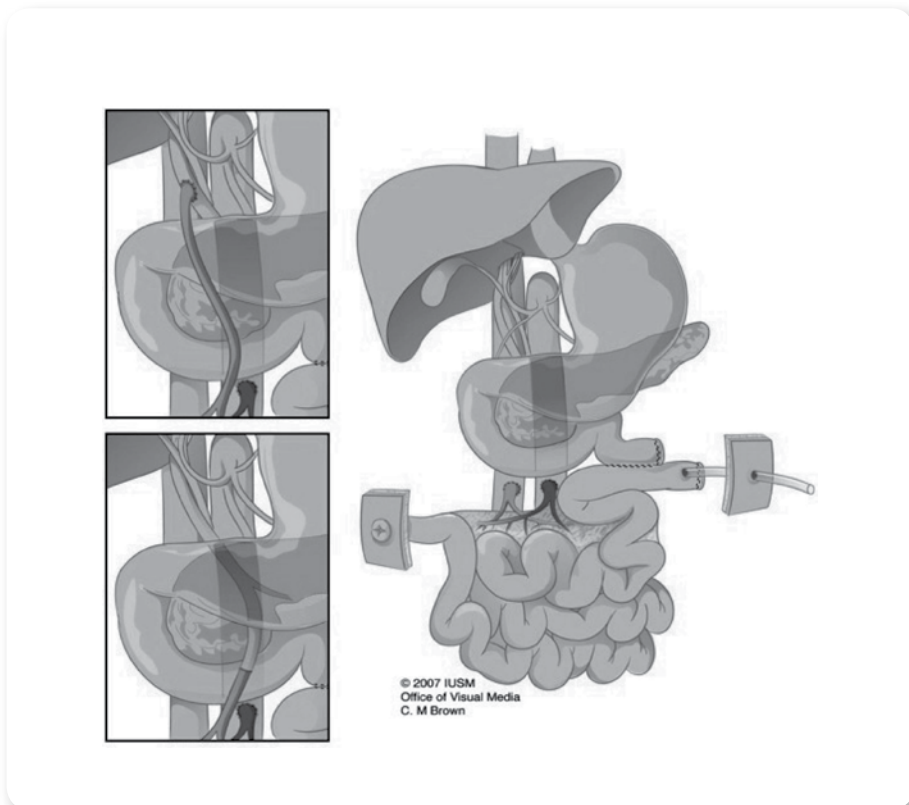


Figura 30.1. Representação esquemática do transplante de intestino isolado. Na figura da direita, observa-se a reconstrução venosa realizada na veia cava, enquanto as figuras da esquerda mostram a reconstrução realizada diretamente na veia porta.

TRANSPLANTE MULTIVISCERAL MODIFICADO

Raramente indicado, o transplante multivisceral modificado é uma boa opção para pacientes em NPT por pseudo-obstrução ou aganglionose do trato digestivo e função hepática preservada⁶. Nesse tipo de transplante o fígado nativo é mantido (Figura 30.2), sendo transplantados o estômago, o pâncreas e o intestino delgado.



Figura 30.2. Após ressecção dos órgãos, somente o fígado nativo é mantido, estando o paciente pronto para receber os demais órgãos (estômago, pâncreas e intestino).

TRANSPLANTE MULTIVISCERAL⁶

O transplante multivisceral é indicado na presença de falência intestinal e insuficiência hepática secundária à NPT. Tradicionalmente, o enxerto é constituído do fígado, pâncreas, estômago e duodeno, no entanto, para receptores pediátricos com falência renal, podem-se transplantar os rins em bloco como parte do transplante multivisceral (Figura 30.3). O transplante multivisceral também pode ser utilizado em pacientes com catástrofes abdominais, como cirurgias múltiplas, tumores gigantes e irressecáveis (Figura 30.4), e trombose universal do sistema porto-mesentérico, casos em que nenhum outro procedimento cirúrgico é capaz de obter acesso, ressecção total da doença ou restabelecimento de condição compatível com a vida^{8,9}. Nessas situações, somente a evisceração dos órgãos abdominais (Figura 30.5) seguida pelo transplante em bloco do fígado, estômago, complexo pancreático-duodenal e intestino delgado pode curar e restabelecer de maneira anatômica e fisiológica o trato digestivo.

IMUNOSSUPRESSÃO E REJEIÇÃO¹⁰

O intestino é o mais imunogênico entre todos os órgãos sólidos transplantáveis. Essa alta imunogenicidade é, em parte, responsável pelos maus resultados até um passado recente. Uma das maiores complicações do transplante de intestino e suas variáveis é a rejeição.

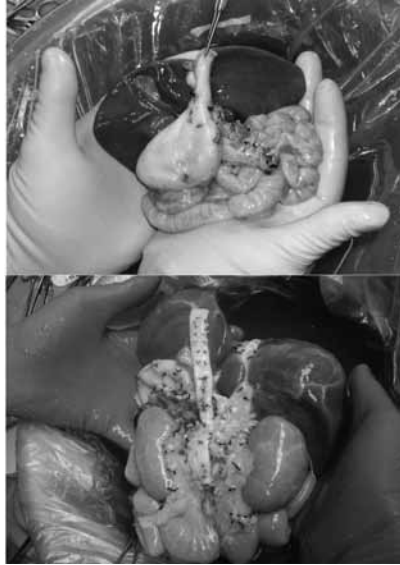


Figura 30.3. A foto na parte superior mostra enxerto constituído de fígado, estômago, pâncreas e intestino delgado de doador neonatal. Na parte inferior, consta a visão posterior de enxerto multivisceral pediátrico incluindo os rins em bloco.

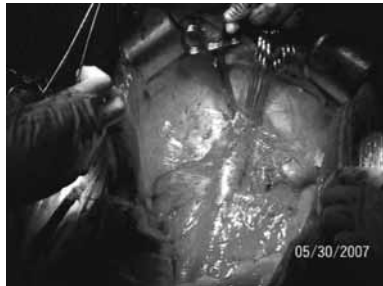


Figura 30.4. Completa evisceração dos órgãos abdominais, precedendo a implantação do enxerto.



Figura 30.5. Metástase de tumor neuroendócrino no fígado e linfonodos celíacos; nesse caso, somente a ressecção em bloco dos órgãos abdominais e a linfadenectomia extensa possibilitam tratamento curativo.

Apesar do surgimento de novas drogas, entre 40% e 50% dos pacientes submetidos a transplante de intestino isolado apresentam algum grau de rejeição nos primeiros 90 dias. Confirmando uma teoria de mais de 20 anos, o fígado transplantado realmente parece exercer efeito protetor no enxerto intestinal, e entre 15% e 20% dos pacientes submetidos a transplante multivisceral apresentam algum grau de rejeição nos primeiros 90 dias após o transplante. *Crossmatch* positivo e alto painel de anticorpos não parecem afetar os resultados em pacientes submetidos ao transplante multivisceral, no entanto apresentam impacto negativo em pacientes que recebem intestino isolado¹¹.

No momento do transplante, é criada uma ostomia para fazer o seguimento endoscópico da condição vascular do enxerto e, principalmente, o seguimento macroscópico e histológico do enxerto intestinal. São realizadas ileoscopias e biópsias seriadas duas vezes por semana no primeiro mês. O reconhecimento precoce e o manejo adequado são fundamentais para reverter ou minimizar as consequências da rejeição. Um endoscópio especial, com *superzoom* (aumento de até 100x), permite a visualização das vilosidades, trama vascular e possíveis alterações patológicas. Pela menor incidência e severidade da rejeição no transplante multivisceral, a ostomia é opcional, porém é quase obrigatória nos enxertos não contendo o fígado.

CONCLUSÕES

Apesar do transplante de intestino ser o mais desafiador dos transplantes, seus resultados melhoraram de forma drástica nos últimos dez anos. O transplante de intestino tornou-se uma opção viável para pacientes com necessidade de NPT, melhorando a qualidade de vida e reduzindo os custos em longo prazo. O transplante multivisceral dá opção de tratamento a pacientes antes condenados com tumores irressecáveis, trombozes extensas do sistema porta e catástrofes abdominais. Infelizmente, poucos centros no mundo são capazes de oferecer esse tipo de tratamento com bons resultados. No Brasil, ainda não há centro que realize esses transplantes de forma rotineira.

REFERÊNCIAS

1. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J *et al.*; Intestine Transplant Registry. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg* 2005; **241** (4): 607-613.
2. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM *et al.* Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4** (1): 6-10.
3. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006; **30** (2 Suppl 1): S16-S28.
4. Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001; **46** (1): 1-18.
5. Vianna RM, Mangus RS. Present prospects and future perspectives of intestinal and multivisceral transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12** (3): 281-286.

6. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg* 2008; **42**: 129-150.
7. Fryer J, Pellar S, Ormond D *et al.* Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl* 2003; **9** (7): 748-753.
8. Mangus R, Tector AJ, Kubal C *et al.* Multivisceral transplantation: expanding indications and improving outcomes. *J Gastrointest Surg* 2013; **17** (1): 179-187.
9. Vianna R, Mangus R, Kubal C *et al.* Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg* 2012; **255** (6): 1144-1150.
10. Vianna R. Immunologic basis of allograft rejection and immunosuppressive agents in intestinal transplantation. *Minerva Pediatr* 2009; **61** (3): 293-303.
11. Kubal C, Mangus RS, Vianna RM *et al.* Impact of positive flow cytometry crossmatch on outcomes of intestinal/multivisceral transplantation: role anti-IL-2 receptor antibody. *Transplantation* 2013; **95** (9): 1160-1166.

CAPÍTULO 31

O PAPEL DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NO PÓS-TRANSPLANTE

Elizete Keitel • Bruna Doleys Cardoso • Helen Kris Zanetti • Larissa Sgaria Pacheco
• Ronivan Luis Dal-Prá • Maria Lúcia de Moraes Machado

INTRODUÇÃO

Após o transplante renal, o paciente depara-se com uma realidade diferente em sua vida, na qual é necessária a incorporação de novos cuidados, que serão essenciais para um desfecho clínico positivo, principalmente quanto à sobrevida do enxerto.

Intervenções múltiplas com abordagem de equipe multidisciplinar podem ser eficazes em uma perspectiva em longo prazo. Além do atendimento médico, o atendimento de outros profissionais da saúde, como farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais, contribui para o sucesso da terapia de substituição renal do paciente e o aumento da qualidade de vida. Equipes de transplante multidisciplinares atuam em conjunto, com intervenções em diferentes focos e objetivos comuns.

O atendimento médico pode identificar complicações clínicas e modificar o tratamento, quando necessário. O atendimento farmacêutico pode informar sobre o uso correto do esquema medicamentoso e o monitoramento de reações adversas e interações medicamentosas. A enfermagem pode orientar sobre hábitos saudáveis após o retorno do paciente à sua rotina. O atendimento nutricional pode informar sobre os cuidados alimentares e as consequências de uma dieta inadequada pós-transplante. O atendimento psicológico pode abordar questões relacionadas a autoimagem pós-transplante, relacionamentos e estresse. O atendimento social pode ajudar em dificuldades socioeconômicas apresentadas pelos pacientes e seus familiares.

A adesão ao tratamento imunossupressor é essencial para a sobrevida do enxerto. Desfechos clínicos negativos, como aumento da incidência de rejeição (aguda ou crônica) e consequente perda do enxerto, são fortemente associados a não adesão¹. Quando o transplante de rim falha, há três possibilidades de desfecho:

retorno à diálise, retransplante ou morte. A maioria dos pacientes que perderam o enxerto retorna à diálise ou é retransplantada, ambos causando consequências economicamente negativas que poderiam ser evitadas².

A equipe multidisciplinar de transplante renal pode identificar preditores de cada paciente para a não adesão ao tratamento, como maior frequência em jovens, bem como determinar abordagens relevantes para as diferentes populações de receptores e, por fim, determinar quando e onde a intervenção será iniciada.

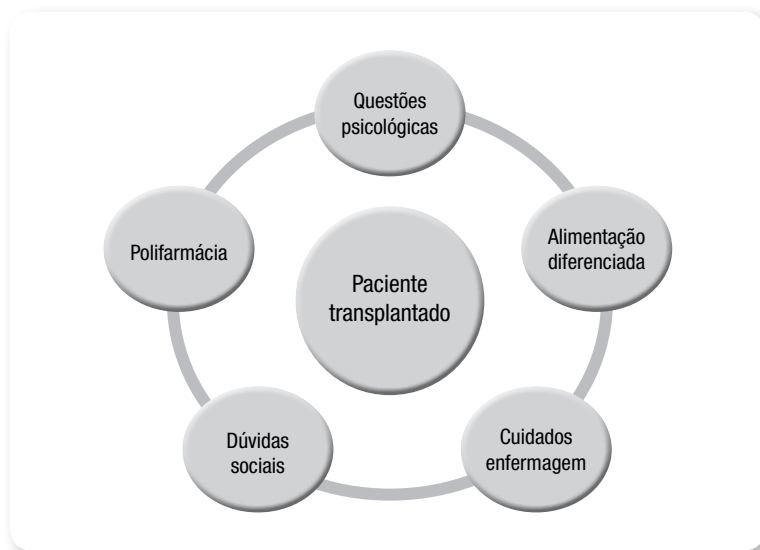


Figura 31.1. Importância da equipe multidisciplinar.

ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO

Em virtude das várias comorbidades que apresenta, um típico paciente transplantado renal utiliza uma média de dez medicamentos ao dia, que geralmente serão necessários pelo resto da vida ou até que ele tenha o enxerto funcional^{3,4}.

A polifarmácia aumenta as possibilidades de interações medicamentosas e reações adversas, fatores conhecidamente de risco para a não adesão. No plano farmacoterapêutico, merecem destaque os medicamentos imunossupressores, tendo em vista a necessidade de monitoramento contínuo para a otimização de desfechos clínicos, principalmente quanto à sobrevida do enxerto^{5,6}.

Os programas de Atenção Farmacêutica associam educação do paciente, aconselhamento, revisão da terapia medicamentosa e monitoramento de desfechos. Embora a adesão nunca possa ser totalmente garantida, um paciente bem informado será mais propenso a seguir as instruções do farmacêutico. Isso é especialmente relevante para os pacientes transplantados que iniciam o uso de imunossupressores de doses complexas e

com maior risco de efeitos adversos, medicamentos esses totalmente diferentes daqueles utilizados no pré-transplante^{7,8}.

A Atenção Farmacêutica situa o paciente como ser ativo e corresponsável por seu tratamento, fazendo com que o farmacêutico trabalhe com a colaboração do paciente, dos familiares e de outros profissionais da saúde^{7,8}.

A inserção do farmacêutico clínico no atendimento ao paciente transplantado renal desponta como oportuna e relevante, sobretudo quanto ao incremento da segurança do processo assistencial. O farmacêutico fornece informações à equipe, gerencia a reconciliação medicamentosa, utilizando o processo de obtenção de uma lista completa e precisa das medicações de uso habitual do paciente e posterior comparação em consultas ambulatoriais ou com a prescrição durante a internação hospitalar⁹. Na tabela 31.1 encontram-se os métodos de mensuração para a não adesão¹⁰.

Tabela 31.1. Métodos de mensuração para a não adesão*

Método	Vantagens	Desvantagens
Observação	Mais preciso	Impraticável na rotina
Autorrelato	Simple, barato	Fatores subjetivos ao paciente
Relato familiar	Simple	Baixa sensibilidade
Relato da equipe assistente	Simple, fácil aplicação	Outros fatores podem afetar o relato
Monitoramento eletrônico	Preciso, resultados quantificáveis, facilmente rastreável	Caro, não confirma que o medicamento foi administrado
Controle de dispensação	Fácil obtenção de dados	Requer controle da farmácia, não confirma que o medicamento foi administrado
Contagem de comprimidos	Quantitativo, fácil aplicação	Dados podem ser distorcidos pelos pacientes
Ensaio de concentração do fármaco	Objetivo	Variações no metabolismo, "adesão ao jaleco branco"
Marcadores biológicos	Objetivo	Coletas frequentes de amostras
Combinação de métodos	Precisão	Falta da combinação adequada

* Osterberg e Blaschke, 2005¹⁰.

ATUAÇÃO DA ENFERMAGEM

Os pacientes submetidos ao transplante renal requerem cuidado especializado e enfermeiros experientes. O cuidado da enfermagem não se restringe apenas à dimensão biológica, ele também abarca a dimensão subjetiva. Levam-se em conta as subjetividades circulantes na interação entre os sujeitos envolvidos no ato de cuidar: enfermeiro/paciente/família¹¹.

A assistência de enfermagem pode ser sistematizada com a abordagem de identificação e resolução de problemas. Em razão da complexidade, a modalidade terapêutica de

transplante renal exige que a equipe de enfermagem preste assistência específica, com qualidade e domínio técnico-científico, para embasar sua atuação. Com esse objetivo, faz-se necessário que o enfermeiro sistematize as suas ações e planeje os cuidados prestados aos pacientes submetidos ao transplante renal, reavaliando periodicamente, implementando a assistência de enfermagem e intervindo com segurança nos períodos pré, intra e pós-operatório¹².

No cenário brasileiro de transplante de órgãos, existem dois papéis, em relação à atuação do enfermeiro, que se diferem: o do enfermeiro clínico e o do enfermeiro coordenador.

O enfermeiro clínico, para atuar no cuidado a esses pacientes, necessita obter conhecimentos e habilidades específicos, ter experiência clínica e estar em constante processo de educação, a fim de desenvolver pensamento crítico e habilidades para o processo de tomada de decisão. Dentre as atividades desenvolvidas por esse profissional, destacam-se a avaliação, o diagnóstico, a identificação de resultados, o planejamento do cuidado, a implementação de intervenções e a avaliação de resultados voltados para a doação e o transplante de órgãos¹³.

O enfermeiro coordenador de transplante é o elemento da equipe responsável por facilitar o processo de transplante. Seu papel pode variar entre os diversos programas de transplantes e áreas geográficas do país. Esse profissional exerce papel de integração entre todos os membros da equipe de transplante, atuando como elo entre o paciente e a equipe. Sua atuação tem como foco principal assegurar a qualidade do cuidado às pessoas com profissionalismo, durante todas as fases do processo. O enfermeiro necessita de formação específica para atuar nessa área, além de desenvolver conhecimentos e experiência clínica para assumir seu papel e assegurar a continuidade do cuidado¹³. Conforme o quadro 31.1, o enfermeiro coordenador de transplante pode atuar tanto na unidade de internação como no ambulatório¹⁴.

Quadro 31.1. Atividades desenvolvidas por enfermeiros coordenadores de transplante

Na unidade de internação	No ambulatório
<ol style="list-style-type: none"> 1. Avaliação de enfermagem dos pacientes no período pré e pós-transplante. 2. Facilitação da comunicação da equipe de transplante com os pacientes e seus familiares, fazendo com que o paciente se sinta acolhido, aumentando a confiança na equipe. 3. Educação de pacientes e seus familiares com o objetivo de que eles conheçam a doença e seus tratamentos, tornando o paciente corresponsável por seu tratamento. 4. Planejamento da alta hospitalar. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consulta de enfermagem: <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Avaliação do paciente; 1.2 Planejamento; 1.3 Intervenções nas diversas questões relacionadas ao cuidado de enfermagem; 1.4 Orientações a pacientes e seus familiares, tornando o paciente ativo e corresponsável por seu cuidado. 2. Coleta de exames clínico-laboratoriais de urgência. 3. Facilitação da comunicação da equipe de transplante com os pacientes e seus familiares, fazendo com que o paciente se sinta acolhido, aumentando a confiança na equipe.

* *Transplante renal – manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar – Enfermagem no transplante de órgãos e tecidos*, 2014.

ATUAÇÃO DA PSICOLOGIA

Para falar de aspectos psicológicos de pacientes transplantados renais, é necessário enfatizar que médicos, psicólogos e pacientes veem os problemas de saúde de maneiras diferentes, pois suas perspectivas são baseadas em premissas diferentes.

Enquanto o médico usa da racionalidade científica para compreensão e explicação do fenômeno clínico objetivando a doença, o psicólogo vê a doença como uma resposta do doente e de todos que o cercam ao seu mal-estar. A psicologia hospitalar, segundo Simonetti¹⁵ e Roth¹⁶, é o “campo de entendimento e tratamento dos aspectos psicológicos em torno do adoecimento”.

Existem inúmeros aspectos psicossociais importantes que escapam à descrição técnica da medicina e dos cuidados de enfermagem. A dimensão subjetiva que o processo de transplante causa também precisa ser trabalhada. Para atender a essas e outras demandas, é importante a inserção do psicólogo na condução de diversas situações no transplante.

O pós-transplante renal caracteriza-se pela adaptação do organismo à nova condição de saúde e, como é comum ocorrer em toda situação nova, o paciente fica mobilizado por ansiedades, que variam de acordo com o seu perfil psicológico. Essas situações podem gerar maior estresse, repercutindo no sistema imunológico de um organismo já fragilizado por drogas imunossupressoras.

Para fins de melhor entendimento, podem-se identificar três fases de adaptação pós-transplante.

Primeira fase – pré-transplante e pós-operatório imediato [unidade de terapia intensiva (UTI) e enfermaria]:

- Pacientes em fila de transplante com doador cadáver: quando surge a oportunidade de receber o órgão, o paciente recebe um telefonema do hospital. Nesse momento, há aqueles que agradecem muito pela oportunidade, acreditando que sua vida vai melhorar; há alguns que se assustam e desistem; e há outros que vão até o hospital e, por algum motivo, acabam não sendo escolhidos para o transplante, o que gera muita frustração e decepção. Além disso, receber um órgão de uma pessoa que já morreu pode gerar em algumas pessoas a sensação de que esse órgão carrega com ele a história da pessoa doadora¹⁷.
- Já o transplante em pacientes com doador vivo mobiliza diversos membros da família. Para o paciente, receber um rim de um familiar querido pode significar “um rim que dará certo”¹⁷.

Além disso, no pós-operatório imediato, o paciente poderá sentir-se confuso e desorientado, em decorrência do efeito das drogas anestésicas, do início do uso de imunossupressores e da função renal ainda não restabelecida. Depressão e ansiedade podem ocorrer como sintomas reativos ao estresse propiciado pelo sentimento de ameaça e ao desgaste emocional decorrente do desconhecimento de sua nova realidade corporal, assim como à vivência hospitalar, principalmente se for prolongada por causa de complicações clínicas.

O atendimento psicológico nessa fase pode auxiliar o paciente na compreensão de seus sintomas, visando ao controle mais efetivo da ansiedade e ao desenvolvimento de adaptação ativa.

Segunda fase – primeiro ano pós-alta hospitalar. Poderá ser vivido com certa ambivalência e insegurança, sendo os resultados dos exames de rotina aguardados com ansiedade. Os objetivos do acompanhamento nessa fase são de reabilitação psicológica, equipando psiquicamente o paciente para a sua reintegração ao meio familiar, laboral e social. Também poderá ser necessário auxiliar o paciente a estabelecer um sentimento de aceitação de possíveis intercorrências.

Terceira fase – após o primeiro ano. O primeiro ano é tido como marco importante, e, mesmo com ocorrências que tenham exigido internações durante esse período, é vivido com sentimento de vitória e de maior confiança. A qualidade dos anos posteriores dependerá fundamentalmente de o paciente ter assumido as responsabilidades inerentes à condição de transplantado, continuando a comparecer às consultas programadas, seguindo as orientações e o tratamento imunossupressor indicado e contatando com a equipe no caso de uma intercorrência.

Recomendam-se a avaliação e a triagem de problemas de adaptação e de dificuldades de reabilitação psicossocial (atividade sexual, profissional, convívios familiar e social) para possíveis encaminhamentos para tratamento.

Assim, percebe-se que o acompanhamento psicológico auxilia o paciente a identificar e a encontrar melhores soluções para os problemas e situações estressoras, que, na maioria das vezes, prejudicam os propósitos de adesão, impedindo uma evolução favorável.

ATUAÇÃO DA ASSISTÊNCIA SOCIAL

O papel do assistente social na equipe multidisciplinar pós-transplante renal é de extrema importância. Ele auxilia a compreensão pelo indivíduo de sua história de vida e de saúde e da importância que sua realidade social tem para a evolução de seu tratamento de saúde. O trabalho do assistente social produz resultados no comportamento, nos valores, nas conquistas materiais, sociais e culturais da população usuária de seus serviços e o acesso desses pacientes a políticas sociais, programas, serviços, recursos e bens¹⁸.

Dentre as ações do assistente social, destacam-se as de cunho socioeducativo, cujo objetivo é formar uma rede articulada dentro e fora do hospital, extrapolando suas ações para a comunidade local e regional¹⁹.

As ações do serviço social no transplante se iniciam desde o primeiro contato do paciente e familiares com a unidade de transplante e continuam durante todas as fases do procedimento, no ambulatório ou hospital, até a reintegração do paciente à sua comunidade, que é o objetivo final do processo¹⁹. A tabela 31.2 mostra o espectro de ações do serviço social voltadas ao paciente submetido a transplante renal¹⁸.

Tabela 31.2. Espectro de ações do serviço social voltadas ao paciente submetido a transplante renal

Ações do serviço social no transplante renal
• Criar condições para que o paciente e seu acompanhante permaneçam na unidade de transplante renal ou próximo dela durante o período pós-transplante imediato.
• Buscar recursos e criar soluções para assegurar ao paciente acesso aos medicamentos após a alta hospitalar.
• Fornecer orientações gerais e previdenciárias individualmente ao paciente e aos familiares.
• Apoiar e orientar o paciente nas suas necessidades socioeconômicas.
• Fornecer assistência e interconsultas para orientação e encaminhamento a outras especialidades.
• Proporcionar assistência extra-hospitalar: contatos e parcerias com instituições que prestem serviços necessários à continuidade do tratamento.
• Auxiliar na seleção, orientação e apoio ao acompanhante do paciente.
• Monitorizar e auxiliar a reintegração do paciente à sua comunidade de origem.
• Humanizar o processo.

ATUAÇÃO DA NUTRIÇÃO

Os pacientes que realizam transplante renal tendem a ter alterações nos estados nutricionais resultantes de numerosos fatores, como a possibilidade de desenvolvimento de doenças como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, desnutrição, doença óssea renal e desordem do metabolismo do cálcio. O sobrepeso, por exemplo, normalmente relacionado a doenças como síndrome metabólica e dislipidemia, acaba se tornando comum em pacientes transplantados, visto que esses doentes passam a ver no transplante uma maneira de escapar das restrições alimentares²⁰.

O nutricionista, por sua vez, é um profissional altamente capacitado para participar em uma equipe multidisciplinar de transplante renal. Sua atuação é de extrema importância tanto para manter o equilíbrio entre o alimento ingerido e o quadro clínico do paciente quanto para minimizar as possíveis consequências advindas de uma interação medicamentosa com alimento.

A atuação prática do nutricionista se baseia no relacionamento com o paciente, tendo ele, assim, papel de educador de seus hábitos alimentares, traduzindo sua realidade para melhora em sua qualidade de vida. A linguagem a ser utilizada nessa relação é fundamental para o sucesso da adesão a um novo estilo de vida dentro e fora do hospital. A terapia nutricional deve ser personalizada e adaptada ao estilo de vida do paciente, levando em consideração as comorbidades associadas. Deve-se adequar os alimentos consumidos, controlar a perda de peso corpóreo e acompanhar os exames bioquímicos.

O principal objetivo da terapia nutricional no transplante é fornecer todos os nutrientes em quantidades adequadas para promover o anabolismo, prevenir infecções e tratar a desnutrição existente, ou evitar ganho de peso excessivo.

O manejo nutricional no pós-transplante é dividido em três etapas: o momento da cirurgia, o pós-transplante imediato e o pós-transplante tardio. Cada uma dessas etapas possuem objetivos nutricionais diferentes.

Um estudo qualitativo mostrou as dificuldades de profissionais da área da saúde na abordagem de problemas alimentares, pois até então não havia nutricionista na equipe hospitalar. Foram detectadas algumas situações como a falta de embasamento teórico para analisar problemas alimentares, de critérios para identificar problemas alimentares e de parâmetros para discernir problemas alimentares de problemas econômicos, o desconhecimento de técnicas para abordar problemas alimentares, a percepção do problema alimentar como facticidade, a necessidade de trabalhar com dietas padronizadas, o conflito entre conhecimento teórico e prática vivencial e o desconhecimento do papel do nutricionista. Esses problemas parecem ser banais, porém são de extrema complexidade quando enfrentados na prática clínica no tratamento dos pacientes, evidenciando-se, assim, a necessidade de um profissional da área de nutrição atuando na equipe multidisciplinar²¹.

Fica evidente que o acompanhamento nutricional do paciente transplantado é de extrema necessidade, sendo de fundamental importância a presença de um profissional qualificado para atender essa população.

GRUPO MULTIDISCIPLINAR DE ADESÃO AO TRATAMENTO EM AMBULATÓRIO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Além das atribuições acima relatadas, a equipe multidisciplinar pode trabalhar com grupos de pacientes. Os grupos são um processo de solidariedade de ajuda mútua entre os membros.

Esses grupos são de grande valia, pois em qualquer grupo de pessoas que se reúnem e conversam livremente sobre determinado assunto, ocorre o que chamamos de associação livre de ideias. O profissional apresenta o tema e os pacientes dão continuidade expondo suas opiniões e experiências, estabelecendo uma dinâmica entre o grupo e percebendo que as preocupações são comuns entre os participantes, o que exerce grande efeito terapêutico sobre eles.

Os grupos não são grupos psicoterapêuticos (também conhecidos como terapias em grupo) propriamente ditos, cujo foco é a vida do paciente, mas grupos de orientação e reflexão sobre o transplante renal, sendo esse o foco principal.

A troca de experiências entre os pacientes proporciona aprendizado com experiências a partir do desenvolvimento da capacidade das pessoas de aprender a aprender umas com as outras. Um grupo pode esclarecer as dificuldades individuais de cada um dos seus membros, romper com estereótipos e possibilitar a identificação dos obstáculos que impedem o desenvolvimento dos indivíduos, auxiliando-os a encontrar condições próprias de resolver problemas.

A equipe multidisciplinar de transplante renal é capaz de intervir visando à expressão de sentimentos, à adaptação às novas condições geradas pela doença, à promoção do reforço da autoimagem, às informações adequadas, à recuperação física e emocional, ao apoio e atenção e à facilitação da comunicação entre médico e paciente.

Com a formação desses grupos, obtém-se maior conscientização das responsabilidades do paciente quanto ao tratamento, levantando aspectos que possam dificultar a adesão ao

tratamento, mediante o intercâmbio de experiências e informações relativas à vida pós-transplante renal, num espaço/tempo acolhedor e que contribua para a resolução positiva de dificuldades vivenciadas, assim como para a valorização das conquistas de melhoria na qualidade de vida.

Os profissionais, em suas diferentes áreas, podem, em conjunto, trabalhar com grupos de pacientes sobre a importância da adesão ao tratamento, já que trabalhar com problemas da farmacoterapia não impõe uma visão estreita focada no medicamento, pelo contrário, exige do profissional visão integral do paciente, de sua família e de suas relações sociais, bem como uma postura voltada para o cuidado, e não para o produto²².

PROJETO PILOTO DE ATENDIMENTO MULTIDISCIPLINAR PARA GRUPOS DE PACIENTES NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE VISANDO À PROMOÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO APÓS TRANSPLANTE RENAL

Em 17/2/2014 foi implantado um grupo multidisciplinar de adesão ao tratamento no Ambulatório de Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, formado por enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e farmacêuticos. Essa equipe multidisciplinar é justificada pelo fato de que a adesão é a extensão na qual o comportamento de um indivíduo corresponde a recomendações de um profissional da saúde.

Os pacientes chegam ao hospital pela manhã, coletam exames laboratoriais e aguardam na sala de espera pelo atendimento médico, que se inicia às 13h30. Diariamente é realizado um grupo de 1 hora (12h30-13h30) com dez pacientes. Em cada dia da semana, um profissional da saúde é responsável pela palestra.

A enfermagem, durante as reuniões, foca na orientação sobre hábitos saudáveis após o retorno do paciente à sua rotina, ajudando-o a entender que, em decorrência da imunossupressão, ele se torna mais suscetível a infecções. Aspectos como a importância de usar protetor solar, manter a casa limpa e arejada, realizar adequadamente a higienização das mãos, evitar aglomerações em ambientes fechados e o contato com excretas de animais sempre que possível, além de alertar o paciente para ficar atento a sintomas que possam surgir após o transplante, são temas abordados por esse profissional durante os encontros com os pacientes.

O atendimento nutricional orienta quanto os cuidados alimentares e às consequências de uma dieta inadequada pós-transplante. Essas consequências são favorecidas pelos efeitos colaterais dos imunossupressores, estando, entre elas, dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial e obesidade. No atendimento nutricional, explica-se aos pacientes sobre os alimentos que devem ser evitados para a prevenção do surgimento de comorbidades e são recomendadas opções saudáveis de alimentação. Outra questão abordada é a segurança alimentar, por meio da higienização correta do alimento e do conhecimento de sua procedência antes do consumo.

O atendimento social intervém nas dificuldades socioeconômicas, psicossociais e culturais apresentadas pelos pacientes pós-transplante, a fim de garantir as condições necessárias para a continuidade do tratamento, fazendo a mediação entre paciente-família-médico-hospital. Nesses grupos realizados, é possível abordar aspectos como direitos e deveres, má adesão ao tratamento, problemas familiares, agravos de violência e negligência e uso abusivo de substâncias psicoativas.

O atendimento psicológico trata de questões sobre autoimagem pós-transplante, relacionamentos e estresse. O paciente, após o transplante, pode apresentar eventos adversos relacionados ao uso dos imunossuppressores, como aumento de peso, alopecia, face cushingoide, entre outros, e isso muitas vezes afeta a forma como o paciente se vê, gerando insegurança. Essa insegurança pode interferir em diferentes aspectos na vida do paciente, como a sua reinserção no mercado de trabalho, os relacionamentos pessoais e mesmo a continuidade do tratamento. Outra questão importante que é trabalhada no grupo é o impacto que pode gerar a recepção de órgão de um doador cadáver ou de um familiar. Quando recebe o rim de um doador cadáver, o paciente pode acreditar que nesse órgão está a história do paciente, o que pode ser bastante pesaroso; já quando o recebe de um familiar querido, isso pode gerar grande expectativa e a certeza de que o transplante dará certo, e quando a expectativa não se concretiza, a frustração acaba sendo muito grande.

O farmacêutico inicia os trabalhos em grupo conscientizando os pacientes sobre o que é um imunossupressor, como ele age e quais são eles, realizando uma discussão sobre cada medicamento, fazendo com que o paciente se torne consciente e corresponsável pelo tratamento e entenda que, pelo fato de sua imunidade estar diminuída, ele fica mais suscetível a infecções. Além disso, é abordada a importância do uso correto dos imunossuppressores, com relação à dose, ao horário e ao não esquecimento, bem como os mecanismos que podem ser utilizados para que o paciente não se esqueça de tomar a medicação de forma correta. A interação medicamentosa e medicamento-alimento também é discutida.

Durante as palestras, os pacientes se mostram bastante interessados e participativos. Questionamentos referentes à forma correta de administrar o medicamento, ao ajuste de horário de algumas medicações, à interação fármaco-alimento e a aspectos comportamentais, bem como dúvidas quanto a aspectos sociais, são frequentes, e os esclarecimentos parecem estar contribuindo para a adesão. Essas questões são anotadas para posterior confecção de um manual de transplante. Conforme a figura 31.2, estão sendo levantados indicadores a fim de mensurar os resultados da intervenção multidisciplinar.

Brahm *et al.* encontraram alta prevalência de não adesão aos imunossuppressores nos pacientes transplantados renais, com risco aumentado em pacientes mais jovens, de etnia não branca, conforme tabela 31.3^{23,24}. Isso pode justificar a importância do atendimento multidisciplinar de adesão ao tratamento para grupos de pacientes.

Título da palestra:		Data:			
Palestrante:					
Nome do paciente (opcional):					
Item avaliado – Marque com X	Ótimo – 4 😊	Bom – 3 🙂	Regular – 2 😐	Ruim – 1 ☹️	
O que você achou do assunto abordado?					
Você entendeu o que foi apresentado?					
O profissional foi claro e resolveu suas dúvidas?					
Você gostou do horário da palestra?					
O tempo da palestra foi suficiente?					
O que você achou do local da palestra?					
O que você achou do material apresentado?					

Figura 31.2. Avaliação do atendimento multidisciplinar de adesão ao tratamento para grupos de pacientes na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Tabela 31.3. Principais preditores para a não adesão*

Relacionados ao paciente	Relacionados ao tratamento	Relacionados à equipe assistente
Adolescência	Regime medicamentoso complexo	Pouca comunicação com a equipe assistente
Etnia	Efeitos colaterais do medicamento, farmacogenética (por exemplo: dose maior de medicamentos)	Relação ruim com a equipe assistente
Baixa renda	Custo do medicamento	
Menor escolaridade	Falta de acesso ao medicamento	
Baixa autoeficácia	Falta de conhecimento sobre o medicamento	
Pouco suporte social	Crenças negativas quanto ao medicamento	
Doenças psiquiátricas	Não ter métodos de lembrete	
Comprometimento cognitivo		
Abuso de substâncias		
Crenças negativas quanto à doença		
Histórico de não adesão		

* Conferência Consenso, 2008.

REFERÊNCIAS

1. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med* 2012; **44** (1): 85-93.
2. Evans RW, Applegate WH, Briscoe DM *et al.* Cost-related immunosuppressive medication nonadherence among kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5** (12): 2323-2328.
3. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant* 2004; **18** Suppl 12: 50-54.
4. Wang HY, Chan AL, Chen MT *et al.* Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc* 2008; **40** (7): 2319-2323.
5. Chisholm MA. A renal transplantation advanced pharmacy practice experience. *Am J Pharm Educ* 2006; **70** (1): 8.
6. Souza TR, Lopes DM, Freire NM *et al.* Importância do farmacêutico residente em uma unidade de transplante hepático e renal: intervenções farmacêuticas realizadas. *J Bras Transpl* 2010; **13** (3): 1368-1373.
7. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2009; **87** (6): 839-847.
8. Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S *et al.*; American Society of Transplantation Transplant Pharmacy Community of Practice and the American College of Clinical Pharmacy Immunology/Transplantation Practice and Research Network. Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. *Am J Transplant* 2011; **11** (8): 1576-1583.
9. Maldonado AQ, Seiger TC, Urann CL *et al.* Billing for outpatient transplant pharmacy services. *Am J Health Syst Pharm* 2012; **69** (2): 144-147.
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353** (5): 487-497.
11. Roque KE, Melo ECP, Tonini T. Pós-operatório de transplante renal: avaliando o cuidado e o registro do cuidado de enfermagem. *Esc Anna Nery* 2007; **11** (3): 409-416.
12. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Protocolo de cuidados de enfermagem em transplante de órgãos – ABTO/2008. Assistência de enfermagem ao paciente. <http://www.abto.org.br>.
13. Mendes KDS, Roza BA, Barbosa SFF *et al.* Transplantes de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. *Texto Contexto – Enferm* 2012; **21** (4): 945-953.
14. Roza BA, Mendes KDS, Schirmer J *et al.* A enfermagem no transplante de órgãos e tecidos. In Pestana JOM, Freitas TVS, Silva HT. *Transplante renal – manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar*. Balieiro: São Paulo, 2014, pp 444-460.
15. Simonetti A. Manual de psicologia hospitalar: o mapa da doença. 1ª ed. Casa do Psicólogo: São Paulo, 2004.
16. Roth MC. *Oficina de música com pacientes renais hospitalizados: uma proposta de trabalho para o psicólogo hospitalar*. PUC-SP: São Paulo, 2009.
17. Roth MC. Aspectos psicológicos do transplante renal. In Pestana JOM, Freitas TVS, Silva HT. *Transplante renal – manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar*. Balieiro: São Paulo, 2014, pp 461-470.
18. Pujol CRN. O papel do serviço social. In Pestana JOM, Freitas TVS, Silva HT. *Transplante renal – manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar*. Balieiro: São Paulo, 2014, pp 471-474.

19. Anders JC, Soler VM, Brandão EM *et al.* Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2000; **33** (4): 463-485.
20. Bottoni A, Garnes AS, Bottoni A *et al.* Terapia nutricional no transplante renal. In Pestana JOM, Freitas TVS, Silva HT. *Transplante renal manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar*. Balieiro: São Paulo, 2014, pp 475-489.
21. Boog MCF. Educação nutricional em serviços públicos de saúde. *Cad Saude Publica* 1999; **15** (Supl 2). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1999000600014>.
22. Correr CJ, Otuki MF. Método Clínico de Atenção Farmacêutica. 22p, 2011. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmaceutica/otuki-metodoclinicoparaatencaofarmaceutica.pdf>>
23. Brahm MM, Manfro RC, Mello D *et al.* Evaluation of adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplantation by control of medication dispensing. *Transplant Proc* 2012; **44** (8): 2391-2393.
24. Fine RN, Becker Y, De Geest S *et al.* Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; **9** (1): 35-41.

Valter Duro Garcia • Mario Abbud Filho • Rebeca Kollar Vieira da Silva

INTRODUÇÃO

Os transplantes tornaram-se um dos capítulos de maior sucesso na história da Medicina, uma vez que esse procedimento, antes terapia experimental, tornou-se tratamento rotineiro de doenças terminais do rim, fígado, coração, pulmão e intestino. Além disso, também é utilizado para o tratamento de algumas doenças do pâncreas, como o *diabetes mellitus*, para patologias da córnea e para certas doenças hematopoiéticas.

Tendo em vista o grande sucesso por causa de sua eficácia, vários aspectos dos transplantes precisam ser discutidos sob o ponto de vista ético, considerando-se as consequências dos procedimentos. Dois dos livros-textos mais citados estão apresentados na figura 32.1.

O transplante é a única forma de tratamento que utiliza outro elemento além do paciente (receptor) e da equipe médica: o doador, o qual pode ser vivo ou falecido.

O emprego do doador vivo suscita vários dilemas éticos, como o risco envolvido no procedimento, a utilização de órgãos provenientes de doadores vivos não parentes e o risco da existência do comércio de órgãos.

Com relação ao doador falecido, são utilizados doadores em morte encefálica (ME) e em morte circulatória, cada um deles com suas particularidades, definidas com base em diversos protocolos cuidadosamente estabelecidos e debatidos pelas equipes médicas¹.

Atualmente, o panorama dos transplantes no Brasil² tem como desafios a crescente demanda de pacientes aos quais tal tratamento é recomendado (Tabela 32.1) e o insuficiente número de doadores falecidos, o que, somado a fatores como dificuldades na manutenção e na autorização familiar, pode ocasionar aumento do número de pacientes (rins e córneas) ou da mortalidade (fígado, coração e pulmão) em lista de espera para transplante.

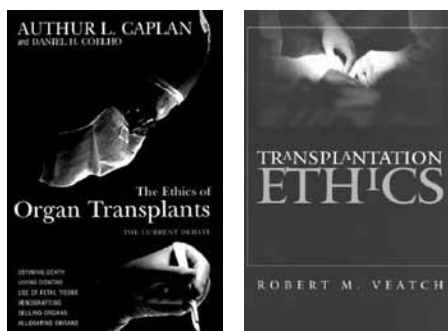


Figura 32.1. Livros-textos analisando os aspectos éticos dos transplantes (*The ethics of organ transplants: the current debate*, de Arthur L. Caplan, e *Transplantation ethics*, de Robert M. Veatch).

Tabela 32.1. Transplantes realizados no Brasil – 2008 a 2014

Total	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Doador efetivo	1.317	1.658	1.898	2.048	2.406	2.526	2.713
Coração	201	201	166	160	228	271	311
Fígado	1.177	1.334	1.413	1.496	1.598	1.723	1.755
Pâncreas	174	160	133	181	151	142	126
Pulmão	53	59	61	49	69	80	67
Rim	3.815	4.285	4.656	4.975	5.413	5.447	5.639
Córnea	13341	12.723	12.778	14.696	15.281	13.744	13.036
Medula óssea	1.494	1.453	1.659	1.747	1.753	1.813	2.013

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT).

No Brasil, entretanto, as listas de espera para transplante de rim e de fígado diminuíram nos últimos anos (Tabela 32.2). A possível explicação para o transplante hepático é a mudança no critério de alocação, utilizando a gravidade em vez do tempo em lista, de modo que os pacientes não são colocados em lista prematuramente, e para o transplante renal é a remoção da lista dos pacientes que faleceram ou foram excluídos por vários motivos, pois a atualização da lista não estava ocorrendo em anos anteriores.

Diante dessa realidade, além da discussão acerca das indicações de transplantes, critérios de alocação justos precisam ser utilizados, e a comercialização de órgãos deve ser prevenida e combatida de modo bastante rígido pelas instituições de controle dos transplantes.

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo discutir as principais implicações éticas dos transplantes, enumeradas abaixo:

- 1) Indicações de transplante;
- 2) Diagnóstico de morte encefálica;
- 3) Formas de consentimento;
- 4) Alocação de órgãos;
- 5) Emprego de doador vivo.

Tabela 32.2. Lista de espera total no Brasil – 2008 a 2014

Lista de espera total – todas as unidades federativas									
	Órgãos sólidos							Tecido ocular	TOTAL
	Coração	Fígado	Pulmão	Rim	Pâncreas	Pâncreas/Rim	Subtotal	Córnea	
2008	367	5.312	186	34.062	300	499	40.726	23.549	64.275
2009	305	4.304	161	34.640	124	576	40.110	23.756	63.866
2010	301	3.386	178	33.253	727	0	37.845	21.883	59.728
2011	265	3.167	194	31.549	103	593	35.871	17.559	53.430
2012	285	2.120	175	26.589	75	650	29.894	10.249	40.143
2013	325	2.218	196	26.022	80	625	29.466	8.608	38.074
2014	247	1.304	204	18.147	19	446	20.367	8.602	28.969

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes (RBT).

INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE

O procedimento do transplante apresenta critérios bastante claros para avaliar se tanto doadores quanto receptores são elegíveis para participação no processo.

Os transplantes são utilizados como última forma terapêutica e, em linhas gerais, atendem o paciente que:

- Possui doença terminal de um órgão, tecido ou célula;
- Tem vontade de realizar o transplante;
- Não tem contraindicações para efetuar o procedimento.

De acordo com a Legislação Brasileira – Portaria nº 3.407, de 5 de agosto de 1998 –, o Sistema de Lista Única classifica o receptor como adequado utilizando um conjunto de critérios específicos de distribuição para cada tipo de órgão ou tecido. Exige também o consentimento informado do candidato a receptor ou de seus responsáveis e proíbe que o transplante seja realizado em pacientes com outras doenças incapacitantes e com pequena expectativa de vida.

Ao passo que as técnicas de transplantes e terapias imunossupressoras avançam, novas possibilidades surgem em relação aos órgãos a serem transplantados e em relação às contraindicações estabelecidas legalmente, aspectos que suscitam mais questões éticas, como para o transplante isolado de pâncreas, para novos tipos de transplantes e para a exclusão de órgãos de doadores HIV-positivos e receptores HIV-positivos do processo.

Entretanto, transplantes cujas indicações e consequências apresentam teor controverso não são recentes, uma vez que, nas décadas de 1920 a 1940, na França, Serge Voronoff, cirurgião russo, realizou inúmeros xenotransplantes glandulares, objetivando, no caso do xenotransplante de testículos de chimpanzés para receptores humanos, o rejuvenescimento do receptor³.

Esses procedimentos, que envolviam a retirada de uma porção do testículo do chimpanzé por meio de vivissecção e sua utilização como enxerto no receptor, conforme demonstrado na figura 32.2, tornaram-se muito populares no mundo, sendo realizados por mais de 45 cirurgões.



Fonte: Cupers Schmid e Campos⁴.

Figura 32.2. Enxerto testicular utilizado no xenotransplante (Voronoff, 1939).

Os efeitos rejuvenescedores creditados aos xenotransplantes eram comprovados apenas verificando alterações comportamentais ou comparando fotografias^{4,5}.

Por seus resultados duvidosos, uso polêmico de animais e possível formação de comércio de testículos para abastecer a demanda que a popularidade desse procedimento obteve na época (sendo fonte até de inspiração para músicas compostas por Lamartine Babo e por Noel Rosa), essa experiência de Voronoff pode ser considerada como uma das primeiras indicações de transplante com grandes implicações éticas.

Em 2002, em Manchester, na Inglaterra, foi realizado um autotransplante de tecido testicular em um paciente com leucemia, em que o tecido testicular removido antes do tratamento quimioterápico foi reimplantado dois anos mais tarde com o paciente em remissão do câncer e estéril, havendo, então, novamente produção de espermatozoides pelo paciente⁶. Entretanto, a equipe relatou seis casos prévios submetidos a esse tratamento sem sucesso.

Em Guangzhou, na China, em 2006, foi realizado o primeiro transplante de pênis de que se tem notícia. O procedimento foi aplicado em um homem de 44 anos que havia rompido o pênis num acidente, o que resultou em impossibilidade de urinar e manter relações sexuais, pois ficou com um segmento de apenas 1 centímetro de comprimento do pênis. Mesmo sendo um sucesso do ponto de vista cirúrgico, o órgão transplantado foi removido por causa de um grave problema psicológico alegado pelo paciente e sua esposa⁷.

Em 11 de dezembro de 2014, foi realizado com sucesso um transplante de pênis na África do Sul, em um jovem de 21 anos que havia perdido o órgão por causa de uma circuncisão mal realizada, restando apenas 1 centímetro do pênis original. Segundo os médicos participantes desse estudo piloto do Hospital de Tygerberg, na Cidade do Cabo, as circun-

cisões precárias são situações comuns no país, pois fazem parte de rituais de transição entre a adolescência e a vida adulta, as quais resultam em dezenas de homens mutilados.

O transplante apresentou sucesso tanto do ponto de vista cirúrgico quanto em relação à recuperação funcional do órgão, uma vez que, três meses após o procedimento, o paciente já urinava e era capaz de ter ereções, orgasmos e ejacular. No dia 11 de junho de 2015, o médico urologista Andre van der Merwe, que acompanhava o transplantado, anunciou em palestra que o paciente, após seis meses da realização da cirurgia, seria pai⁸.

Tal acontecimento é visto como oportunidade de melhoria da qualidade de vida de muitos pacientes estigmatizados pela perda do pênis nesses rituais, mas também precisa ser analisado com cuidado, tendo em vista os riscos da cirurgia, o uso contínuo de medicamentos após o transplante para evitar a rejeição do órgão e todas as consequências psicológicas para o receptor.

O transplante de útero, por sua vez, teve sua primeira tentativa na Arábia Saudita, em 2000, porém não teve sucesso em decorrência do desenvolvimento de trombose no terceiro mês. Na Turquia, em 2011, outra tentativa foi realizada em uma jovem de 22 anos, sendo possível a gravidez após oito meses de transplante, mas a gestação teve de ser interrompida na oitava semana, porque o embrião não apresentava batimentos cardíacos.

Entre 2012 e 2013, foram realizados nove transplantes de útero na Universidade de Gothenburg, Suécia, em mulheres impossibilitadas de gerar filhos por terem nascido sem útero ou por terem se submetido à histerectomia no passado por causa de neoplasia. Os órgãos utilizados para os transplantes foram obtidos de familiares e apenas dois foram removidos por causa de complicações. Embriões foram implantados em outras sete mulheres e, em setembro de 2014, nasceu uma criança saudável de uma das pacientes transplantadas, uma mulher de 36 anos de idade com ausência congênita de útero (síndrome de Rokitansky), que recebeu o órgão de uma doadora com 61 anos de idade (Figura 32.3).



Fonte: *The Lancet online*.

Figura 32.3. Primeira criança nascida de receptora de transplante de útero.

Nesse transplante, o útero não é conectado às trompas de Falópio da paciente, o que impede que ela engravide naturalmente. Contudo, a transplantada ainda possui seus ovários e pode produzir óvulos para serem usados em um tratamento de fertilização *in vitro*. De acordo com o planejamento, após uma ou duas gestações, o útero será removido para permitir a suspensão da medicação imunossupressora. O questionamento ético é o emprego de doadores vivos num procedimento experimental que não tem o objetivo de salvar vidas, além de se discutir as consequências da imunossupressão para o bebê gerado nessas condições⁹.

O primeiro transplante de braço realizado com sucesso foi em 1998, em Lion, na França. O receptor neozelandês, de 36 anos, suspendeu voluntariamente a medicação após alguns anos, pois sentia estranheza em relação ao órgão recebido, o que levou à remoção do braço¹⁰. Esse tipo de transplante, realizado cerca de 70 vezes desde então¹¹, sendo alguns deles bilaterais, possui lenta recuperação dos movimentos dos membros. Esse procedimento tem seu benefício questionado, visto que há a alternativa do uso de próteses, cada vez mais elaboradas.

Outro transplante cuja indicação é bem discutível é o transplante isolado de pâncreas, utilizado como tratamento de pacientes com *diabetes mellitus*, alternativa à administração de insulina. Embora o transplante propicie melhoria da qualidade de vida dos pacientes, também envolve riscos cirúrgicos que são consideráveis e o uso de medicação imunossupressora por toda a vida.

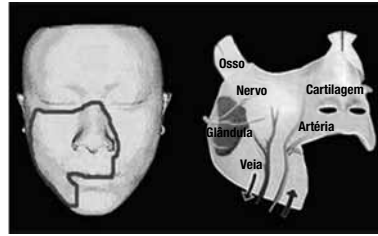
Observa-se no estudo de Venstrom *et al.*, sobre o transplante isolado de pâncreas, que a sobrevida dos pacientes em quatro anos foi superior naqueles que aguardaram em lista de espera sem transplantar (92,1%) do que em pacientes que realizaram o procedimento (85,2%)¹², o que evidencia que o aumento do número de transplantes isolados de pâncreas possa não ter mais benefícios que o tratamento tradicional com insulina, principalmente com a utilização de bomba de insulina.

O transplante de face – existente no imaginário popular traduzido em filmes como *A outra face* (1997)¹³ – foi realizado com sucesso pela primeira vez em 2005, em Amiens, na França, em uma jovem mulher que teve o rosto esfaqueado pela mordida de um cão e recebeu um transplante parcial de face¹⁴.

Em 2010, em Barcelona, foi realizado o primeiro transplante total de face em um homem que teve a face desfigurada após um acidente ainda quando criança¹⁵.

De acordo com a última revisão sobre transplante facial¹⁶, publicada em junho de 2014, 27 transplantes de face, parcial ou total, já foram realizados no mundo, e esse procedimento está indicado apenas em casos graves de desfiguração facial, sem outra opção terapêutica, geralmente decorrente de traumas, queimaduras ou tumores faciais benignos (neurofibromatose)¹⁷. A representação de um transplante parcial de face pode ser vista na figura 32.4.

Os pacientes submetidos a transplante de face são cuidadosamente selecionados e protegidos, havendo a exigência do preenchimento de, no mínimo, 15 requerimentos propostos pelo Grupo de Estudos sobre o Transplante Facial da Sociedade de Transplante, antes de se submeterem aos comitês de ética em pesquisa do hospital para a realização de tal tipo de transplante¹⁷.



Fonte: Diapositivo de palestra (Prof. Dubernard).

Figura 32.4. Representação de um transplante parcial de face.

Há relatos na mídia de que um neurocirurgião italiano do grupo de neuromodulação avançada em Turim, Sergio Canavero, estaria programando a realização de um transplante de cabeça em 2017, cuja técnica consistiria em implantar a cabeça de um paciente, vítima de uma doença grave, no corpo de um doador em morte encefálica, procedimento detalhado pelo neurocirurgião em junho de 2015 no encontro anual da *American Academy of Neurological and Orthopaedic Surgeons*¹⁸. Essa tentativa foi utilizada experimentalmente em cães na década de 1950, pelo cirurgião russo Vladimir Demikov, e em macaco, por Robert White, em 1970. A ideia é vista com bastante descrença e desconfiança pela maioria dos especialistas e suscita, entre diversas questões, a pergunta: qual seria a identidade do transplantado após o procedimento?

Pacientes vulneráveis, como aqueles com doença de Parkinson, esclerose múltipla, paralisia cerebral, paraplegia e diabetes, têm sido explorados por cerca de 100 clínicas particulares na Alemanha, Estados Unidos, China, Rússia e Índia, as quais, com a promessa de cura, injetam “células-tronco”, sem nenhuma comprovação de resultado e com preços extorsivos¹⁹.

Há ainda, em se tratando das contraindicações para o transplante, a liberação recente do procedimento em pacientes HIV-positivos, além da discussão sobre o uso de órgãos de doadores também HIV-positivos, empregada na África do Sul e autorizada no final de 2013 nos Estados Unidos²⁰.

Portanto, alguns novos tipos de transplantes implicam decisões éticas que devem ser discutidas e analisadas antes que possam ser considerados como um procedimento rotineiro.

O professor Dubernard, de Lyon, um dos pioneiros dos transplantes de braço, comenta no editorial do *European Urology* que as “consequências psicológicas dos transplantes de mão e de face mostram que não é fácil usar e ver as mãos de uma pessoa morta, nem é fácil olhar-se no espelho e ver a face de uma pessoa morta”.

MORTE ENCEFÁLICA

De acordo com a definição atual de morte²¹, considera-se a morte como a perda permanente da capacidade de consciência e de todas as outras funções cerebrais, o que pode ser causado por parada das funções circulatórias de forma irreversível ou acidentes cerebrais com consequências também irreversíveis.

Desse modo, sendo ocasionada por eventos intracranianos (1% dos casos) ou por consequência intracraniana de eventos extracranianos (99% dos casos), o ponto de chegada – a morte – apresenta as mesmas características, as quais indicam parada permanente das atividades encefálicas (córtex cerebral e tronco encefálico).

Entretanto, talvez não exista nenhum tema que produza debate mais complexo que o da morte, uma vez que apresenta carga emocional forte e várias diferenças de significado de acordo com a religião e a cultura, tornando o esclarecimento de sua definição médica a toda a sociedade um grande desafio.

Nesse contexto, o conceito proveniente da Grécia Antiga, da morte como “a perda do espírito vital radicado no coração”, perdurou por 20 séculos, até que Jacques Winslow, anatomista franco-dinamarquês, publicou, em 1740, o livro “A incerteza dos sinais de morte e o perigo do enterro e da dissecação prematuros”, em que determina como única forma de constatação da morte o estado de putrefação.

Apenas a partir do século XIX, com a invenção do estetoscópio por René Laënnec, em 1819, os médicos passaram a avaliar as funções cardiorrespiratórias com precisão e a morte passou a ser considerada como a ausência de batimentos cardíacos.

Já no final da década de 1950, o desenvolvimento da ventilação artificial e dos cuidados intensivos permitiu a definição de um “novo tipo de coma”, no qual o encéfalo deixa de funcionar ao mesmo tempo em que os outros órgãos do corpo mantêm-se ativos por horas ou dias.

Tal quadro, descrito por Mollaret e Goulon (Paris, 1959), baseados nos casos de 23 pacientes em coma, teve, no eletroencefalograma com traçado plano, evidência para a sugestão de um novo nível de coma, o *coma dépassé* (além do coma), um quarto estado de coma, “o coma no qual se sobrepõe a abolição total das funções da vida de relação não apenas das perturbações, mas de uma abolição igualmente total das funções da vida vegetativa” (Mollaret e Goulon, 1959, p. 4). Esses autores consideravam que essa era uma “situação terrível de morrer e ser mantido vivo por máquinas do século e da vida” e que o trabalho de reanimação tendia a “prolongar um espetáculo cada vez mais doloroso aos olhos dos familiares”²².

Somente em 1968, com o início dos transplantes cardíacos, um Comitê *Ad Hoc* da Universidade de Harvard estabeleceu os critérios de “coma irreversível”, considerado como a primeira tentativa formal para estabelecer o diagnóstico de morte encefálica. O conceito baseava-se na “perda irreversível da consciência e da capacidade de respirar”, e o diagnóstico era firmado se houvesse ausência de reatividade e de receptividade, de movimentos respiratórios e de reflexos, com eletroencefalograma plano, sendo os testes repetidos em 24 horas, na ausência de hipotermia e drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC)¹.

Em 1976, na Inglaterra, esse diagnóstico foi estabelecido e sistematizado por um processo composto de três passos, o Código UK²³:

- 1) Pré-condições: paciente em coma de causa conhecida e no ventilador;
- 2) Exclusões: hipotermia, drogas depressoras do SNC e alterações endocrinológicas ou metabólicas graves;
- 3) Testes: ausência de reflexos do tronco cerebral e apneia.

A partir de então, esse diagnóstico passou a ser utilizado na grande maioria dos países, embora alguns médicos ainda levantem certos questionamentos em relação a ele, havendo apenas algumas variações quanto ao número de médicos necessários para os exames, intervalo de tempo entre os testes e necessidade de exame complementar de imagem.

Além disso, é aceito também pela sociedade e por grande parte das religiões, que consideram o diagnóstico de morte como responsabilidade médica. Em relação a isso, o Papa João Paulo II, durante o XVIII Congresso da Sociedade de Transplante (Roma, 2000), referiu em seu discurso que:

Diante dos parâmetros hodiernos de certificação da morte, quer se refira aos sinais “encefálicos”, quer se faça recurso aos mais tradicionais sinais cardiorrespiratórios, a Igreja não toma decisões técnicas, mas limita-se a exercer a responsabilidade evangélica de confrontar os dados oferecidos pela ciência médica com uma concepção cristã da unidade da pessoa, evidenciando semelhanças e eventuais contradições que poderiam pôr em perigo o respeito pela dignidade humana²⁴.

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina estabeleceu esse diagnóstico em 1997, por meio da Resolução nº 1.489, salientando que os médicos que realizam o diagnóstico de morte não podem participar das equipes de remoção ou transplante. Ele exige ainda, além dos dois testes do tronco cerebral e de apneia, exame de imagem²⁵.

A evolução dos critérios para diagnósticos de morte encefálica em adultos, exemplificados acima, pode ser visualizada na tabela 32.3. Além disso, a figura 32.5 ilustra o protocolo vigente para o diagnóstico de morte encefálica.

Em 2007, outra resolução, a de nº 1.826, autorizou os médicos a desligarem os aparelhos e a retirarem o suporte que mantém o corpo com o coração em atividade, em caso de não doador de órgãos²⁶, pois prolongar artificialmente essa situação é inútil para o paciente, desgastante para familiares e assistentes e dispendiosa para a família e para a sociedade.

É importante ressaltar que o progresso em relação ao diagnóstico de morte encefálica não objetiva beneficiar o processo de transplantes de órgãos, associação muitas vezes possível de ser feita de modo errôneo²⁷.

Enquanto a evolução do diagnóstico de ME se deve ao aparecimento e melhoramento das técnicas de medicina intensiva e à necessidade de estabelecer um limite entre vida e morte, primeiro observada por Mollaret e Goulon em 1959, os transplantes de órgãos tornaram-se procedimento de sucesso por causa dos avanços em técnicas cirúrgicas e das terapias de imunossupressão, ou seja, possuem caminhos diferentes.

Tabela 32.3. Evolução dos critérios para o diagnóstico de morte encefálica (ME) em adultos (observa-se aumento na rigidez dos critérios)

Evolução dos critérios de ME – adultos – 1968 a 1997				
Critério	Harvard 68	Royal College 76	AAN95	CFM – Brasil 97
Pré-requisitos	–	Causa coma conhecida	Causa coma conhecida e documentada TC/RM/LCR Irreversível	Causa coma conhecida e documentada TC/RM/LCR Irreversível
	Tax > 32 °C	Tax > 35 °C	Tax > 32 °C	Tax > 32 °C
	Ausência de drogas	Ausência de drogas	Ausência de drogas intoxicação e alt. metabólica	Ausência de drogas (24/48h) intoxicação e alt. metabólica
Bases clínicas do diagnóstico	Coma sem resposta	Coma sem resposta	Coma sem resposta a estímulo na face	Coma sem resposta a estímulo na face
	Apneia de 3 min	Um teste da apneia PCO ₂ > 60 mmHg	Um teste da apneia PCO ₂ > 60 mmHg ou 1 20 mmHg	Dois testes da apneia PCO ₂ > 55 mmHg
	Ausência de reflexos do tronco encefálico			
Mesencéfalo	Pupilas fixas e dilatadas	Pupilas fixas e dilatadas	Pupilas médias ou dilatadas (4 a 9 mm) fixas	Pupilas médias ou dilatadas (4 a 9 mm) fixas
Ponte	Corneano	Corneano e oculocefálico	Corneano, vestíbulo calórico, oculocefálico	Corneano, vestíbulo calórico, oculocefálico
Bulbo	Vômito	Tosse	Tosse	Tosse
Movimentos espontâneos	Ausência	Ausência	Aceita	Aceita
Reflexos medulares	Ausência	Aceita	Aceita	Aceita
Exame complementar	Obrigatório	Não necessário	Não obrigatório	Obrigatório
	EEG	–	Artério, TCD, EEG, cintilografia, SPECT, extração O ₂	Artério, TCD, EEG, cintilografia, SPECT, PIC, extração O ₂
Intervalo entre exames	Dois exames – 24h	Três exames – 6h	Dois exames – 6h	Dois exames – 6h
Nº de médicos	Um médico	Três médicos	Um médico	Dois médicos
Respaldo legal	Não	Não	Sim	Sim

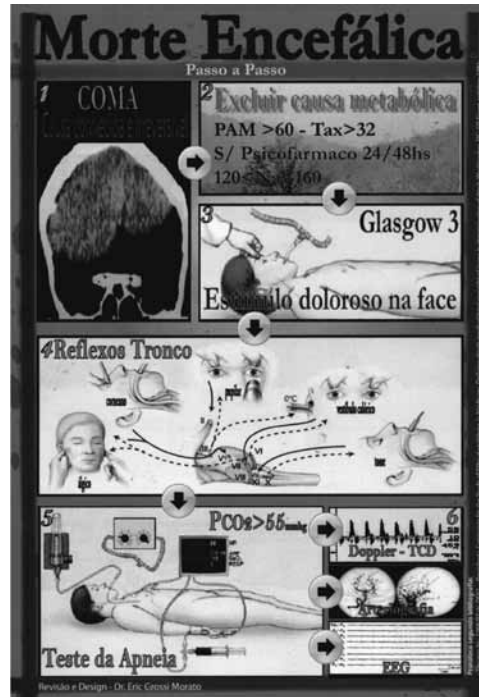


Figura 32.5. Protocolo para o diagnóstico de morte encefálica.

FORMAS DE CONSENTIMENTO

Com o objetivo de receber permissão para o uso dos órgãos dos doadores falecidos, são empregadas diferentes formas de consentimento ao redor do mundo, as quais se fazem presentes em praticamente todas as legislações sobre transplante. As mais comuns estão listadas abaixo^{28,29}:

- Remoção compulsória;
- Consentimento presumido:
 - Forte;
 - Fraco.
- Consentimento informado;
- Decisão obrigatória;
- Decisão registrada.

Na **remoção compulsória**, os órgãos são removidos após a morte do indivíduo, sem a necessidade de permissão do doador. Essa modalidade não está presente na legislação de nenhum país, porém é utilizada na China, onde órgãos são removidos de prisioneiros condenados à morte, o que constituiu em aproximadamente 50% dos órgãos transplantados no país em 2013, segundo dados do governo chinês³⁰.

Na figura 32.6, observam-se presos chineses condenados à morte, indivíduos cujos órgãos correspondiam a mais de 90% dos usados em transplantes no país, de acordo com o Dr. Huang Jiefu, em 2005³⁰.



Figura 32.6. Prisioneiros chineses condenados à morte.

Tal prática é condenada pela Organização Mundial de Saúde e denunciada por diversas declarações internacionais, sendo a mais atual a Declaração de Istambul. Mesmo assim, na China esse procedimento é comum e o governo chinês promete há anos o fim dessa atividade por meio de uma reforma no sistema de transplantes, mas isso ainda não foi efetuado.

No dia 4 de dezembro de 2014, por meio de declaração veiculada pela mídia estatal chinesa, Huang Jiefu, ex-vice-ministro da Saúde chinês e responsável pelo Comitê Nacional de Doações de Órgãos, afirmou que a China, a partir de 1º de janeiro de 2015, suspenderá a utilização de órgãos de presos executados³¹, o que foi recebido com cautela pelos ativistas de direitos humanos, justamente considerando os outros anúncios que não foram cumpridos sobre esse tema.

No **consentimento presumido**, utiliza-se o registro de “não doador”, consultado em caso de morte. Se o indivíduo não se registrou como não doador, presume-se que seja doador. Dessa forma, existem duas modalidades de consentimento presumido:

- **Consentimento presumido forte:** se não houver registro da negativa de doação do indivíduo em vida, presume-se que seja doador e os órgãos são removidos, independente de consulta à família. É a forma de consentimento utilizada na Áustria;
- **Consentimento presumido fraco:** na ausência de objeção específica do indivíduo em vida e dos familiares imediatamente após a sua morte, presume-se que há o consentimento para a doação. Essa forma de consentimento é utilizada em muitos países europeus – como Bélgica, Itália e França – e mais recentemente em muitos países da América Latina.

Supõe-se que a decisão prévia aumentaria a taxa de doação, pois o consentimento presumido tem como objetivo evitar que os familiares tenham que decidir sobre a doação de órgãos no momento de luto, emocionalmente difícil. Para que o consentimento presumido seja eticamente aceitável, deve preencher três pré-requisitos:

- 1) Conhecimento por toda a população da existência da lei;
- 2) Facilidade de registrar a negativa da doação (registro informatizado);
- 3) Garantia de que a decisão será respeitada.

No **consentimento informado**, há a exigência do consentimento formal da pessoa em vida ou dos familiares após a morte. No Brasil, a decisão é familiar após a morte, por meio da entrevista; nos Estados Unidos, a decisão é da pessoa em vida ou da família após a morte; no Japão, é necessária a autorização da pessoa em vida e da família após a morte.

Já a **decisão obrigatória** requer que todos os adultos competentes decidam, prospectivamente, se querem ou não doar seus órgãos após a morte. A decisão de ser “**doador**” ou “**não doador**” é registrada em documento de identidade ou na carteira de habilitação.

A vantagem dessa modalidade de consentimento é que é a pessoa quem decide sobre a doação, sendo um sistema que apresenta como vantagem a preservação do altruísmo e da autonomia, mas tem na exigência da tomada de decisão algo considerado coercitivo e invasão de privacidade.

No **registro voluntário de doadores**, por sua vez, há a oportunidade de registro da decisão acerca da doação pelas pessoas de maneira voluntária e sem insistência. Esse registro informatizado é consultado apenas após a morte da pessoa, para conhecer a decisão do indivíduo. Se ele não estiver registrado como doador, a família tem o poder de decidir sobre a doação.

Além desses tipos de consentimento, há a **consciência**, ou **salvamento de rotina**, não utilizada em nenhum país, mas amplamente discutida por filósofos. Considera os órgãos humanos bens sociais, uma vez que os defensores argumentam que o corpo pertence à sociedade após a morte do indivíduo^{32,33} e, desse modo, a sociedade deve tomar posse dos órgãos nesse momento.

O modelo teria como vantagens a não necessidade de gasto com educação pública no treinamento de entrevistadores nem no registro de doadores, a não dependência dos sentimentos de altruísmo ou caridade, a inexistência do comércio de órgãos e a satisfação do princípio de justiça distributiva: todas as pessoas que morrem com órgãos utilizáveis contribuem e todos os pacientes que necessitam deles se beneficiam. O contraponto ético desse tipo de consentimento é o questionamento de que ele viola o princípio da autonomia.

No Brasil, desde a primeira legislação de transplante de 1963, utilizou-se o consentimento informado. A lei do transplante de 1997 e o decreto que a regulamentou estabeleceram o consentimento presumido forte^{34,35}. Entretanto, o Decreto nº 2.170, em vez de criar o registro de “não doadores” que caracteriza o consentimento presumido, determinou como obrigatório o registro de “doador” e de “não doador”³⁴, de modo que, na prática, nunca houve consentimento presumido no Brasil, e sim decisão obrigatória, na qual mais de 50% das pessoas se cadastraram como “não doador”.

A partir de março de 2001, com a Lei nº 10.211, os registros de “doador” e de “não doador” perderam o valor e se retornou ao consentimento informado³⁶, além de estabelecer o Registro Nacional de Doadores, que não foi formado.

Atualmente, uma das maiores dificuldades envolvendo doação de órgãos no Brasil é a negativa da família no momento da entrevista familiar, em torno de 45%, para autorizar a doação³⁷, e a taxa de recusa chega a 70% em algumas regiões do país, contrariando a estatística de que aproximadamente 65% das pessoas se dizem favoráveis à doação.

Embora alguns estudos tenham sugerido que os países que utilizam o consentimento presumido tenham maiores taxas de doação, o que se observa é que não há relação direta entre o tipo de legislação e a taxa de doadores na população, o que sugere que a legislação reguladora do consentimento reflete mais uma problemática legal e filosófica do que um fator crucial para a obtenção de órgãos³⁸.

CRITÉRIOS DE ALOCAÇÃO DE ÓRGÃOS

A alocação dos órgãos e tecidos deve ter regras transparentes e embasadas em critérios médicos, com distribuição justa e controle público. O controle social das listas de espera justifica-se plenamente por dois motivos:

1. A escassez de órgãos;
2. O fornecimento dos órgãos pela sociedade.

Os critérios de alocação devem ser estabelecidos previamente e ser avaliados periodicamente para serem aprimorados. As alterações dos critérios para o transplante de fígado ilustram tal melhoramento, uma vez que passou do critério de tempo de espera para o de gravidade e, com isso, houve diminuição da mortalidade em lista de espera.

Além disso, os critérios variam de acordo com o órgão ou tecido e podem existir aqueles de urgência. No caso do transplante hepático, utiliza-se o critério de gravidade; no transplante de córneas, utiliza-se o tempo em lista; no transplante renal, há o emprego do critério de maior chance de sucesso, por meio da compatibilidade do sistema HLA, associado a outros fatores como tempo em lista, idade e sensibilização.

A seriedade do processo de alocação, composto de regras com o objetivo de fornecer equidade no acesso ao transplante, é essencial para o sucesso dos procedimentos, de modo que o sistema tenha credibilidade e as doações de órgãos continuem e aumentem.

O contraponto ao estabelecimento de critérios específicos para a alocação de órgãos é de que pode haver o favorecimento de um indivíduo em detrimento de outro, uma vez que falhas podem ocorrer no momento da busca.

Praticamente, todas as legislações utilizam critérios clínicos e imunológicos na elaboração das listas de espera. A exceção é a legislação de Israel, aceita pela comunidade internacional, em que há um critério adicional de pontuação, nas listas de espera para transplantes de órgãos, em que candidatos a receptores que tiveram familiares doadores ou previamente inscritos como doadores recebem pontos. Essa diferença justifica-se pela situação peculiar de que os judeus ultraortodoxos, uma pequena parcela da população israelita, não concordam com o diagnóstico de morte encefálica e a doação nessa situação,

mas ingressam em lista de espera para receber órgãos de doadores em morte encefálica quando necessitam de transplante³⁹.

EMPREGO DE DOADOR VIVO

Assim como a utilização dos órgãos de doadores falecidos, o emprego de doadores vivos para a realização de transplantes de órgãos e tecidos apresenta alguns questionamentos éticos, como os riscos de mortalidade e morbidade envolvidos no procedimento ao qual é submetido o doador, saudável e sem indicação médica de cirurgia, de modo que os transplantes utilizando o doador vivo devem apresentar cuidadosa normatização.

Atualmente, há a possibilidade da utilização de doadores vivos em transplantes de rim, parte do fígado, um lobo do pulmão e, de maneira menos usual, a cauda do pâncreas e um segmento intestinal.

O primeiro transplante renal com emprego de doador vivo foi realizado pelo médico francês Jean Hamburger, no Hospital Necker, em Paris, em dezembro de 1952, no qual a mãe foi doadora para seu filho, que teve um rim removido após a ruptura do órgão por queda de altura e, logo após tal procedimento, foi descoberto que possuía rim único, o qual foi removido, e agenesia do outro rim, tendo no transplante sua única opção, uma vez que o tratamento dialítico não estava disponível⁴⁰.

Nessa época, o uso de doadores falecidos estava apenas no início, de modo que a mãe ofereceu-se como doadora, o que configurou tal transplante como a primeira vez na história da Medicina em que uma pessoa saudável se submeteu a um procedimento em que foi mutilada em nome da melhoria da saúde de outra pessoa (Figura 32.7).



Figura 32.7. Manchete sobre o primeiro transplante renal com doador vivo em Paris, 1952.

O enxerto funcionou aproximadamente por duas semanas e foi perdido por rejeição, pois não existiam medicamentos imunossupressores. Esse procedimento foi repetido dois anos depois no *Brigham and Women's Hospital*, em Boston, pela equipe do Dr. Joseph Murray, obtendo sucesso⁴¹, uma vez que ocorreu entre gêmeos idênticos (Figura 32.8).

As justificativas para a utilização do doador vivo no transplante renal são o conjunto de vantagens para o receptor, que se beneficia tanto com melhores resultados – rins recebidos de doadores falecidos têm meia-vida de 8,6 anos após o transplante, enquanto nos rins recebidos



Figura 32.8. Em pé, a equipe médica de transplante de Boston e sentados, da esquerda para a direita, os irmãos Richard Herrick e Ronald Herrick, receptor e doador, respectivamente.

de doadores vivos ela pode ultrapassar 16 anos⁴² – quanto com a redução do tempo de espera pelo órgão em relação ao tempo em lista de espera para recebimento de órgãos de doadores falecidos, o menor custo financeiro do transplante se comparado ao custo de manter o paciente em diálise e o provável aumento da autoestima do doador, ao ser valorizado pelo ato altruísta.

A doação voluntária, como respeita a autonomia do doador e é considerada emocionalmente recompensadora e indispensável para a saúde do receptor, é eticamente aceitável, desde que os riscos para o doador sejam analisados com rigor, havendo possibilidade de recusa médica da realização do procedimento se ele submeter o doador a risco maior que o habitual.

Tais restrições à utilização do doador vivo, então, são justificadas pelos riscos para o doador: pode ocorrer morbidade a curto e a longo prazo, além de risco de morte durante o procedimento – a mortalidade na doação de rim é estimada em 1:3.000 e na de fígado, em 3:1.000. Além disso, no caso de doador vivo não parente, pode haver comércio de órgãos ou mesmo alguma tentativa de obtenção de vantagem financeira pelo doador após o procedimento, o que é um risco para a sociedade.

A legislação brasileira permite a doação entre parentes de até quarto grau e cônjuges se o doador for maior de idade, competente e fornecer o consentimento informado, restringe o uso de não parentes ao exigir, nesses casos, a autorização da comissão de ética do hospital, da central de transplantes do estado e, finalmente, a autorização judicial para realização do procedimento e proíbe o comércio, determinando penas de até 20 anos para aqueles que infringirem a lei³⁵.

Recomenda-se também que o doador seja avaliado por um médico não envolvido com o caso do receptor e acompanhado pelo hospital de modo igual ao realizado para com o receptor, além de receber um seguro de vida por causa do risco do procedimento, que não o beneficia diretamente, o qual ainda não está normatizado no Brasil.

Na legislação brasileira, como em outras, há previsão de que o doador tenha pontuação extra na lista de espera, se necessitar de transplante do órgão doado, pela generosidade anterior^{43,44}. É recomendado, e já existente em alguns países, o registro de todos os doadores, para conhecer a longo prazo o real risco da doação.

Dadas as vantagens fornecidas ao receptor pelo uso de doadores vivos em transplantes renais e pelo número insuficiente de doadores, sua utilização tem sido feita de maneiras diferentes, com o objetivo de atender ao maior número possível de pacientes em espera pelo órgão⁴⁵.

O intercâmbio pareado de doadores no transplante renal (*Kidney Paired Donation – KPD*), sugerido inicialmente em 1986, foi realizado pela primeira vez em 2000, nos Estados Unidos, e desde então mais de 1.000 KPD foram realizados naquele país até 2010⁴². Esse procedimento está sendo incentivado em vários países e é eticamente aceitável. Nessa situação as cirurgias devem ser simultâneas^{46,47} e envolvem, em sua forma mais básica, o pareamento de dois pares incompatíveis (ABO incompatíveis ou prova cruzada positiva), de modo que os rins dos doadores vivos são trocados entre os receptores, conforme esquematizado na figura 32.9A.

No intercâmbio não pareado, apresentado na figura 32.9B, há a troca em cadeia entre vários pares de doadores e receptores, de modo que pacientes com compatibilidades mais raras conseguem um órgão com mais facilidade ou até o KPD da figura 32.9E, em que um par compatível realiza intercâmbio com outro par incompatível.

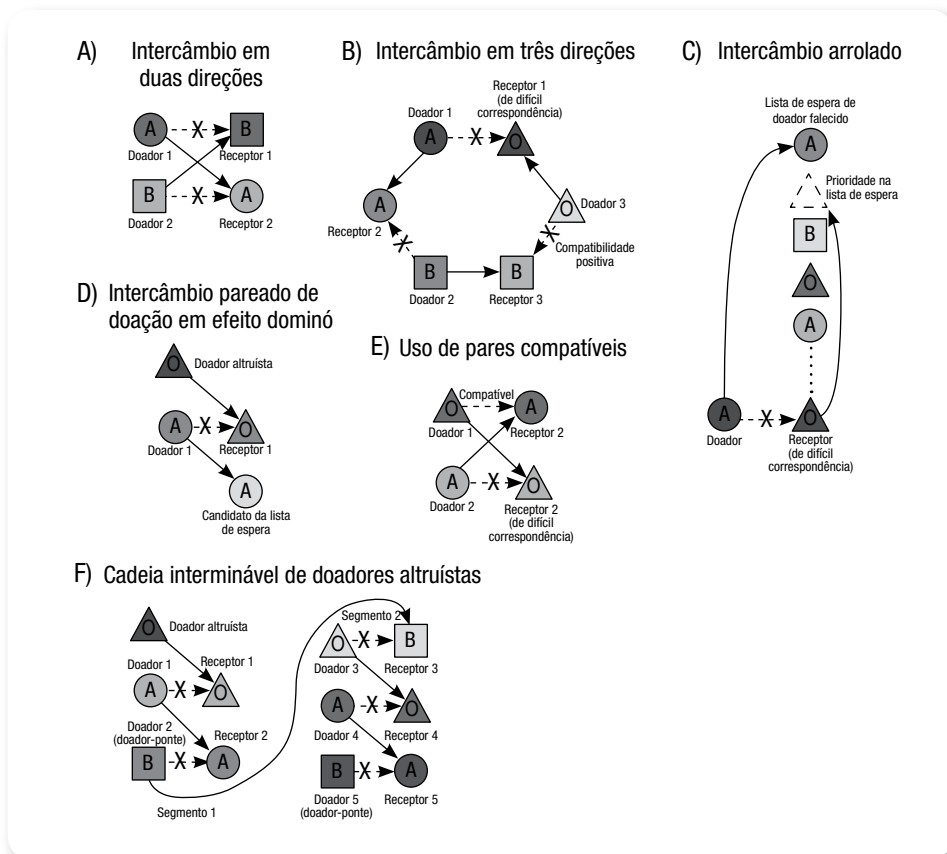


Figura 32.9. Esquematização de intercâmbio pareado.

O intercâmbio com a lista de espera (Figura 32.9C) envolve a doação do órgão – rim – pelo doador vivo para um paciente da lista de espera quando ele é incompatível com o receptor inicial, com o objetivo de aumentar a prioridade do recebimento de um rim pelo seu receptor anterior⁴⁸. Sob o ponto de vista ético, os pacientes de grupo O apresentam desvantagem nesse caso, pois haverá redução da oferta de rins do grupo O para a lista⁴⁹.

Na doação anônima, altruísta ou “*bom samaritano*”, a pessoa procura um centro de transplante para ofertar o rim para um paciente da lista de espera e, sendo anônima (o doador e o receptor não vão se conhecer após o transplante), exige avaliação rigorosa do candidato a doador pelo risco de existência de psicopatologias. Há também a possibilidade do uso da doação anônima para iniciar cadeias de intercâmbio de doadores (Figuras 32.9D e 32.9F). A doação anônima não é legalmente permitida em alguns países, como a Alemanha, e não está regulamentada no Brasil. Vários centros de transplante norte-americanos estão utilizando esse tipo de doador^{50,51}.

Há, ainda, a doação solicitada pela internet, em que pacientes que necessitam de transplante renal ou de fígado procuram indivíduos que queiram doar o órgão, por meio de anúncios (Figura 32.10) e *sites* como o *matchingdonors.com*, atividades desaprovadas por muitos estudiosos de tais questões éticas.



Figura 32.10. Doação solicitada pela internet.

REFERÊNCIAS

1. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; **205** (6): 337-340.
2. Registro Brasileiro de Transplantes 2014. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>. (acessado junho 2015).
3. Real J. *Voronoff*. Editions Stock: Paris, 2001, 290p.
4. Cuperschmid EM, Campos TPR. Os curiosos xenoinplantes glandulares do doutor Voronoff. *Hist Cienc Saude – Manguinhos* 2007; **14** (3).
5. Cooper DKC. A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012; **25** (1): 49-57.
6. Médicos britânicos realizam transplante de testículos. http://www.bbc.co.uk/portuguese/ciencia/020128_transplantebg.shtml. (acessado maio 2013).
7. Primeiro transplante de pênis é revertido após 2 semanas. <http://estilo.uol.com.br/saude/ultnot/2006/09/20/ult615u410.jhtm>. (acessado maio 2013).
8. Ginecologista José Bento comenta transplante de pênis: “é surpreendente”. <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2015/06/ginecologista-jose-bento-comenta-transplante-de-penis-e-surpreendente.html>. (acessado julho 2015).

9. Brännström M, Johannesson L, Bokström H *et al.* Live birth after uterus transplantation. *Lancet* 2015; **385** (9968): 607-616.
10. Petruzzo P, Morelon E, Kaniakakis J *et al.* Hand transplantation: the Lyon experience. In Hewitt CW, Andrew Lee WP, Gordon CR. *Transplantation of composite allografts*. Springer Science: New York, 2008, pp 209-214.
11. Abraços transplantados. http://brasil.elpais.com/brasil/2014/12/06/ciencia/1417888316_503276.html. (acessado janeiro 2015).
12. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI *et al.* Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; **290** (21): 2817-2823.
13. A Outra Face, 1997, John Woo. [http://pt.wikipedia.org/wiki/A_Outra_Face_\(filme\)](http://pt.wikipedia.org/wiki/A_Outra_Face_(filme)). (acessado maio 2013).
14. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B *et al.* First human face allograft: early report. *Lancet* 2006; **368** (9531): 203-209.
15. Veja os casos mais famosos de transplante de face pelo mundo. <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2013/05/veja-os-casos-mais-famosos-de-transplante-de-face-pelo-mundo.html>. (acessado maio 2013).
16. Smeets R, Rendenbach C, Birkelbach M *et al.* Face transplantation: on the verge of becoming clinical routine? *Bio Med Res Int* 2014; **2014**.
17. Morris P, Bradley A, Doyal L *et al.* Face transplantation: a review of the technical, immunological, psychological and clinical issues with recommendations for good practice. *Transplantation* 2007; **83** (2): 109-128.
18. Surgeon promising first human head transplant makes pitch to US doctors. The Guardian. <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/13/neurosurgeon-first-head-transplant-america-sergio-canavero>. (accessed June 2015).
19. Henderson M. Clinics accused of exploiting “stem-cells tourist”. *Time* 2010: 10.
20. Mgbako O, Glazier A, Blumberg E, Reese PP. Allowing HIV-positive organ donation: ethical, legal and operational considerations. *Am J Transplant* 2013; **13** (7): 1636-1642.
21. Shemie SD, Hornby L, Baker A *et al.*; The International Guidelines for Determination of Death phase 1 participants, in collaboration with the World Health Organization. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med* 2014; **40** (6): 788-797.
22. Mollaret P, Goulon M. Coma dépassé. *Rev Neurol (Paris)* 1959; **101**: 3-15.
23. Pallis C, Harley D. ABC of brainstem death. 2nd ed. BMJ Publishing Group: London, 1996.
24. Discurso do Santo Padre João Paulo II aos participantes no XVIII Congresso Internacional sobre os Transplantes. 2000. http://www.vatican.va/holy_father/john_paul_ii/speeches/2000/jul-sep/documents/hf_jp-ii_spe_20000829_transplants_po.html. (acessado janeiro 2015).
25. Resolução CFM nº 1.489, de 8/8/1997. Diário Oficial da União 1997.
26. Morato EG. Morte encefálica: conceitos essenciais, diagnóstico e atualização. *Rev Med Minas Gerais* 2009; **19** (3): 227-236.
27. Resolução CFM nº 1.489, de 8/8/97. In: Diário Oficial da União, Brasília (DF); 1997.
28. Machado C. The concept of brain death did not evolve to benefit organ transplants. *J Med Ethics* 2007; **33**: 197-200.
29. May T, Aulisio MP, DeVita MA. Patients, families and organ donation: who should decide? *Milbank Q* 2000; **78** (2): 323-336, 152.

30. Bilgel F. The impact of presumed consent laws and institutions on deceased organ donation. *Eur J Health Econ* 2012; **13** (1): 29-38.
31. Sharif A, Singh MF, Trey T, Lavee J. Organ procurement from executed prisoners in China. *Am J Transplantat* 2014; **14** (10): 2246-2252.
32. <http://veja.abril.com.br/noticia/mundo/china-volta-a-prometer-que-nao-vai-mais-usar-orgaos-de-prisioneiros-em-transplantes>. (acessado janeiro 2015).
33. Spital A. Conscriptio of cadaveric organs: we need to start talking about it. *Am J Transplant* 2005; **5** (5): 1170-1171.
34. Harris J. Organ procurement: dead interests, living needs. *J Med Ethics* 2003; **29** (3): 130-134.
35. Lei nº 9.434, de 4/2/1997. *Diário Oficial da União* 1997.
36. Decreto-Lei nº 2.268, de 30/6/1997. *Diário Oficial da União* 1997.
37. Decreto-Lei nº 2.170, de 4 de março de 1997. *Diário Oficial da União* 1997.
38. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001. *Diário Oficial da União* 1997.
39. Rech TH, Rodrigues Filho ÉM. Entrevista familiar e consentimento. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; **19** (1).
40. Land W, Cohen B. Postmortem and living organ donation in Europe: transplant laws and activities. *Transplant Proc* 1992; **24** (5): 2165-2167.
41. Lavee J, Ashkenazi T, Gurman G, Steinberg D. A new law for allocation of donor organs in Israel. *Lancet* 2010; **375** (9720): 1131-1133.
42. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N *et al.* Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. Aspects médicaux et biologiques. *Press Med* 1953; **61**: 1419-1423.
43. An interview with Dr. Joseph Murray, organ transplant pioneer. http://www.donatelifeny.org/uploaded_files/tinymce/files/interview_joseph_murray.pdf. (acessado janeiro 2015).
44. Wallis CB, Samy KP, Roth AE, Rees MA. Kidney paired donation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26** (7): 2091-2099.
45. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE *et al.* Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA* 2005; **294** (13): 1655-1663.
46. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; **78** (4): 491-492.
47. Barr ML, Belghiti J, Villamil F *et al.* A Report of the Vancouver Forum on the Care of the Live Organ Donor: Lung, Liver, Pancreas, and Intestine Data and Medical Guidelines. *Transplantation* 2006; **81** (10): 1373-1385.
48. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16** (7): 2098-2110.
49. Spital A. Living donor list exchanges disadvantage blood-group – O recipients. *Am J Kidney Dis* 2005; **45** (5): 962.
50. Adams PL, Cohen DJ, Danovitch GM *et al.* The nondirected live-kidney donor: ethical considerations and practice guidelines: A National Conference Report. *Transplantation* 2002; **74** (4): 582-589.
51. Matas AJ, Garvey CA, Jacobs CL, Kahn JP. Nondirected donation of kidneys from living donors. *N Engl J Med* 2000; **343** (6): 433-436.

CAPÍTULO

33

COMÉRCIO DE ÓRGÃOS E A DECLARAÇÃO DE ISTAMBUL

Valter Duro Garcia • Mario Abbud Filho • Rebeca Kollar Vieira da Silva

INTRODUÇÃO

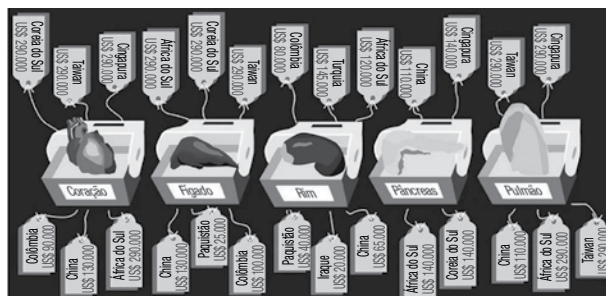
Visando encontrar uma solução para o número insuficiente de órgãos, considerando a demanda crescente por transplantes, algumas revistas médicas e publicações leigas de grande circulação defendem, já há algum tempo, que o comércio de órgãos deveria ser realizado, sugerindo até a regulamentação da prática pelo Estado.

Entretanto, se os argumentos utilizados pelos defensores do comércio de órgãos – médicos, filósofos e economistas – são analisados, observa-se que eles assumem aspectos pragmáticos da questão, sem considerar todo o contexto ético e moral envolvido, base dos transplantes de órgãos, o que pode levar a uma série de injustiças no processo.

Os principais argumentos dos defensores caracterizam-se por apontar que, pelo princípio da autonomia, o doador tem o direito de usar seu corpo como desejar; que, se o comércio já existe de maneira ilegal em diversos países, o melhor seria aceitar e regulamentar a atividade; e que a organização de um comércio legalizado aumentaria o número de transplantes realizados em decorrência de maior oferta de órgãos¹.

Porém, uma análise abrangente mostra que a validade desses argumentos é muito frágil. A partir do momento em que se admite a escassa discussão acerca dos transplantes na sociedade, não é possível assumir que todos os indivíduos apresentam opinião consolidada sobre o tema, o que invalida a ideia do livre arbítrio, só exercido desde que esclarecido, livre e sem causar prejuízo a terceiros².

Assim, a autonomia da pessoa sobre doar ou não órgãos está prejudicada, uma vez que são desprovidos de conhecimento para dimensionar todos os riscos do procedimento que fariam em troca de dinheiro, estando vulneráveis a outras pessoas que desejam apenas lucro proveniente desse comércio, e não o bem-estar do doador em questão^{3,4} (Figura 33.1).



Fonte: <http://truedemocracyparty.net/wp-content/uploads/organ-harvesting-large.jpg>. Dados da OMS.

Figura 33.1. Valores de órgãos ao redor do mundo.

É certo que o aumento de enxertos para transplantes seria benéfico aos pacientes da lista de espera, entretanto o estabelecimento de um sistema antiético, imoral e desumano só traz prejuízos para a sociedade, transformando o corpo humano em mercadoria.

Além disso, o argumento de regulamentar tal prática ilegal não é convincente, uma vez que diversos crimes são cometidos no mundo, e não é por isso que eles devem ser aceitos e regulamentados. Como Bertolt Brecht diz em um de seus poemas, não se deve aceitar o que é de hábito como coisa natural.

De acordo com os argumentos, mais recorrentes, apresentados a favor do comércio de órgãos, surgiram diversos outros contendo motivos humanitários e morais até justificativas de ordem científica, tecnológica ou socioantropológica.

Em consequência da grande repercussão mundial dessa discussão, *The Transplantation Society* (TTS) manifestou-se em 1985:

“Nenhum cirurgião ou equipe de transplante poderá se envolver, direta ou indiretamente, na compra ou venda de órgãos e tecidos ou em atividade similar que objetive lucro. A violação desta linha de orientação por qualquer membro da Sociedade poderá causar sua expulsão”.

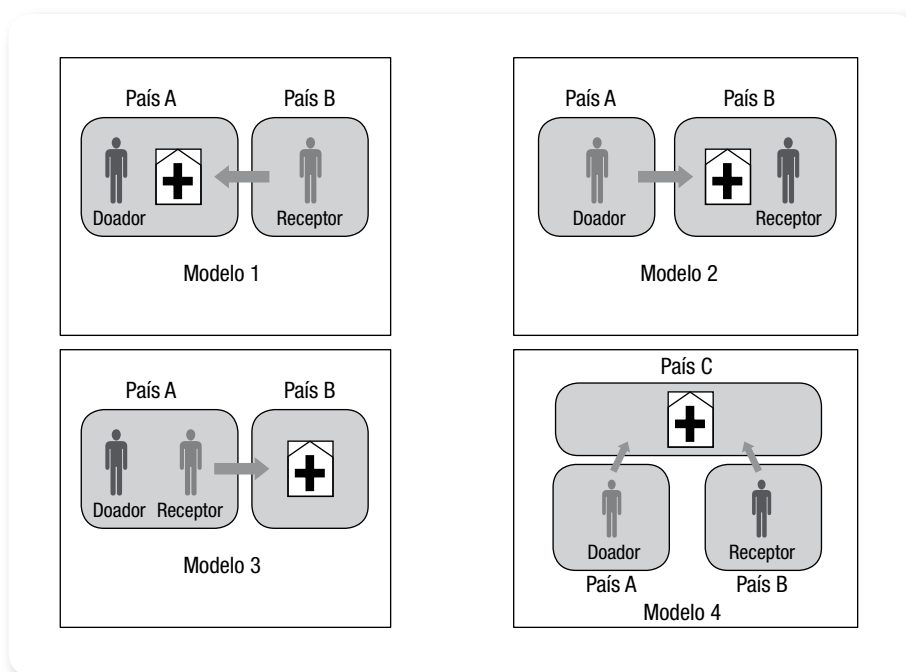
O comércio de órgãos, que prejudica principalmente populações já em estado de vulnerabilidade, portanto, é proibido pelas sociedades médicas, condenado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e considerado ilegal pela maioria dos países.

A compra e a venda de órgãos prejudicam, principalmente, populações já em estado de vulnerabilidade e que são visadas por pacientes de países ricos que percebem nessa atividade uma oportunidade de receber um órgão mais rapidamente.

Com o aumento do acesso à internet e da perspectiva de que o comércio de órgãos e o turismo de transplante seriam soluções para esses pacientes, tais práticas aumentaram consideravelmente no mundo todo. Em 2006, pacientes estrangeiros receberam dois terços dos 2 mil rins transplantados no Paquistão⁵.

De acordo com publicação da OMS em março de 2007, 5% a 10% dos transplantes renais daquele ano foram consequência do tráfico de órgãos; o turismo de transplantes é considerado também como tráfico de órgãos⁶.

Em 2007, durante a Segunda Consulta sobre Transplantes Humanos na OMS, Yosuke Shimazono ilustrou os modos ilícitos de turismo de transplante no mundo, como se observa na figura 33.2.



Fonte: Boletim da OMS, v. 85, n. 12, dezembro de 2007, por Yosuke Shimazono.

Figura 33.2. Modos ilícitos de turismo de transplante no mundo.

A DECLARAÇÃO DE ISTAMBUL (DOI)

No sentido de abordar os problemas urgentes e crescentes da venda de órgãos, do turismo de transplante e do tráfico de doadores de órgãos no contexto da falta global de órgãos, reuniram-se em Istambul, entre 30 de abril e 2 de maio de 2008, mais de 150 membros do governo, cientistas sociais e especialistas em questões éticas, representando 70 países (Figura 33.3).

Essa reunião resultou na elaboração de um documento, pautado nos princípios da Declaração de Direitos Humanos, com o consenso das discussões ocorridas durante as reuniões do Comitê, de modo a servir como orientação para todos os países: a Declaração de Istambul sobre tráfico de órgãos e turismo para transplante.



Fonte: Imagem do autor.

Figura 33.3. Declaração de Istambul. Bandeiras dos países participantes.

A Declaração de Istambul apresenta definições e princípios a serem adotados^{7,8}, e tais trechos do documento são reproduzidos a seguir.

Definições

O tráfico de órgãos consiste no recrutamento, transporte, transferência, refúgio ou recepção de pessoas vivas ou mortas ou dos respectivos órgãos por intermédio de ameaça ou utilização da força ou outra forma de coação, rapto, fraude, engano, abuso de poder ou de uma posição de vulnerabilidade, ou da oferta ou recepção por terceiros de pagamentos ou benefícios no sentido de conseguir a transferência de controle sobre o potencial doador, para fins de exploração através da remoção de órgãos para transplante.

O comercialismo dos transplantes é uma política ou prática segundo a qual um órgão é tratado como uma mercadoria, nomeadamente sendo comprado, vendido ou utilizado para obtenção de ganhos materiais.

As viagens para fins de transplante são a circulação de órgãos, doadores, receptores ou profissionais do setor do transplante através de fronteiras jurisdicionais para fins de transplante. As viagens para fins de transplante tornam-se turismo de transplante se envolverem o tráfico de órgãos e/ou o comercialismo dos transplantes ou se os recursos (órgãos, profissionais e centros de transplante) dedicados à realização de transplantes a doentes oriundos de fora de um determinado país puserem em causa a capacidade desse país de prestar serviços de transplante à respectiva população.

Princípios

1. Os governos nacionais, trabalhando em colaboração com organizações internacionais e não governamentais, deverão desenvolver e implementar programas abrangentes para a detecção, a prevenção e o tratamento da falência orgânica, o que incluirá:
 - a. a promoção de investigação clínica e científica básica;
 - b. programas eficazes, com base em diretrizes internacionais, para tratar e cuidar de doentes com doenças em fase terminal, tais como programas de diálise para doentes renais, no sentido de minimizar a morbidade e a mortalidade, juntamente com programas de transplante para tais doenças;
 - c. o transplante de órgãos como tratamento preferencial para a falência orgânica no caso de receptores adequados do ponto de vista médico.
2. Cada país ou jurisdição deverá desenvolver e implementar legislação no sentido de reger a procura de órgãos de doadores falecidos e vivos e a prática dos transplantes em consonância com as normas internacionais.
 - a. Dever-se-ão desenvolver e implementar políticas e procedimentos com o objetivo de maximizar o número de órgãos disponíveis para transplante, em consonância com os presentes princípios.
 - b. A prática da doação e do transplante requer supervisão e responsabilização por parte das autoridades de saúde de cada país, no sentido de assegurar a transparência e a segurança.
 - c. A supervisão exige a existência de um registro nacional ou regional para transplantes a partir de doadores falecidos e vivos.
 - d. Como componentes essenciais de programas eficazes contam-se a educação e a sensibilização do público, a educação e a formação de profissionais de saúde e a definição de responsabilidades para todos os integrantes do sistema nacional de doação e transplante de órgãos.
3. Os órgãos para transplante devem ser equitativamente alocados a receptores adequados, sem que o gênero, a etnia, a religião ou o estado social ou financeiro sejam tidos em consideração.
 - a. As considerações financeiras ou os ganhos materiais de qualquer interveniente não devem influenciar a aplicação das regras de atribuição pertinentes.

4. O objetivo principal das políticas e dos programas de transplante deverá ser a existência de cuidados médicos de curto e longo prazo excelentes, no sentido de promover a saúde tanto de doadores como de receptores.
 - a. As considerações financeiras ou os ganhos materiais de qualquer um dos intervenientes não deverão sobrepor-se à consideração principal pela saúde e pelo bem-estar de doadores e receptores.
5. As jurisdições, os países e as regiões deverão esforçar-se por alcançar a autossuficiência em matéria de doação de órgãos, proporcionando um número suficiente de órgãos para os residentes que deles necessitem a partir do próprio país ou por intermédio da cooperação regional.
 - a. A colaboração entre países não é incompatível com a autossuficiência nacional, desde que a colaboração proteja as pessoas vulneráveis, promova a igualdade entre populações de doadores e de receptores e não viole os presentes princípios.
 - b. O tratamento de doentes de fora do país ou da jurisdição só é aceitável se não puser em causa a capacidade do país de prestar serviços de transplante à respectiva população.
6. O tráfico de órgãos e o turismo de transplante violam os princípios da equidade, da justiça e do respeito pela dignidade humana, pelo que devem ser proibidos. Uma vez que o comercialismo dos transplantes tem como alvo doadores empobrecidos ou vulneráveis por qualquer outro motivo, conduz inexoravelmente à iniquidade e à injustiça, devendo ser proibido. Na sua Resolução 44.25, a Assembleia Mundial da Saúde instou os países a prevenir a compra e venda de órgãos humanos para fins de transplantação.
 - a. As proibições destas práticas deverão incluir uma proibição a todos os tipos de publicidade (inclusive em suportes eletrônicos e impressos), solicitação ou intermediação para fins de comercialismo dos transplantes, tráfico de órgãos ou turismo de transplante.
 - b. Tais proibições deverão igualmente incluir penalizações para actos – como o rastreio médico de doadores ou órgãos ou o transplante de órgãos – que auxiliem, incentivem ou utilizem os produtos do tráfico de órgãos ou do turismo de transplante.
 - c. As práticas que induzem pessoas ou grupos vulneráveis (tais como pessoas analfabetas ou pobres, imigrantes sem documentos, prisioneiros e refugiados políticos ou econômicos) a tornarem-se

doadores em vida são incompatíveis com o objetivo de combater o tráfico de órgãos, o turismo de transplante e o comercialismo dos transplantes.

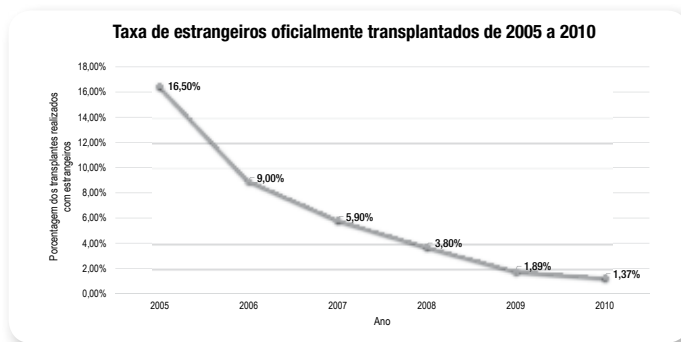
IMPACTO E EVOLUÇÃO DA DECLARAÇÃO DE ISTAMBUL (DOI)

Decorridos sete anos da promulgação e divulgação da DOI, a pergunta óbvia que surge é sobre os resultados e o impacto da DOI no mundo.

Sem sombra de dúvida, houve significativos avanços em diferentes países considerados pela OMS como pontos de intensa atividade de comércio e tráfico de órgãos para transplantes. As figuras 33.4 a 33.5 são ilustrativas e autoexplicativas desses avanços. Vários países do oriente médio e Ásia passaram a combater essa prática, desbarataram quadrilhas



Figura 33.4. Manchetes de jornais de diferentes países onde o comércio de órgãos era evidente.



Fonte: Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes.

Figura 33.5. Redução acentuada do número de estrangeiros transplantados na Colômbia.

especializadas nessa atividade e mudaram ou instituíram novas leis contra o comércio e o tráfico de órgãos para transplantes.

Houve apoio da maioria das grandes companhias farmacêuticas, produtoras de drogas usadas em transplantes, que aceitaram não promover estudos clínicos nos países que não tivessem aderido à DOI. Também as grandes revistas de medicina relacionadas com transplantes, tais como *Transplant International*, *Transplantation*, *Kidney International*, *Progress in Transplantation*, *Clinical Transplantation*, *Nephrology Dialysis and Transplantation*, *Journal of the American Society of Nephrology*, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* e *American Journal of Transplantation*, endossaram a DOI e passaram a aceitar trabalhos para publicação somente se as diretrizes da declaração tivessem sido respeitadas.

Esses “Princípios” claramente ratificam aqueles da DOI e fornecem o aval político da OMS para a Declaração. Isso permite que os países-membros da OMS sejam “cobrados” para melhorarem seus sistemas de transplantes e praticarem o procedimento seguindo as regras éticas inerentes ao procedimento. Com esse apoio político da OMS para a Sociedade Internacional de transplantes (TTS), foi possível atribuir aos representantes membros do Grupo de Custódia da DOI (DICG) funções para assessorar os ministros de saúde de seus países, fornecer assistência e informações sobre as responsabilidades do governo para assegurar a boa prática dos transplantes e o cumprimento dos Princípios e Diretrizes da DOI e da OMS. Também esses representantes do DICG espalhados em países com atividade suspeita de comércio de órgãos têm como missão detectar essas atividades ilegais e informar a TTS e o DICG, que por sua vez notificam as autoridades nacionais e entidades profissionais dos respectivos países e pedem ações imediatas contra aqueles atos ilícitos.

Vários países introduziram mudanças em suas legislações e obtiveram bons resultados; nas Filipinas (Figura 33.4), após implementação de uma lei que proíbe que doadores vivos da população local doem órgãos para transplante em não filipinos, houve significativa redução no turismo para transplantes¹⁰.

Na Colômbia, ações do governo para assegurar que os órgãos de doadores falecidos fossem destinados aos próprios cidadãos também causaram importante redução no turismo para transplante que ocorria naquele país (Figura 33.5)¹¹.

Da mesma forma, outros países como Egito, Paquistão, Índia, Cingapura, Malásia e Rússia aprovaram leis para combater o comércio e o tráfico de órgãos, ao mesmo tempo em que as diferentes polícias passaram a atuar mais ativamente, visando prender as quadrilhas envolvidas, tanto na Costa Rica quanto no Egito e Albânia. Outro exemplo de mudança causada pela DOI foi dado por Israel, que proibiu os planos de saúde do país de reembolsarem segurados que viajavam para realizar transplantes em outros países e criminalizou o ato de intermediar a compra e a venda de órgãos¹².

Mozahbint Nasser Al Missned, esposa do Emir do Catar e ativamente envolvida na educação e outras reformas sociais no país, registrou-se como doadora de órgãos após a morte, em campanha realizada no Catar. Nesse país, no quinto ano da Declaração de Istambul em abril de 2013, foi celebrado o **Acordo de Doha** (Figura 33.6), que visa incentivar a realização de transplantes com doadores falecidos, conforme diretrizes da DOI.



Figura 33.6. Acordo de Doha, no quinto aniversário da Declaração de Istambul, em abril de 2013, que visa incentivar a realização de transplantes com doadores falecidos.

Um problema que ainda resta ser resolvido é o da China. Apesar de o país ter aprovado a lei que proíbe o comércio de órgãos, a prática horrenda e antiética de utilizar órgãos para transplantes retirados de prisioneiros executados ainda persiste.

A TTS e o DICG continuam trabalhando com os governantes e médicos de transplante chineses no sentido de tentar fazê-los praticar o transplante clínico orientados pela ética médica e conforme os princípios da OMS e da DOI.

CONCLUSÃO

Assim, em acordo com o que defende a OMS em relação ao comércio de órgãos e ao turismo de transplante, reforçado pela Declaração de Istambul, conclui-se que não há situação em que essa atividade seja justificável, pois prejudica toda a sociedade, uma vez

que desencadeia diferenças de valor entre vidas: tanto doador quanto receptor precisam ser tratados com o mesmo cuidado pelas equipes de transplante, e o bem-estar a ser visado é o de ambos: a saúde é um direito humano, universal.

Portanto, o comércio de órgãos é, em relação ao significado nobre dos transplantes, de um indivíduo doar-se parcialmente a outro, em vida ou em morte, um completo oposto e tem resistência nas discussões éticas e nas produções de documentos de consenso como a Declaração de Istambul.

Cabe, então, o melhoramento de tais armas, a ação ética de equipes médicas e a fiscalização governamental para eliminar toda prática que se desvie do caminho de valorização da vida na área dos transplantes.

REFERÊNCIAS

1. Ambagtsheer F, Weimar W. A criminological perspective: why prohibition of organ trade is not effective and how the Declaration of Istanbul can move forward. *Am J Transplant* 2012; **12** (3): 571-575.
2. Glazier AK, Delmonico FL. The Declaration of Istanbul is moving forward by combating transplant commercialism and trafficking and by promoting organ donation. *Am J Transplant* 2012; **12** (3): 515-516.
3. Shimazono Y. The state of the international organ trade: a provisional picture based on integration of available information. <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/12/06-039370/en/>. (acessado janeiro 2015).
4. <http://truedemocracyparty.net/wp-content/uploads/organ-harvesting-large.jpg>. (acessado janeiro 2015).
5. International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3** (5): 1227-1231.
6. Budiani-Saberi DA, Delmonico FL. Organ trafficking and transplant tourism: a commentary on the global realities. *Am J Transplant* 2008; **8** (5): 925-929.
7. International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Int* 2008; **74** (7): 854-859.
8. Danovitch GM, Chapman J, Capron AM et al. Organ trafficking and transplant tourism: the role of global professional ethical standards-the 2008 Declaration of Istanbul. *Transplantation* 2013; **95** (11): 1306-1312.
9. World Health Assembly. Sixty-Third World Health Assembly. Human organ and tissue transplantation. 2010. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-en.pdf.
10. Cabral EI (Secretary of Health). Administrative order n° 2010-0018. Subject: revised national policy on living non-related donation and transplantation and its implementing structure amending for the purpose administrative order No. 2008 0004 A. Republic of the Philippines Department of Health. 2010.
11. Instituto Nacional de Salud. Subdirección Red Nacional de Laboratorios. Coordinación Nacional Red Donación y Trasplantes. Informe Anual Red Donación y Trasplantes 2010. Bogotá D. C., Colombia (2011).
12. Even D. Dramatic increase in organ transplants recorded in Israel in 2011. 2012. <http://www.haaretz.com/print-edition/news/dramatic-increase-in-organ-transplants-recorded-in-israel-in-2011-1.406824>.

Clotilde Druck Garcia • Camila Pereira Zuconi • Diego Rahde Fialho
• Fernanda Altmann Oliveira

INTRODUÇÃO

A opinião e o conhecimento da população sobre doação e transplante influenciam diretamente o processo de captação de órgãos¹. Mesmo assim, no Brasil, ainda existem poucos registros oficiais a respeito da opinião geral da sociedade sobre doação de órgãos, o que torna esse assunto ainda mais importante de ser abordado atualmente.

O insuficiente número de doações de órgãos tem sido tradicionalmente relacionado à falta de consciência do público sobre a necessidade de transplantes. Nesse contexto, a desinformação da população quanto à seriedade e à complexidade estrutural do sistema de saúde no processo de captação de órgãos² também configura uma questão relevante. Ainda sobre essa mesma perspectiva, ressalta-se que nosso país possui índice elevado de analfabetismo, somado ao contingente de pessoas semialfabetizadas, o que compromete a autonomia, visto que a ausência de informações necessárias e indispensáveis limita a decisão livre das pessoas sobre seus destinos³.

Somando-se a essas questões sociais, a doação de órgãos e tecidos para transplante está diretamente relacionada aos valores morais, éticos e religiosos, fazendo com que os indivíduos pensem e reflitam na noção de finitude e na relação com o corpo após a morte.

Observa-se, pois, que são diversos os fatores que norteiam a recusa na doação, entre eles estão: a não compreensão do conceito de morte encefálica, a ideia da deformação do corpo após a cirurgia de retirada, o medo de comercialização dos órgãos e o não conhecimento do sistema de distribuição e de alocação.

Levando tudo isso em consideração, é possível afirmar que as preocupações e a falta de entendimento das pessoas sobre o processo de doação de órgãos, normalmente, não são resolvidas apenas com campanhas públicas de conscientização⁴. Para haver o entendimento do público e a aceitação do transplante e da doação

de órgãos pela comunidade, de modo geral, é importante salientar que inúmeras mudanças socioculturais ainda serão necessárias.

Foi com base nesses inúmeros preceitos presentes na sociedade que trouxemos neste capítulo relatos dos próprios transplantados. Talvez eles, de fato, possam ser considerados os mais competentes para demonstrar que doar órgãos é, sim, um gesto de doação e de generosidade, e que, além desse ato generoso, ser doador e incentivar a doação de órgãos representa uma maneira crucial de suprimos nossa própria necessidade, fragilidade e carência, considerando que um dia poderemos ser pacientes na lista de espera para um transplante.

Solicitamos consentimento informado para relatar as entrevistas neste capítulo, porém, mesmo que os entrevistados tenham autorizado, expusemos apenas o primeiro nome deles.

O PROCESSO DO TRANSPLANTE: DA DOENÇA À DESCOBERTA DA NECESSIDADE DO TRANSPLANTE

O transplante, já complexo por si só como procedimento médico, torna-se ainda mais implexo quando analisado sob a perspectiva da sociedade e dos pacientes. Quando tomado como necessário a um paciente que já carrega todas as dificuldades de uma doença de base, o transplante se torna uma realidade que dificilmente será bem recebida e quase inevitavelmente gera impacto consideravelmente forte no emocional do paciente e de sua família; é de fato um choque.

Daltro, transplantado de fígado aos 49 anos, hoje com 56 anos, recorda como foi se tornando difícil o dia a dia à medida que as complicações de sua doença avançavam, como lhe “caiu a casa” ao receber a notícia da necessidade do transplante e como a dificuldade de enfrentar a doença não o deixou nem mesmo se dar conta da alegria de receber um doador:

“Sou portador de hepatite B, uma doença silenciosa. E como eu achava que esse tipo de coisa nunca aconteceria comigo, nunca me preveni, nunca fiz nenhum tipo de exame até que um dia senti uma forte dor na região abdominal e fui para a emergência do Hospital Conceição. A princípio eu pensava que seria uma gastrite, mas os exames apontaram uma hepatite em estágio avançado de cirrose hepática. Controlada a dor, recebi alta, mas, passados 15 dias, a dor voltou e fui internado novamente, quando novos exames apontaram a necessidade do transplante, o que foi uma surpresa já que sempre tive uma saúde muito boa. Nesse momento me caiu a casa, pensei no meu filho de 12 anos de idade, na flor de sua meninice, acabou minha autoestima, perdi todo meu norte. De acordo com a classificação MELD de grau de comprometimento de fígado, o meu já estava em 23. Assim, fui encaminhado para a Santa Casa, onde fiz todos os exames para vir a entrar na fila de espera para transplante. [...]. Quando o MELD do meu fígado já chegava em 31, surgiu um doador compatível. Apesar da excelente notícia, no momento da doença em que eu me encontrava, eu nem se quer me dei conta da alegria”. (Depoimento de Daltro, em 10 de março de 2015)

Para Daltro, sem dúvida, o transplante trouxe o alívio do desconforto de todas as complicações que lhe ocorriam por causa da hepatite:

“Hoje eu tenho qualidade de vida novamente. Eu não tive mais problemas de não reconhecer as pessoas, pela encefalopatia, e não tive mais os inchaços e dores abdominais das crises de ascite”.

Por outro lado, e talvez mais expressivamente do que o alívio físico, o transplante trouxe a Daltro a oportunidade de repensar o estilo de vida que levava e tudo aquilo que valoriza ou a que deixava de dar o devido valor em sua vida:

“A seriedade do processo de transplante também me fez repensar a vida e o que eu já tinha feito e o que deixei de fazer por não valorizar as coisas certas. Hoje eu já sou mais compreensível com as pessoas e com as situações em si. Inclusive hoje eu também participo de grupos de conversa com pessoas na fila de transplante e seus familiares para orientar aos familiares que entendam e saibam lidar com o comportamento do paciente”.

Lara, hoje com 21 anos, transplantada de fígado há um ano, descobriu sua doença em 2013. Ao sentir dores abdominais muito fortes de início repentino, realizou exames que apontaram tumores no pâncreas e no fígado. Primeiramente, fez cirurgia de retirada de alguns nódulos, sendo outros cauterizados. Também fez algumas seções de quimioterapia via cateter, mas os nódulos continuaram crescendo. Tentou outros métodos de quimioterapia, mas, não obtendo resultados satisfatórios, a alternativa foi o transplante de fígado.

Em 10 de março de 2015, Lara relembrou como foi desgastante enfrentar essa trajetória e as complicações da doença e como isso também abalou a sua família:

“Por causa das quimioterapias, fiquei muito fraca, as náuseas não me deixavam comer e fui internada várias vezes. Também tinha dores, pois o fígado estava muito grande devido aos tumores. Meu emocional foi ficando cada vez pior, tomei antidepressivos e remédios para dormir. Minha família também sofreu muito”.

Para Lara, receber o transplante foi exatamente como renascer:

“É como se hoje eu tivesse dois aniversários, o que nasci e o que eu renasci: o dia do transplante. Sem ele, eu já estaria morta, então dou mais valor à vida e sou muito mais cuidadosa em relação ao que pode me pôr em risco”.

a. Limitações que a doença trazia para o paciente e para a família

Elisa, transplantada de rim, teve início dos sintomas de sua doença renal aos 6 anos de idade,

mas só recebeu o diagnóstico confirmado de nefronoftise^a aos 8 anos de idade. A paciente também rememorou com um pouco mais de detalhes da sua doença e atentou para os aspectos de como ela dificultou seu desenvolvimento escolar e interferiu na rotina de sua mãe.

“Até descobrirmos essa doença, minha mãe e eu passamos por vários médicos e especialistas. [...]. Apenas com 8 anos de idade, quando me consultei pela primeira vez com a Dra. Clotilde, que minha família e eu ficamos sabendo que eu precisaria de um transplante, pois chegaria um dia que eu perderia toda a minha função renal. [...]. Como eu era muito magrinha, sem resistência, não era indicada a hemodiálise, pois havia risco de infecções. Fiz diálise peritoneal por sete meses, mas tal procedimento era muito dolorido, porque eu tinha hérnia umbilical. Eu realizava a diálise três vezes ao dia e minha mãe foi quem aprendeu a me dialisar para evitar e prevenir o risco das infecções. [...]. Um pouco antes de realizar meu transplante, eu tive muita dificuldade de aprendizagem. Eu não conseguia dizer pra minha professora quanto era o resultado de 2 x 2, por exemplo. Minha mãe até chegou a contratar uma professora particular, mas a minha anemia era tão profunda que eu não conseguia pensar nem raciocinar. [...]. Tanto eu como minha mãe sofremos muito, e praticamente vivíamos em hospitais”. (Depoimento de Elisa, em 5 de abril de 2015)

Na espera do transplante, Elisa conta que, assim que sua mãe adotiva decidiu fazer os testes de compatibilidade para doação de rim para a filha, faleceu um jovem de 32 anos por aneurisma cerebral que foi compatível para ser seu doador. Conta, ainda, que, para sua alegria, o transplante foi muito bem-sucedido e que em poucos dias recebeu alta do hospital.

“[...] Até hoje, eu me lembro desse dia. Lembro das anestésias, lembro que cortaram meu cabelo, eu tinha apenas 10 anos, por um momento eu achei que eu ia morrer, mas deu tudo certo e a cirurgia foi muito bem-sucedida. Eu fiquei apenas 13 dias internada e ainda tive a chance de conhecer na época a esposa do meu doador. Nesse momento, a minha mãe também estava presente e se recorda deste fato. [...]”

Elisa considera o rim que recebeu um bem precioso e ressalta, entre outras mudanças positivas, como conseguiu melhorar seu desempenho escolar e ser hoje bem-sucedida.

“Tive muitas mudanças na minha vida. A primeira mudança foi que finalmente eu tinha um rim que funcionava direitinho dentro de mim, eu amava ele. [...]. Eu não tinha mais dificuldades de aprendizagem. A partir do transplante, eu comecei a

^a Distúrbio renal autossômico recessivo caracterizado, histologicamente, por fibrose intersticial, atrofia tubular renal, ruptura com espessamento da membrana basal e cistos renais e divertículos, que são altamente restritos às alças de Henle e aos túbulos distais na junção corticomedular. Consiste na causa genética mais comum de doenças renais da infância e adolescência.

ser a primeira aluna do colégio, muito esforçada e dedicada. Eu conseguia e queria muito aprender. [...]. Hoje sou muito bem resolvida, sou formada em Pedagogia, com especialização em Psicopedagogia. Também sou artista, professora de teatro, escritora, poeta. Fiz especialização em Pedagogia da Arte e mestrado em Educação na UFRGS. Nada disso eu teria conquistado sem um rim. [...].”

b. A vida após o transplante

Felipe, atualmente com 35 anos, é pesquisador na área da Ciência da Computação; aos 15 anos, na metade do ano de 1995, seu estado de saúde piorou gradualmente; sentia cansaço, até chegar ao ponto de não conseguir nem mais levantar-se. Fez exames de sangue, algumas semanas antes de internar-se, os quais demonstraram níveis de creatinina em torno de 24 mg/dL.

Após esse resultado, pelo fato de sua mãe ser médica e conhecer a Dra. Clotilde, Felipe foi direto para a Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Nesse mesmo dia, já foi internado.

Após sua entrada no hospital, o processo foi razoavelmente rápido, e após alguns dias já estava com cateter venoso central. Fez as primeiras diálises, e logo foi colocada uma fístula arteriovenosa. Ao longo desse tempo, permaneceu fazendo as sessões de diálise por 18 meses à espera do transplante.

Nesse meio tempo de espera, Felipe nos contou como foi retornar às atividades normais, como o colégio:

“Colégio foi meio estranho... Voltar pro colégio com uma antena saindo do pescoço foi meio bizarro, todo mundo olhando”.

O fato de ter de frequentar a diálise e necessitar conciliar as atividades de um jovem estudante com as idas frequentes ao hospital exigiu bastante esforço dele e dos familiares:

“Até o 3º ano do ensino médio foi bem brutal, porque estava fazendo diálise, tinha aula de manhã, de tarde, cursinho e diálise.

Eu devia ser, se não era, o mais jovem na época na diálise”.

Então, em janeiro de 1997, ele finalmente fez o transplante de rim. Foi chamado no dia em que faria a prova de vestibular, entretanto a escolha foi pela cirurgia.

“O Transplante foi libertador, não dependia mais dos meus pais me levando pra cima e pra baixo.

Quando eu fiz o transplante, eu tinha uma expectativa meio mágica da coisa, fiquei um pouco desanimado, pois tinha que fazer hemodiálise logo depois do transplante.”

Em seguida começou a ganhar peso e a ter mais disposição para fazer as tarefas habituais. Com a melhora no seu estado de saúde, alguns novos pensamentos surgiram:

“A perspectiva que me deu é que eu tinha que fazer as coisas rápido na vida, porque eu sei que o transplante tem um certo limite e eu provavelmente não vou durar tanto quanto as pessoas normalmente duram.

Planejo a minha vida como se não fosse durar muito mais do que 50 anos”.

Tendo em vista essa mudança de perspectivas em relação à “nova vida”, Felipe, então, resolveu dedicar-se aos estudos e à ciência da computação.

Relembrando os acontecimentos na adolescência, Felipe refere uma história marcante em que houve uma mudança de opinião:

“Era um piá imaturo, com 14 anos, [...] ficou bem nítido na minha memória [...] Uma pessoa em campanha na rua perguntando se eu seria doador [...]” “Nunca vou precisar desse tipo de coisas, pensei...”

Durante o decorrer do tempo ocorreram algumas mudanças em relação aos medicamentos utilizados no tratamento. Atualmente, já faz muitos anos que está no mesmo regime de drogas. Paralelamente ao sucesso do tratamento medicamentoso, apareceram os efeitos colaterais da medicação imunossupressora.

“Tenho osteopenia. Já fiz várias fraturas porque eu tenho os ossos mais fracos...”

Felipe demonstrou ser muito rigoroso em relação à medicação. Nos 18 anos de transplante, relata ter esquecido em torno de quatro a cinco doses apenas. Sempre procura fazer o que estiver ao seu alcance para manter o órgão transplantado o melhor possível. Contudo, uma coisa incomoda Felipe:

“uma coisa que eu não gosto dessa minha condição de transplantado em particular, que não tem como mudar, é que eu sei que sempre serei dependente de infraestrutura [...]. Toda minha vida tem que ser toda planejada”.

Apesar da limitação decorrente da necessidade de infraestrutura, Felipe, além de viajar bastante, também estudou e trabalhou fora do país por um tempo. Todavia, sempre que ocorre uma mudança de país tem toda uma logística a ser programada previamente.

“Estudar como é o sistema de saúde do lugar para saber o que eu tenho que fazer quando estiver lá...”

Liège, educadora física, fonoaudióloga e bióloga por formação, tinha 31 anos quando teve um quadro de falta de ar, algo muito incomum para uma pessoa previamente hígida,

praticante de atividades físicas regulares (*ballet*, ginástica, musculação, natação, *street dance* e atletismo) e seguidora de uma rotina saudável. Além da falta de ar, Liège sentiu dores no peito e logo procurou auxílio médico, tendo sido diagnosticada com pneumotórax espontâneo. Internações e drenagens de pneumotórax passaram a ocorrer algumas vezes para ela, levando os médicos a pesquisarem e a chegarem ao diagnóstico de fibrose pulmonar por hipersensibilidade, uma doença progressiva e sem tratamento.

Durante seis anos, Liège conviveu sem grandes limitações em sua rotina diária, relatando que apenas algumas vezes teve de internar-se e drenar quando quadros de pneumotórax aconteciam. Aos 37 anos, entretanto, as limitações começaram a se manifestar: dificuldades para correr e subir escadas tornaram-se habituais. Com o passar do tempo e a progressão da doença, a falta de ar ia se tornando cada vez mais intensa, tendo chegado, aos 39 anos, ao ponto de não conseguir escovar os dentes. Uma pessoa amante de atividades físicas, a qual não possuía nenhum histórico de doença prévia, que em um período de oito anos se viu incapaz de fazer simples movimentos, como pentear os cabelos, e passou a depender do uso de tubos de oxigênio 24 horas por dia. Nesse momento, ela entrou na lista de espera para o transplante pulmonar.

A espera foi de cinco meses, e no dia 29 de setembro de 2011 foi realizado seu transplante, o qual a paciente relata ter sido um completo sucesso. Liège ficou internada por dois dias na unidade de terapia intensiva (UTI) e, após 18 dias, retornou para sua casa; desde então, nunca mais necessitou de nenhuma internação. A perseverança dessa paciente foi tanta que, com quatro meses de transplante, ela retornou às aulas de dança. Entretanto, um fato que marcou Liège foi ter conseguido tomar banho e lavar suas pernas sozinha, após o transplante, ainda no hospital, tendo se emocionado muito e chorado sozinha.

A sensação de conseguir novamente respirar sem limitações, de pentear os cabelos, de caminhar, de correr, de exercitar-se sem sentir um dolorido aperto no peito causado pela falta de ar tornou-se um marco na vida de Liège. A importância de conseguir realizar tarefas simples, às quais nem prestamos atenção em nossas vidas cotidianas, passou a ter papel significativo na vida pós-transplante dessa educadora física.

“Tenho vontade de fazer tudo ao mesmo tempo e aproveitar a vida ao máximo! Trabalho e consigo praticar vários esportes mais uma vez.”

Como se recuperar a sua vitalidade e a sua capacidade física e emocional não fosse o bastante, Liège passou a exercer papel de extrema importância na divulgação e conscientização das pessoas sobre o tema de doação e transplantes de órgãos.

“Sempre fui a favor da doação, embora nunca tivesse pensado que um dia eu viria a precisar de um transplante. Hoje sou bem ativa em relação às campanhas, pois sei que só estou viva porque alguém decidiu doar e seus familiares acataram essa decisão.”

Atualmente, ela participa de encontros com estudantes, de eventos abertos ao público em geral, como piqueniques, e, sempre que solicitada, inclusive para entrevistas na televisão,

conta sua história de superação de uma doença incapacitante resultante do gesto de carinho de uma pessoa que nem a conhecia, mas que, por generosidade dela e de sua família, acabou por salvar sua vida.

“Aprendi que a felicidade está na simplicidade. A gente não precisa de muito para ser feliz. A sensação de ganhar um pulmão é um presente. A gente respira e sente a vida.”

Liège continua a superar desafios e participará dos Jogos Mundiais dos Transplantados (*World Transplant Games*), que será realizado em Mar del Plata, na categoria do atletismo.

“Depois de três anos, vou representar o Brasil numa competição considerada a Olimpíada dos Transplantados. Tenho só um pulmão e ele vai ter que valer por dois.”

c. Mudança de opinião sobre a doação de órgãos após o transplante

Depois de percebido um pouco mais sobre como determinadas doenças podem limitar e trazer transtornos e dificuldades para a vida de pacientes, torna-se ainda mais evidente o quão significativo e positivo o transplante pode ser na vida das pessoas que dele necessitam.

Por outro lado, não é incomum a posição contrária da sociedade em relação ao processo de doação e transplantes quando não está na posição de paciente na lista de espera, mas, sim, na posição de simples, e ao mesmo tempo tão essencial, doador de órgãos. Melhor dizendo, quando não somos aqueles que precisam de um órgão, de um doador, torna-se fácil declararmos-nos não doadores. O real desafio talvez seja sermos firmes na contrariedade ao ato quando somos vítimas dessa necessidade.

O transplantado Daltro, em 5 de abril de 2015, conta exatamente como a doença pela qual passou e a necessidade de um transplante fizeram-no mudar de opinião em relação à doação de órgãos:

“Antes de receber o Tx, eu me declarava totalmente contra a doação de órgãos, opinião que eu tinha em função de um acontecimento nos anos 90 com um primo que havia sofrido um acidente em Santa Cruz e estava em coma na UTI da Santa Casa. Em visitas a ele, eu sempre notava que, quando minha tia falava com ele, seus batimentos cardíacos aumentavam, mas certo dia, olhando sua pasta de acompanhamento, constava uma indicação de potencial doador. Nesse momento eu só consegui pensar que eles estavam querendo matar meu primo para pegar seus órgãos. Passados alguns dias, ele veio a falecer, mas o hospital não conseguiu entrar em contato com a família a tempo de ser possível a doação de outros órgãos. Quando conseguiram contato, a única possibilidade de doação era de córneas, que foi autorizada pela minha tia. Diante disso, eu me declarava totalmente contra a doação, inclusive registrei essa decisão formalmente na minha carteirinha da OAB. Mas a necessidade e

a convivência com os médicos no processo de transplante me esclareceram a seriedade e transparência do processo e me fizeram mudar de opinião e entender a importância da doação de órgãos”.

d. Mensagem final dos transplantados

Lara, 21 anos, transplantada de fígado:

“Eu não sei e provavelmente nunca irei saber o motivo de alguns médicos terem achado que eu não merecesse um órgão novo. Também não sei o porquê de meu oncologista da época não ter dito que jamais meu câncer seria curado com quimioterapia, mesmo tendo deixado claro que eu queria saber de tudo. Entretanto, um médico da minha cidade natal acreditou que eu merecia uma segunda chance e eu fiz o transplante em outro estado. Por causa dele e toda a equipe de Blumenau-SC, hoje eu estou aqui escrevendo esse depoimento. Por isso, pela minha vida, muito obrigada!”.

Daltro, 56 anos, transplantado de fígado:

“Não pense na doação de órgãos como oferecer uma parte de você para que um desconhecido possa viver.

Na realidade é um desconhecido que oferece o corpo para que uma parte de você possa continuar vivendo”.

Elisa, 33 anos, transplantada de rim:

“Se porventura eu não tivesse feito meu transplante em 1991, talvez hoje eu não estivesse mais aqui pra contar as minhas histórias. E a vida é feita de boas histórias. E o meu rim me trouxe boas histórias; eu sofri sim, mas também sonhei e sonho e estou construindo meu futuro e minhas conquistas. Hoje, eu agradeço a equipe médica que cuidou de mim e, especialmente, a Dra. Clotilde, que vem me acompanhado e cuidando de mim e do meu rim”.

Liège, 42 anos, transplantada de pulmão:

“Hoje sou bem ativa em relação às campanhas, pois sei que só estou viva porque alguém decidiu doar e seus familiares acataram essa decisão. Aproveitem cada instante, agradeçam por acordar a cada manhã, olhem para o próximo e se coloquem no lugar dele. Solidariedade, sempre!”.

Felipe, 35 anos, transplantado de rim:

“O corpo que a gente tem aqui é só um veículo pro cérebro caminhar por aí, depois que tu morreu [...] tem que maximizar o benefício do transplante pra sociedade [...] Depois de morrer o menor dos meus problemas vai ser o que vão fazer com o meu recheio.

[...] enquanto não tiver uma solução científica melhor, tem que otimizar esse fluxo de transplantar pessoas [...] ver os casos que funcionam melhor em outros países e replicar aqui na melhor maneira possível”.

REFERÊNCIAS

1. Manninen DL, Evans RW. Public attitudes and behavior regarding organ donation. *JAMA* 1985; **253** (21): 3111-3115.
2. Roza BA, Garcia VD, Barbosa SFF *et al.* Doação de órgãos e tecidos: relação com o corpo em nossa sociedade. *Acta Paul Enferm* 2010; **23** (3): 417-422.
3. Garrafa V. Bioética e transplantes. Encontro Comemorativo dos 10 anos do “Interior transplantes”; 1997. Ribeirão Preto – São Paulo, 1997.
4. Garcia CD, Goldani JC, Neumann J. Importância do Programa Educacional de Doação e Transplante em escolas médicas. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/JBT/2009/1.pdf#page=17>.

Clotilde Druck Garcia • Valter Duro Garcia • Camilla Machado do Valle Pereira
• Ana Wahys Tech • Jade Lazzeron Bertoglio • Marina Cornelli Giroto

INTRODUÇÃO

O transplante é um procedimento cirúrgico de alta complexidade, que consiste na substituição de um órgão ou tecido, irremediavelmente doente, por outro sadio. Tem por objetivo salvar vidas ou melhorar a qualidade de vida de pessoas com doenças terminais ou crônicas incapacitantes.

O número de pacientes que poderiam se beneficiar com o transplante de órgãos tem aumentado em decorrência do desenvolvimento de novas tecnologias e técnicas envolvidas nesse processo. Entretanto, ainda existe grande número de potenciais receptores que não podem ser transplantados em decorrência da escassez de órgãos, fato que infelizmente apresenta tendência para manter-se ou aumentar no futuro.

Pesquisadores do mundo inteiro vêm buscando diferentes formas de modificar essa realidade. Entre os obstáculos a serem superados, encontram-se o número limitado de doadores e as dificuldades com a terapia imunossupressora e a rejeição do enxerto. Nesse sentido, despontam estudos acerca do uso de células-tronco (CT), da indução de tolerância e mesmo do xenotransplante.

CÉLULAS-TRONCO

As células-tronco podem ser definidas como uma população de células indiferenciadas que apresentam potencial de divisão e autorrenovação, com capacidade de gerar progenitores para diversas linhagens de células especializadas, como é bem evidenciada no tecido hemopoético¹. Essa definição pode ser generalizada e as CT, dependendo do órgão de origem, podem assumir diferentes funções e propriedades proliferativas.

A medula óssea (MO) é o local da hemopoese e se distribui em todos os ossos do organismo. Nos adultos, encontra-se restrito às vértebras, costelas, crânio, ilíacos

e extremidade proximal do fêmur. O tecido hemopoético divide-se em células hemopoéticas, estroma medular e uma rede de microvasculatura compondo um microambiente propício ao crescimento e desenvolvimento das células-tronco hemopoéticas (CTH)².

Novos conceitos baseados em estudos com CTH e outras CT tissulares somáticas adultas evidenciaram a sua capacidade de se transdiferenciar além das barreiras tissulares, assim como a capacidade de algumas células somáticas adultas já especializadas de reverter o seu estado e se desdiferenciar.

Até recentemente, o interesse em relação à CT era restrito a poucos pesquisadores, e os estudos eram dirigidos à Hematologia e ao Transplante de Medula Óssea. Assim, o interesse terapêutico estava focado no tratamento de doenças hematológicas adquiridas, como a anemia aplásica, e de doenças onco-hematológicas, como leucemias e linfomas.

Após a publicação de estudos mais recentes, o parâmetro do uso das CT mudou. Esses estudos demonstraram que as CT da medula óssea, cérebro, músculos e de outros tecidos podem participar ou contribuir na reparação de tecidos diversos dos de sua origem. Essas evidências, somadas à possibilidade de expansão das CT *ex vivo* de diferentes linhagens, apontam para uma profunda revolução na medicina reparadora. A conversão de CTH em uma célula não hemopoética, por exemplo, neural, hepática, muscular ou pancreática, em estudos experimentais, é a base do conceito de plasticidade entre as CT².

Em modelos experimentais, foram administradas CT endovenosa ou diretamente no local da lesão tissular. Foi observado que essas células participaram da reparação e permaneceram no local lesado. A administração de CTH diretamente no miocárdio, no local da lesão, após a indução de infarto experimental, auxiliou na reparação tecidual, no crescimento de músculo e na recuperação circulatória no local. As CTH de origem no sangue periférico são passíveis de desempenhar a mesma função de regeneração das CTH de origem medular, quando mobilizadas e sob tratamento apropriado com G-CSF¹⁰⁻⁵.

Inesperadamente, também foi observado o mesmo padrão quimérico *post-mortem* no coração de homem receptor de coração de um doador feminino. Nesse coração, foi encontrado elevado número de miócitos e células endoteliais vasculares com cromossomo Y⁶. Esse achado propicia a especulação da existência de CT cardíacas remanescentes do receptor ou, então, poderia representar CTH de MO que se assestaram no coração e se transdiferenciaram no órgão transplantado.

Benefício clínico já tem sido observado em pacientes com doenças isquêmicas do coração ou neurológicas tratadas com CTH autólogas de MO infundidas na artéria coronariana ou diretamente no local da lesão do músculo afetado⁵⁻⁹. A melhora da função do miocárdio e a neoangiogênese sugerem que as CTH de MO guardam um potencial de suprimento de progenitores de miócitos e de células endoteliais e de fatores de crescimento.

O objetivo atual da medicina regenerativa é o de identificar fontes e separar CT pluripotentes ou multipotentes que possuam alta capacidade proliferativa, as quais, ao serem submetidas a programas de diferenciação específicos, sirvam para uso terapêutico em diferentes doenças orgânicas. Apesar da fase excitante em que vivemos, tendo em vista os resultados

experimentais que evidenciam a plasticidade das CT, o caminho a ser percorrido para o uso clínico efetivo ainda é longo. A reprodutibilidade de muitos estudos não tem sido obtida, e vários resultados de estudos experimentais são divergentes².

Hoje podemos aprofundar que a fonte de CT mais factível é a medula óssea, que sua plasticidade está comprovada e as CT podem ser reprogramadas para se transdiferenciarem, o que expõe a perspectiva do seu uso em terapia de patologias de outros órgãos que não os hemopoéticos². É necessário que os cientistas entendam melhor a biologia celular e comprovem fisiologicamente *in vivo* o que se tem observado experimentalmente.

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA

Quando o sistema imunológico não reage contra tipos específicos de antígenos, tem-se a chamada “**tolerância imunológica**”, mesmo que esse quadro perdure por tempo indeterminado e não tenha sido consequência de tratamento imunossupressor. A sobrevida permanente do enxerto sem a necessidade de imunossupressão concomitante define, por sua vez, a **tolerância ao transplante**. Tal tolerância pode ser mantida por um dos três mecanismos elucidados no decorrer do texto: ignorância, eliminação clonal e supressão¹⁰.

A ignorância ocorre quando um grupo de antígenos não consegue causar resposta dos linfócitos, sendo aqueles “ignorados” por estes, conforme o termo traduz. Esse mecanismo, contudo, parece ter pouco significado para a clínica dos transplantes e pode ter função maior na manutenção da autotolerância^{10,11}.

A eliminação ou deleção clonal é o mecanismo mais importante para o fenômeno da autotolerância, sendo também o principal meio para obter tolerância em transplantes¹⁰. Ela ocorre quando os linfócitos reativos são eliminados/deletados. A maior parte dessa deleção ocorre no timo, caracterizando a deleção central, enquanto o restante acontece na periferia.

A tolerância também é viável mesmo quando os linfócitos reativos contra antígenos específicos reconhecem os respectivos antígenos. Nesse caso, algum fenômeno suprime a função desses linfócitos, o que configura a supressão. Esses mecanismos supressores podem ser subdivididos em dois tipos: externos aos linfócitos ou internos¹⁰.

Na supressão antígeno-específica, mecanismos supressores externos promovem a tolerância por meio do bloqueio de outros linfócitos, imediatamente após o reconhecimento. Já na supressão receptor-específica, os mesmos mecanismos externos levam à tolerância, agora por reconhecimento de receptores específicos de linfócitos envolvidos na resposta imune. Por outro lado, a supressão interna refere-se a mudanças que ocorrem dentro dos linfócitos, impedindo-os de se ativarem diante do estímulo (anergia)¹².

Embora existam os mecanismos supracitados para induzir tolerância, suas aplicações na prática clínica dos transplantes ainda não foram possíveis, o que nos leva a concluir que a tolerância aos órgãos humanos transplantados é extremamente difícil de ser obtida. É fundamental que se desenvolvam novas estratégias para solucionar esses problemas cruciais para a imunologia dos transplantes.

O FUTURO DO XENOTRANSPLANTE: BARREIRAS E AVANÇOS

Hoje, além do transplante tradicional entre indivíduos da mesma espécie, chamado alo-transplante, já é possível a realização de transplante de tecidos ou órgãos entre espécies diferentes. Essa modalidade, denominada xenotransplante, pode ser uma interessante alternativa a uma das maiores barreiras ao aumento no número de transplantes, a escassez de órgãos ou tecidos. O método em si não é novo. Até o final da década de 1970, dezenas de transplantes de diferentes órgãos e tecidos foram realizados usando macacos, porcos, cabras e coelhos.

O xenotransplante é classificado em discordante ou concordante. Como o próprio nome já diz, xenotrasplantes concordantes são aqueles entre espécies próximas e relacionadas, como entre primatas e humanos. Nos xenotrasplantes discordantes, por exemplo, entre porcos e humanos, as diferenças entre as espécies se expandem, levando a uma possível resposta imunológica extremamente agressiva. A diferença entre os xenotrasplantes concordantes e discordantes deve-se à presença ou à ausência de anticorpos pré-formados. Estudos experimentais demonstram tentativas malsucedidas desse tipo de procedimento¹³.

O xenotransplante de órgãos provenientes de primatas não humanos foi realizado experimentalmente em seres humanos, porém, em revisão de literatura, concluiu-se que houve baixa taxa de sobreviventes e por curto período de tempo^{14,15}. O alto índice de insucesso desses procedimentos pioneiros, tendo como principal causa a forte rejeição (chamada hiperaguda), que destrói o órgão em poucas horas, deixou o xenotrasplante em segundo plano se comparado ao sucesso do alotransplante. Avanços muito significativos em estudos nessa área, porém, têm possibilitado o retorno desse método como potencial solução para a carência de órgãos. Para tanto, existem barreiras a serem ultrapassadas e avanços a serem alcançados¹³.

Os primatas não humanos, como o chimpanzé e o babuíno, têm as vantagens de filogenia próxima e anticorpos naturais mínimos, não ocasionando rejeição hiperaguda. Entretanto, impedem o seu uso: o número insuficiente de animais (risco de extinção da espécie), o risco de transmissão de viroses e razões éticas (humanoides). Portanto, o porco, embora com a distância genética e o risco de rejeição hiperaguda, permanece como o doador ideal, no futuro, pois é eticamente aceitável, tem tamanho compatível, com anatomia e fisiologia compatíveis, e pode ser mantido em ambiente livre de patógenos, além disso é suscetível à manipulação genética (transgênicos) e possui crescimento rápido (disponibilidade).

Um das principais dificuldades envolvendo os xenotrasplantes é a rejeição hiperaguda¹⁶. Essa rejeição está relacionada com anticorpos, pois ela ocorre quando estão presentes anticorpos antidoador¹⁷. Os componentes necessários para a ocorrência de rejeição hiperaguda são o antígeno, o complemento e o anticorpo. Se qualquer um desses componentes está ausente ou é removido, não ocorre a rejeição hiperaguda. A prevenção, portanto, baseia-se na remoção ou modificação do antígeno, na inibição da cascata do complemento ou na supressão dos anticorpos naturais. Entretanto, as rejeições agudas vascular e celular também são barreiras imunológicas importantes, que necessitam ser vencidas a seguir.

Também são importantes as barreiras não imunológicas, como infecções (zoonoses), biocompatibilidade do órgão, aspectos econômicos (ressarcimento) e aspectos éticos, como os direitos individuais ao tratamento, o bem-estar dos animais e a visão cultural.

Todas essas limitações levaram pesquisadores a lançar mão de técnicas sofisticadas de terapia genética, com o intuito de melhorar o quadro do xenotransplante. Há grupos realizando experimentos que buscam a produção de porcos com órgãos mais compatíveis com o organismo humano, o que diminuiria a chance de rejeição em casos de xenotransplante. Nesses estudos, as partes genéticas desses animais que provocam a rejeição hiperaguda são substituídas por genes humanos¹⁶. O antígeno para o qual todos os humanos têm anticorpos naturais é o epítipo carboidrato Gal α (1-3)Gal, e as técnicas utilizadas experimentalmente para a prevenção da rejeição hiperaguda são a criação de camundongos transgênicos sem a α (1,3)galactosyltransferase ou a criação de porcos e camundongos transgênicos que expressam a enzima α (1,2)fucosyltransferase para competir com a α (1,3)galactosyltransferase.

Com a pesquisa que rendeu o Nobel de Medicina de 2012 para John Gurdon e Shinya Yamanak, surgiu a possibilidade de se reprogramarem células maduras em células-tronco embrionárias^{18,19}. Nessa linha, pesquisadores estão testando o xenotransplante de diferentes tipos celulares, entre eles as células mesenquimais e células-tronco de ilhotas pancreáticas, do sangue e do fígado de porco. Esses experimentos levaram à possibilidade de realizar as primeiras tentativas clínicas de tratar doenças como diabetes, mediante o transplante de ilhotas pancreáticas, com expectativa de que seja possível dispensar o transplante do órgão inteiro²⁰. Outros estudos pioneiros vêm sendo realizados, por exemplo, o modelo experimental em xenotransplante multivisceral, desenvolvido na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o qual monta um modelo simples e eficaz para estudar o xenotransplante multivisceral e pretende espalhar pesquisas em direção à rejeição hiperaguda²¹. Nesse tipo de transplante, estômago, intestino, fígado e pâncreas são transplantados em bloco.

Os inúmeros problemas existentes em xenotransplantes, cada vez mais, têm sido objeto de intensa pesquisa. A natureza dos antígenos reconhecidos pelos anticorpos, por exemplo, é um problema crucial, e sua elucidação poderá trazer melhor compreensão do fenômeno de hiper-rejeição e a elaboração de novas estratégias terapêuticas. As etapas iniciais da rejeição de xenotransplantes representam a parte mais importante a ser resolvida. Estudos apontam que, quando se consegue superar essa fase inicial crítica, utilizando quaisquer métodos (plasmaférese, depleção específica de anticorpos ou bloqueio do complemento), pode-se atingir um estado de equilíbrio²². Além disso, estudos sobre anticorpos, ativação das células endoteliais e complemento, e o progresso conseguido a partir dos resultados encontrados, poderão representar importantes aplicações e avanços não só na área dos xenotrasplantes, mas também na dos alotrasplantes.

Ainda não vivemos uma época na qual os animais podem ser considerados como uma solução ao problema da escassez de órgãos para transplantes. Quando falamos em xenotrasplantes, inúmeras discussões ainda são levantadas questionando, por exemplo, se é moralmente correto criar animais geneticamente modificados apenas para uso de seus órgãos para

transplante em humanos. Também, se discute se os riscos associados aos xenotransplantes são aceitáveis ou se as autoridades reguladoras deveriam impor restrições aos xenotransplantados, para proteger a população de potenciais vírus ou pandemias provocadas pela transferência de vírus animais para a população humana. Essas e diversas outras questões têm sido alvo de pesquisas e discussão ao redor do mundo.

CONCLUSÃO

Ainda há muito a ser debatido e estudado. Tanto as questões éticas como os detalhes científicos e práticos merecem muito a atenção dos profissionais da saúde. É essencial que tenhamos atenção e empenho; afinal, o tema “futuro dos transplantes” está longe de ser esgotado, e novas tecnologias surgem todos os dias trazendo esperança àqueles que estão à espera de um órgão.

REFERÊNCIAS

1. Graf T. Differentiation plasticity of hematopoietic cells. *Blood* 2002; **99** (9): 3089-3101.
2. Ruiz MA, Piron-Ruiz L. Aplicações e perspectivas do uso de células-tronco na Medicina. In Garcia VD, Abbud-Filho M, Neumann J, Pestana JO. *Transplante de órgãos e tecidos*. 2ª ed. Segmento Farma: São Paulo, 2006, pp 959-962.
3. Grove E, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem cells* 2004; **22** (4): 487-500.
4. Nutt SL, Heavey B, Rolink AG, Busslinger M. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. *Nature* 1999; **401** (6753): 556-562.
5. Kang HJ, Kim HS, Park YB. Stem cell therapy for myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 2004; **171** (5): 442-443.
6. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP *et al.* Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002; **346** (1): 5-15.
7. Pompilio G, Cannata A, Peccatori F *et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation for myocardial regeneration: a novel strategy for cell collection and surgical injection. *Ann Thorac Surg* 2004; **78** (5): 1808-1812.
8. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Epstein SE. Bone-marrow-derived cells for enhancing collateral development: mechanisms, animal data, and initial clinical experiences. *Circ Res* 2004; **95** (4): 354-363.
9. Steidl U, Bork S, Schaub S *et al.* Primary human CD 34+ hematopoietic stem and progenitors cells express functionally active receptors or neuromediator. *Blood* 2004; **104** (1): 81-88.
10. Abbud-Filho M, Ramalho HJ. Indução de Tolerância. In: Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD. **Transplante de Órgãos e Tecidos**. São Paulo: Sarvier; 1997.
11. Auchincloss H Jr. Strategies to induce tolerance. In Bach FH, Auchincloss H Jr (eds). *Transplantation immunology*. Wiley-Liss: New York, 1995, pp. 211-218.
12. Nossal GJV. A lifetime's flirtation with repertoire purging. 42nd Forum Immunol. *Res Immunol* 1992; **143** (3): 268-272.
13. Abbud-Filho M, Le Mauff B, Soulillou JP. Bases Fundamentais dos Xenotransplantes. In: Neumann J, Abbud Filho M, Garcia VD. **Transplante de Órgãos e Tecidos**. São Paulo: Sarvier; 1997.

14. Alexandre GPJ, Gianello P, Latine D *et al.* Plasmapheresis and splenectomy in experimental renal xenotransplantation. In Hardy M (ed). *Xenografi*. Elsevier Science: New York, 1989, p 259.
15. Starzl TE, Fung J, Tzakis A *et al.* Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 1993; **314** (8837): 65-71.
16. Avrameas A. Natural autoantibodies: from “horror autotoxicus” to “gnothi seauton”. *Immunol Today* 1991; **12**: 154-159.
17. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966; **2** (7465): 662-665.
18. Turman MA, Casali P, Notkins AL *et al.* Polyreactivity and antigen specificity of human xenoreactive monoclonal and serum natural antibodies. *Transplantation* 1991; **52** (4): 710-717.
19. Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc* 1970; **2** (4): 550-556.
20. Hammer C. Preformed natural antibodies (PNAB) and possibilities of modulation of hyperacute xenogeneic rejection (HXAR). *Transplant Proc* 1989; **21** (1 Pt 1): 522-523.
21. Hammer C. Isohemagglutinins and preformed natural antibodies in xenogeneic organ transplantation. *Transplant Proc* 1987; **19** (6): 4443-4447.
22. Bach EH, Turman MA, Vercelloti GM *et al.* Accomodation: a working paradigm for processing toward clinical discordant xenograft. *Transplant Proc* 1991; **23**: 205-207.

É muito comum encontrar na mídia, possivelmente alimentada com dados oficiais, a observação de que o principal gargalo na questão dos transplantes de órgãos no Brasil é a falta de doação. Essa é uma assertiva aparentemente óbvia, porque em qualquer parte do mundo o número de doadores ainda é insuficiente para atender às crescentes listas de espera por um órgão. Entretanto, alguns aspectos dessa questão precisam ser discutidos.

Em verdade, *grosso modo*, os doadores existem, o que falta é doação. O que se quer dizer com essa afirmação?

Considere-se, por exemplo, os seguintes pontos:

- 1) É relativamente elevada a intenção de doar órgãos entre a população brasileira. A maioria da população doaria seus órgãos para transplante. Essa afirmativa é válida para todas as faixas etárias e de renda, qualquer classe social, nível de escolaridade e religião e independe do sexo. Foi o que constatou pesquisa realizada pelo Instituto Datafolha, encomendada pela ONG ADOTE^a. Foram entrevistadas mais de 2 mil pessoas de 118 municípios, em 2009, para as quais foi feita a seguinte pergunta: “Você doaria órgãos do seu corpo para serem transplantados após sua morte?”; 64% responderam “sim”, 28% responderam “não”, 7% não souberam ou não quiseram responder e 1% respondeu que depende. Com respeito ao diálogo com a família (“Você já conversou com a sua família sobre a sua intenção de ser ou não ser doador de órgãos?”) sobre ser ou não doador de órgãos, 39% dos entrevistados responderam que já informaram para a família a sua intenção

^a ADOTE; Datafolha. A intenção de doar órgãos da população brasileira. Disponível em: <<http://www.adote.org.br/resultado-pesquisa.htm>>.

de serem doadores. Esse percentual chegou a 50% entre aqueles que seriam doadores. Dos 60% que não conversaram, 89% estão entre aqueles que não seriam doadores. Aos entrevistados que não haviam conversado com a família, foi feita mais uma pergunta: “E você conversaria com a sua família sobre a sua intenção de ser ou não ser doador de órgãos?”; 65% (89% dos doadores) responderam que conversariam e 34% (68% dos não doadores) responderam que não conversariam.

- 2) Em contrapartida, é relativamente baixa a oportunidade de ser doador de órgãos no Brasil. Considerem-se, por exemplo, os seguintes dados epidemiológicos bem comprovados: (a) a prevalência das circunstâncias que levam alguém à situação de morte encefálica, condição para ser um possível doador, é da ordem de 80 (60 a 100, segundo a literatura especializada^b) casos por milhão da população por ano; (b) de cada cem famílias brasileiras a quem se oferece a oportunidade de doar os órgãos de um ente querido em situação de morte encefálica, mais de 60 autorizam a doação, o que, de certo modo, confirma o resultado da pesquisa do Instituto Datafolha. Desse modo, se todas as situações de morte encefálica fossem diagnosticadas e notificadas para as Centrais de Transplante, existiriam pelo menos 15.330 potenciais doadores. Entretanto, nos últimos cinco anos, menos de 50% dos casos possíveis (média de 6.944 casos) chegaram ao conhecimento das Centrais de Transplantes, tornando-se potenciais doadores, e apenas 12,2% foram doadores efetivos.

Os dados da tabela 36.1 refletem entraves no processo de doação-transplante que podem estar relacionados a deficiências na infraestrutura de identificação de possíveis doadores e na manutenção de potenciais doadores bem como relacionadas à gestão do sistema no que diz respeito, principalmente, à profissionalização de todas as etapas do processo.

Enquanto isso, existe uma lista de espera na qual pelo menos metade daqueles que precisam de coração, fígado ou pulmão morrerá no primeiro ano de espera.

É possível que a dimensão dessa lista não esteja sendo administrada e regulada com o devido rigor, porque nem todos os sistemas de transplantes estaduais estão interconectados. Talvez seja por isso, segundo a área técnica do Ministério da Saúde, que “a consolidação dos dados é feita anualmente”^c. Ora, a dimensão dessa lista é muito dinâmica, porque todos os dias ocorre algum evento, seja de entrada ou de saída da lista. Por essa razão, não se compreende por que a consolidação da lista é anual.

^b Alves Júnior. J Bras Transplante. 2003;6:208-210.
Abreu Santos ALG. J Bras Nefrol. 2006;28:25-30.
Boni R. J Bras Transplante. 2002;5:59-64.
Pestana JOM. Lancet. 1993;341:118.
Registro Brasileiro de Transplante. 2010;16(4):26-27.

^c Informação prestada à ADOTE pelo Departamento de Atenção Especializada (DAE)/Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/Ministério da Saúde (MS), por meio do e-SIC (Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão) – www.acessoainformacao.gov.br/sistema/.

Tabela 36.1. Indicadores de doação de órgãos no Brasil entre 2008 e 2012

Anos	População ^a	Doadores				
		Possíveis ^b	Potenciais ^c		Efetivos ^c	
	Milhões	N	N	%	N	%
2008	189,6	15.168	5.992	39,5	1.317	8,7
2009	191,5	15.320	6.490	42,4	1.658	10,8
2010	190,7	15.256	6.979	45,7	1.898	12,4
2011	192,4	15.392	7.233	47,0	2.048	13,3
2012	193,9	15.512	8.025	51,7	2.406	15,5
Média	191,62	15.330	6.944	45,3	1.865	12,2

^a Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). ^b 80 por milhão da população. ^c Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).

O fato concreto é que o Ministério da Saúde não tem publicado a atualização da lista de espera por transplante como ocorria no passado. Com base na informação obtida por meio do Serviço de Informações ao Cidadão, é possível verificar que, entre 2008 e 2012 (Tabela 36.2), houve decréscimo de 27.189 inscrições. Esse dado é inusitado e talvez seja resultado de uma falha na gestão do sistema. Com efeito, se for considerada a análise da ADOTE^d, para a qual entre 1998 e 2007 a lista de espera cresceu a uma velocidade de pelo menos dez inscrições por dia, o decréscimo da lista é surpreendente.

Tabela 36.2. Lista de espera por transplante de órgãos e córneas no Brasil, DAE/SAS/MS, por meio do doe-SIC (Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão)^e

UF	2008	2009	2010	2011	2012
Total	69.587	68.170	49.915	56.597	42.398

Uma comparação da situação brasileira com a de outros países é inevitável. A Espanha, por exemplo, é líder mundial na doação de órgãos há muitos anos. Atualmente, a taxa é de 35 doadores por milhão de habitantes. Segundo Rafael Matesanz, coordenador da ONT (*Organización Nacional de Trasplantes*) espanhola desde 1989 – de lá para cá o organismo brasileiro similar, o SNT (Sistema Nacional de Transplantes), já teve mais de dez coordenadores –, para que haja doadores, sem dúvida, é preciso que a população seja sensibilizada, mas isso não é o suficiente. É necessário também ter profissionais bem formados nos hospitais que coordenam os transplantes e uma organização capaz de solucionar os problemas que surgem no dia a dia dos hospitais. Para Matesanz, a experiência espanhola demonstra que, embora se acredite que a doação de órgãos depende do grau de generosidade das

^d Dez anos de transplantes sob a Lei da Vida – www.adote.org.br/pdf/adote_lei_da_vida.pdf.

^e www.acessoainformacao.gov.br/acessoainformacaogov/.

pessoas, a proporção da população favorável ou contrária à doação tem muito pouca ou nenhuma relação com o número efetivo de doadores. A população pode estar predisposta a doar órgãos, mas, se não existir um sistema funcionando de forma adequada, isso não se efetiva. Para Matesanz, “a palavra-chave do modelo espanhol é organização”. Esse fato talvez explique por que a intenção de doar órgãos da população brasileira seja superior à da população espanhola – 64% contra 58% – e por que lá o número de doadores por milhão de habitantes é mais de três vezes superior ao do nosso país.

Ainda conforme Matesanz, onde o “modelo espanhol” foi implantado, mesmo de forma parcial, o panorama mudou. Os países que mais se desenvolveram foram Portugal e Croácia, com aproximadamente 30 doadores por milhão de habitantes, e algumas regiões do norte da Itália, como a Toscana, com taxas de doações similares ou, por vezes, até superiores aos da Espanha. Também ocorreram avanços significativos na França e na Bélgica depois que o “modelo espanhol” foi adotado.

Todos aqueles envolvidos com a questão dos transplantes, em especial os responsáveis pela gestão da saúde brasileira, conhecem o caminho para o efetivo desenvolvimento do processo de doação de órgãos no Brasil. Ainda em 1998 se apregoava na mídia que a meta seria “ter um encarregado de coordenar as atividades em cada instituição”, o pilar mestre do denominado “modelo espanhol”. Nos estados onde se persegue essa meta – Santa Catarina é o melhor exemplo –, o número de doadores ultrapassa o dobro da média nacional. Nos demais, ignorando o impacto socioemocional da estatística, segundo a qual metade ou mais daqueles que esperam por alguns tipos de transplante morre antes da chegada do doador, alguém não está fazendo a lição de casa sobre doação de órgãos.

Acredita-se que no cenário dos transplantes não existem estrelas. Todos – pacientes, médicos e doadores – são igualmente importantes, porque sem doador não há transplante. Acredita-se também que entre os esforços para aumentar o número de doadores, além da gestão, não menos importantes são ações de educação de toda a sociedade, incluindo, em especial, os profissionais de saúde, atores que dão início e finalizam o processo.

Não há dúvida de que a conscientização da sociedade como um todo deve ser iniciada nas escolas, o centro ideal de formação integral dos jovens, incluindo o exercício da cidadania. Assim, a incorporação dessa temática nos conteúdos curriculares dos diversos níveis de ensino é determinante para lograr uma atitude crítica que permita o debate e a análise dos avanços científicos e das políticas públicas que influenciam a nossa saúde e que determinam o rumo da nossa existência. Afinal de contas, os estudantes de hoje são os futuros médicos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, biólogos, cidadãos e potenciais doadores e receptores de órgãos, beneficiários da admirável tecnologia dos transplantes.

Nesse sentido, aparece luz no final do túnel da doação de órgãos e dos transplantes. A iniciativa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), em 2008, de criar e ofertar uma disciplina eletiva contemplando todo o processo de doação e uma introdução aos transplantes já está sendo adotada por outras universidades do Rio Grande do Sul e tende a se estender pelo país. Desse modo, uma lacuna no processo

de formação dos profissionais de saúde, no que diz respeito à cultura da doação, começa a ser preenchida.

É imperativo entender que, embora seja fundamental conversar com a família sobre o assunto, a doação de órgãos começa no hospital e só começa se houver um sistema de gestão eficaz, aliado a uma sólida cultura da doação. Somente assim poderemos, em médio prazo, afirmar que no Brasil ainda faltam doadores, mas há doação.

