

SIMONE LINO MELLO

**ESTUDO DO PERFIL CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DOS POSSÍVEIS E  
POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS NO HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO  
JOÃO XXIII**

Belo Horizonte

2009

SIMONE LINO MELLO

**ESTUDO DO PERFIL CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DOS POSSÍVEIS E  
POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS NO HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO  
JOÃO XXIII**

Dissertação apresentada na forma de coletânea de artigos, ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Medicina

Orientadora:

Profa. Dra. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.

Co-Orientadora:

Profa. Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

**Vice-reitora:** Profa. Dra. Heloisa Maria Murgel Starling

**Pró-reitora de Pós-graduação:** Prof. Dra. Elizabeth Ribeiro da Silva

**Pró-reitor de Pesquisa:** Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

### **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Dr. Francisco José Penna

**Vice-diretor:** Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-graduação:** Prof. Dr. Carlos Faria dos Santos Amaral

**Coordenador do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica:** Prof. Dr. Carlos Faria dos Santos Amaral

#### **Colegiado de Pós-graduação em Clínica Médica:**

Prof. Dr. Carlos Faria dos Santos Amaral

Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende

Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Prof. Dr. Antônio Carlos Martins Guedes

Elizabeth Rosária de Miranda (Representante discente)

Dedico este trabalho a memória de  
minha avó Anna  
e de minha tia Geralda.

*“A pretensão de ensinar afasta a  
humildade de aprender: aquela  
é inspirada pela presunção de saber o que,  
muita vez, na realidade, se ignora;  
esta abre a porta da inteligência para  
aprender aquilo que não se sabe”.*

*(Prof. José de Souza Marques em 1963).*

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe Rachel Lino, pessoa querida e excepcional que sempre me ensinou com seus exemplos valores de ética, moral e trabalho. Quem a conhece sabe.

Aos meus amigos-irmãos e amores Alda, Ana Luíza, German, Vânia Paula, Cristiane, Ana Elias, Aiesha, Maria Alice, Rocha, Brito, Janeth, Érica, Wiver, Viviany, Valter, Ressala, Vicente e Daniel.

À Professora Stella de Souza Marques Gomes Leal e a toda família Souza Marques por toda a sua generosidade.

Ao Colégio Souza Marques onde aprendi os pilares fundamentais da vida: “Disciplina, moral e trabalho”.

Aos meus tios, primos e irmãos Deda, Leo, José, Vera Lúcia, Rosi, Vera, Sérgio Ricardo, Alexandre, Adriano, Marcus Vinícius, Léa, Isa, Dina, Edson, Edir, Almirzinho, Lourdes, Marisa, Ignez, Cláudia, Janaína e Vinícius.

Às minhas orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e co-orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria da Consolação Vieira Moreira pelo convite, confiança e paciência, sempre com as mãos estendidas e disposição para o trabalho.

Ao Dr. Antônio Carlos de Barros diretor do HJXXIII por tudo o que fez por mim.

Aos técnicos do laboratório do HJXXIII. Sempre atenciosos e dedicados.

Ao Dr. Charles Simão Filho, à Sarah e toda equipe do MG - Transplantes pela parceria.

À Dra Simone Beatriz Scarioli, minha psicanalista, quem cuida da minha mente, alma, amor, sorrisos e dor.

Aos meus amigos de trabalho que me ensinam todos os dias, Rita Diniz, Carlos Henrique Klotz, Raquel Doro, Carla Esteves e Lucimário de Moura.

Aos meus amigos médicos. Aos que eu conheço e aos que eu nunca vi. Àqueles que passam as noites e fins de semana longe de suas famílias, sem ver seus filhos crescerem, sem ver o sol, sem saber se é dia ou noite, pelo ideal altruísta de salvar vidas.

Aos familiares e responsáveis legais dos doadores que venceram a dor inevitável com a generosidade dedicada a outros que também sofrem.

## RESUMO

O primeiro artigo estuda o perfil clínico e epidemiológico dos possíveis e potenciais doadores de órgãos internados no Hospital de Pronto Socorro João XIII (HJXXIII). O segundo artigo trata-se do estudo inflamatório e imunológico dos potenciais doadores de múltiplos órgãos internados no HJXXIII. O primeiro artigo levantou dados de 120 pacientes com suspeita clínica de morte encefálica ou possíveis doadores referentes ao sexo, idade, grupo sanguíneo, fator RH, diagnóstico da causa do coma irreversível, confirmação do diagnóstico de morte encefálica, ocorrência de parada cardíaca, uso de aminas vasoativas e respectivas doses, evolução clínica principalmente através dos parâmetros de frequência cardíaca, pressão intra-arterial, temperatura axilar, presença de sepse, uso de antibióticos, necessidade de hemotransfusão ou uso de outros hemoderivados, avaliação laboratorial do hemograma, gasometria, coagulograma, função renal, função hepatopancreática, ionograma e marcadores inflamatórios inespecíficos, sorologias para doenças infecto-contagiosas como doença de Chagas, anti-HCV, HBSAg, anti-HBS e HBC, LUES FT-ABs e VDRL, HIV, HTLV-I e II, toxoplasmose e citomegalovirus, tempo de permanência hospitalar, se doador efetivo de múltiplos órgãos e aproveitamento de órgãos. Observou-se que 74,16% foram pacientes do sexo masculino, que a média geral da idade foi de 34,92 anos e que a principal causa de coma irreversível foi traumatismo crânio-encefálico representando 80% do total. Já no segundo artigo foram analisadas as dosagens da interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12; IL-10, TNF, e IFN GAMA, de 40 pacientes com diagnóstico de morte encefálica doadores ou não. Estas análises foram interpretadas dentro do contexto de resposta inflamatória e antiinflamatória com relação ao trauma direto ou indireto no sistema nervoso central. Foram comparadas as dosagens de interleucinas ao estado clínico destes indivíduos em morte encefálica, a viabilidade das funções metabólicas envolvendo órgãos de vital importância na doação, sua evolução clínica, o desenvolvimento de complicações como estados hemodinâmicos alterados, presença de diabetes insipidus, outras alterações metabólicas, evolução para parada cardíaca, aproveitamento de órgãos e a inter-relação das interleucinas nos determinados pacientes em morte encefálica.

**Palavras-Chave:** Morte encefálica, traumatismo encefálico, acidente cerebral vascular, doador de tecidos, interleucinas, citocinas, inflamação e transplante.



## ABSTRACT

This dissertation, composed of two articles, studies the clinical, epidemiologic and immune organ donor profile inpatient of Hospital João XXIII. The first article, we studied, 120 consecutive possible and potential brain-dead organ donors, clinical and epidemiologic profile, between July, 2007 and June, 2008, evaluated gender, age, diagnosis of coma, brain-dead confirmation, time stay in hospital, cardiac arrest, vasoactive agents and doses, blood pressure, cardiac frequency, temperature, complications, laboratory profile, infectious diseases blood tests to Chagas disease, hepatitis, toxoplasmosis, syphilis, AIDS, cytomegalovirus, and HTLV-I e II, and transplantation. So observed 74.16% was male, mean age was 34.92 years, and the most frequent diagnosis to the brain-dead was brain injury (80%). The second article analyzes correlations between clinical profile and cytokines doses (pg/ml). We measure IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12; IL-10, TNF, e IFN GAMMA in Cytometric Bead Array. We evaluated 40 consecutive potential brain-dead organ donors (mean age 31,92 years, 72,5% males). We measured immediately criteria for brain death (or confirmatory tests) and after obtaining consent from families. Cytokines were assessed by cytometric bead array in the plasma and the all laboratory personnel were blinded to clinical information. The main cause of brain death was cerebral trauma (95%) and stroke. The use of vasoactive agents was 95%. The median time stay in ICU was  $2,65 \pm 1,57$  days and the 77,5% of patients were effective donors. Data (mean pg/ml) of cytokines were IL-2 3.32, IL-4 2.63, IL-5 11.4, IL-10 25.99, INF 9.72 and TNF 2.32. In 35% of donors IL-6 was above 5000 pg/ml. We did not find correlations (nonparametric statistical tests) between cytokines and gender, age, laboratory tests our organs donors. Pearson correlation between IL-6 and TNF was 0.001. IL-2 and IL-10TH2 was 0.002 and IL-2 and INFG were 0.005. We concluded, in this way, that the brain death confirmation was possible in 54.16% of this patients represent lower hemodynamic instability, without correlation to gender and age, resulting in organ donor 36.66% of these patients; and the levels pro and anti-inflammatory cytokines were increased in brain-dead donors and were correlated. There was no difference among cytokines and clinical and laboratory profiles.

[Keywords: Brain death, organ donor, inflammation, transplantation, brain injury, stroke, cytokines, vasoactive agents.]

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1: AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE POSSÍVEIS E POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTES INTERNADOS NO HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO JOÃO XXIII.

Tabela 1: Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes estudados.....36

Tabela 2: Associação entre sexo e outras variáveis clínicas segundo o teste de Mann-Whitney.....38

Tabela 3: Associação entre sexo e outras variáveis clínicas segundo o teste de qui-quadrado.....38

Tabela 4: Associação entre as causas de coma e variáveis clínicas segundo o teste de Mann-Whitney:.....39

Tabela 5: Associação entre as causas de coma e variáveis clínicas segundo o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.....39

Tabela 6: Comparação das variáveis clínicas entre possíveis e potenciais doadores de órgãos segundo o teste de Mann-Whitney:.....40

Tabela 7: Comparação das variáveis clínicas entre possíveis e potenciais doadores de órgãos segundo o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.....40

### ARTIGO 2: ESTUDO DO PERFIL IMUNOLÓGICO DE PACIENTES EM MORTE ENCEFÁLICA ATRAVÉS DA DOSAGEM DE CITOCINAS.

Tabela 1: Características gerais dos 40 potenciais doadores estudados:.....53

Tabela 2: Nível sérico das citocinas em pg/ml.....55

Tabela 3: Coeficiente de Pearson entre a IL-6 e demais interleucinas.....56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ME: Morte encefálica

T3: Triiodotironina

TSH: Hormônio tireoestimulante

ACTH: Hormônio adrenocorticotrópico

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

CARS: Compensatory anti-inflammatory response syndrome

TCE: Traumatismo crânio-encefálico

AVE: Acidente vascular encefálico

FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de oxigênio

PaO<sub>2</sub>: Pressão arterial de dióxido de carbono

CFM: Conselho Federal de Medicina

DDAVP: Acetato de desmopressina

IL: Interleucina

MG-Tx: MG Transplantes

CNCDO: Centrais de Notificação, Capitação e Distribuição de Órgãos

IML: Instituto Médico Legal

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

MS: Ministério da Saúde

RBT: Registro Brasileiro de Transplantes

pmp: por milhão da população

CTI: Centro de Terapia Intensiva

SAV: Serviço de Assistência à Vida

PC: Parada cardíaca

OMS: Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
1.1. Morte Encefálica.....	14
1.2. Fisiopatologia de Morte Encefálica.....	15
1.3. Diagnóstico de Morte Encefálica.....	16
1.4. Manejo dos Pacientes em Morte Encefálica.....	19
1.4.1. Cuidados com os Olhos.....	20
1.4.2. Exames Complementares de Controle e Acompanhamento.....	20
1.4.3. Perfusão e Hemodinâmica.....	21
1.4.4. Complicações.....	21
1.5. Imunologia.....	21
1.6. Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos.....	22
2. OBJETIVOS.....	30
2.1. Objetivo Geral.....	30
2.2. Objetivos Específicos.....	30
3. ARTIGO 1: AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE POSSÍVEIS E POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTES INTERNADOS NO HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO JOÃO XXIII.....	31
3.1. Resumo.....	31
3.2. Abstract.....	32
3.3. Introdução.....	32
3.4. Métodos.....	34
3.5. Resultados.....	35
3.6. Discussão.....	40
3.7. Conclusão.....	45
3.8. Referências.....	45
4. ARTIGO 2: ESTUDO DO PERFIL IMUNOLÓGICO DE PACIENTES EM MORTE ENCEFÁLICA ATRAVÉS DA DOSAGEM DE CITOCINAS.....	48
4.1. Resumo.....	48
4.2. Abstract.....	49
4.3. Introdução.....	49
4.4. Métodos.....	51
4.5. Resultados.....	52

4.6. Discussão.....	56
4.7. Conclusão.....	57
4.8. Proposições.....	57
4.9. Referências.....	58
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
ANEXOS.....	61

## **1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

### **1.1. Morte Encefálica**

A morte encefálica (ME) é a cessação das funções neurológicas dos hemisférios cerebrais e do tronco encefálico. Os critérios diagnósticos incluem exame clínico e testes de registro de atividade e perfusão encefálica. Este conceito é aceito e utilizado no Brasil e na maioria dos países da Europa<sup>1, 2</sup>.

Desde o início dos tempos acreditava-se que a morte ocorria quando os sinais vitais cessavam, o que em termos biológicos coincidia o corpo inanimado. Por séculos a morte foi determinada pela perda dos movimentos respiratórios. Esta definição satisfazia autoridades civis e religiosas. Entretanto, o conceito de vida mental e corporal era discutido no departamento da filosofia. Assim permaneceu, até que médicos e cientistas iniciaram hipóteses sobre a inexistência de vida a partir da perda da individualidade, do pensamento, da vida mental ou atividade mental, observada em características como a participação social, consciência própria (do eu), emoções, memória e identidade de fato<sup>1</sup>.

A partir do século XIX com a invenção do estetoscópio, foi dada atenção à ausculta dos batimentos cardíacos como um sinal essencial de vida. A consequência imediata da parada respiratória e circulatória é a morte do encéfalo, mas quando isto ocorre e há falência da respiração, pode-se utilizar como recurso um ventilador artificial, assim como outros tipos de cuidados em terapia intensiva e o coração poderá continuar a bater por muitos dias. Logo, o diagnóstico de morte encefálica resultou da capacidade da tecnologia médica em prolongar o processo de morrer.

Ao longo da evolução da Medicina, o dilema de prolongar a vida resultou em esforços desnecessários e até mesmo iatrogênicos que aumentavam o sofrimento dos pacientes e seus familiares. Esta evolução culminou com a investigação e o entendimento de ME como morte de fato.

Muitos países através de discussões entre profissionais da área de saúde, advogados, religiosos e membros da comunidade em geral desenvolveram

legislações cujo conceito da perda das funções encefálicas, analisadas por critérios neurológicos, serviu de parâmetro para se declarar uma pessoa como morta<sup>1-4</sup>.

## **1.2. Fisiopatologia da Morte Encefálica**

Os pacientes que sofrem injúria encefálica evoluem súbita ou gradualmente com aumento da pressão intracraniana. Esta pode ser devida à hemorragia ou à resposta inflamatória a lesão encefálica. O progressivo efeito de massa produz um ingurgitamento venoso, edema cerebral e hipertensão intracraniana com cessação do fluxo sanguíneo encefálico<sup>5, 6</sup>.

Alterações fisiológicas sistêmicas e seqüenciais ocorrem de acordo com as diferentes áreas do encéfalo atingidas pela isquemia. A isquemia pontina, por exemplo, resulta em estímulo misto, vagal e simpático, com resposta de Cushing, caracterizada por bradicardia, hipertensão e respiração irregular. A isquemia progride em sentido caudal até a medula e quando os núcleos vagal e cardiomotor tornam-se isquêmicos, há progressiva perda das vias simpáticas com a sua total deservação. Desta forma, a propagação da isquemia pode levar a perda do controle dos mecanismos homeostáticos e a alterações fisiológicas sistêmicas<sup>7</sup>.

No sistema cardiovascular há aumento das catecolaminas resultando em “tempestade simpática” ou “tempestade autonômica” que causa intensa vasoconstrição levando a hipertensão, taquicardia e aumento secundário da demanda de oxigênio do miocárdio. Estas catecolaminas induzem à vasoconstrição coronária, diminuindo a oferta de oxigênio para o miocárdio e levando à isquemia do subendocárdio, podendo causar também disfunção ventricular inclusive em pacientes jovens. O dano estrutural do miocárdio é demonstrado por miólise, necrose das bandas de contração do miocárdio, hemorragia subendocárdica, edema e infiltrado celular mononuclear. Há aumento do cálcio intracelular levando à produção de adenosina trifosfato e ao aumento de radicais livres que exacerbam o dano celular. Há alto índice de lesão miocárdica após a morte encefálica em pacientes sem lesão cardíaca prévia. Observam-se anormalidade eletrocardiográficas incluindo alterações do segmento ST e T, arritmias atriais,

ventriculares e anormalidades de condução, podendo haver assistolia em curto espaço de tempo<sup>7,8</sup>.

No aparelho respiratório, as catecolaminas liberadas durante a injúria encefálica ou já quando da morte encefálica podem causar lesão pulmonar direta através do aumento da pressão capilar pulmonar com edema pulmonar neurogênico. Podem ocorrer também lesões indiretas ou complicações como a pneumonia aspirativa<sup>7</sup>.

Após a ME, o número de alterações hormonais refletem a falência da pituitária anterior e posterior, com precoce depleção do hormônio antidiurético e desenvolvimento de *diabetes insipidus* em 80% dos doadores de órgãos. A diurese inapropriada, a hiperosmolalidade, a severa hipovolemia e hipernatremia pioram o edema pulmonar e a diminuição da perfusão tecidual, resultando em alterações das funções renal e hepática<sup>7</sup>.

Há rápido declínio dos hormônios tireoidianos, principalmente triiodotironina (T3), com elevação do hormônio tireoestimulante (TSH), outra forma de agressão ao miocárdio, com perda da contratilidade cardíaca, aumentando o metabolismo anaeróbico e o acúmulo de lactato. Os níveis de insulina diminuem resultando em diminuição da glicose intracelular, havendo déficit de energia, predomínio do metabolismo anaeróbico e acidose metabólica. O declínio de T3, cortisol e hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) contribuem para piorar a instabilidade cardiovascular<sup>7</sup>.

A necrose encefálica estimula a tromboplastina que ativa as vias de coagulação, podendo ocorrer coagulação intravascular disseminada em 28% dos doadores<sup>7</sup>.

Já a hipotermia secundária a perda hipotalâmica é representada pela perda de calor devido à perda da atividade muscular e intensa vasodilatação periférica<sup>7</sup>.

A injúria encefálica por trauma direto ou indireto resulta em respostas local e sistêmica através da produção de interleucinas pró-inflamatórias, metabólitos do ácido aracadônico, proteínas do sistema de coagulação, fatores do complemento, proteínas de fase aguda e mediadores hormonais. Desta forma, há a síndrome da resposta inflamatória sistêmica ou SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)



e em paralelo a produção de mediadores antiinflamatórios através da síndrome de resposta antiinflamatória compensatória ou CARS (Compensatory anti-inflammatory response syndrome). Estas síndromes se interagem, podendo resultar em inflamação e antiinflamação com suscetibilidade às infecções. O dano celular, o acúmulo de leucócitos, a coagulação intravascular disseminada e distúrbios da microcirculação levam a apoptose e à necrose do parênquima celular com o desenvolvimento da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos ou à falência múltipla de órgãos. Estas respostas em potenciais doadores podem resultar em rápida degeneração de órgãos e sistemas, impossibilitando a captação de órgãos para transplante ou interferindo na resposta do receptor e na sua sobrevivência<sup>9-13</sup>.

Há muitos estudos com relação às técnicas de transplantes, preservação de órgão, resposta imune no transplantado e uso de drogas imunossupressoras. Entretanto, ainda são poucos os estudos sobre a morte encefálica em si e todas as reações fisiológicas desencadeadas durante a mesma, assim como suas implicações nos receptores de órgãos. Parece evidente que as respostas neuro-endócrino-imunológicas do doador interfiram no receptor. Certamente a condução adequada dos doadores cadáveres irá interferir na evolução dos receptores, mas os estudos têm sido voltados para a prevenção de rejeição através de condutas no receptor, como o uso de imunossupressores. Alguns estudos começam a vislumbrar intervenções no doador cadáver, com manutenção melhor de seus órgãos, com o objetivo de reduzir as complicações no receptor e minimizar o uso de drogas imunossupressoras<sup>14</sup>.

### **1.3. Diagnóstico de Morte Encefálica**

A principal causa de ME é o traumatismo crânio-encefálico (TCE) que permanece como um importante problema global de saúde pública. O TCE grave se caracteriza por coma grau 8 na escala de coma de Glasgow e nos Estados Unidos sua incidência é de 200 casos por 100.000 pessoas<sup>15</sup>.

O diagnóstico de ME no Brasil é definido em Resolução do Conselho Federal de Medicina Nº 1480/97. Deve-se registrar em prontuário o termo de declaração de morte encefálica com a descrição do exame neurológico, o qual demonstra ausência

de reflexos do tronco cerebral, assim como relatório de um exame complementar. Em nosso meio realiza-se uma tomografia de encéfalo, caracterizando a causa da ME, e um eletroencefalograma como forma de registro da inexistência de ondas de funcionamento encefálico<sup>16, 17</sup>.

Então, para se constatar o diagnóstico de ME há que se certificar: (1) Identificação e registro hospitalar do paciente; (2) O estabelecimento da causa do coma; (3) Inexistência de hipotermia ou temperatura  $\leq 32^{\circ}\text{C}$ ; (4) Que o paciente não esteja em uso de drogas supressoras do sistema nervoso central e (5) Que não haja hipotensão<sup>5,17</sup>.

Após esta certificação, o paciente será submetido a dois exames neurológicos para se avaliar a integridade do tronco cerebral. O primeiro exame pode ser feito pelo médico que assiste o caso, independente de sua especialidade, e o segundo exame por um médico neurologista ou neurocirurgião, seja de adulto ou pediátrico. Estes médicos examinadores não podem ser participantes das equipes de captação e transplante<sup>17</sup>.

Avalia-se o paciente comatoso com o objetivo de se estabelecer a causa do coma, sua irreversibilidade e a presença dos reflexos encefálicos. Os pacientes em ME não apresentam resposta ocular e motora espontaneamente ou através de estímulos dolorosos. É um paciente que não responde aos estímulos dolorosos. É importante que a dor seja pesquisada nos segmentos dos pares cranianos, principalmente em região supra-orbitária e topografia da articulação têmporo-mandibular. Os estímulos dolorosos em outras áreas, como a topografia do osso esterno, subcostal ou em mamilo, podem resultar em resposta medular reflexa, o que não caracteriza a integridade das vias encefálicas. Estes pacientes não apresentam reflexo de deglutição, tosse, óculo-vestibular, óculo-encefálico e córneo-palpebral. Suas pupilas se encontram em midríase médio fixa com cerca de quatro a seis mm de diâmetro. As respostas motoras em segmentos distais que podem ocorrer e estão relacionadas a reflexos medulares são conhecidas como reflexo de Lázaro. Finalmente é realizado o teste de apnéia. Antes do teste de apnéia, o paciente deverá ser pré-oxigenado com uma fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ) de 100% entre seis e 10 minutos. O objetivo maior desta pré-oxigenação é o de eliminar o

nitrogênio estocado no trato respiratório e facilitar o transporte de oxigênio. Antes do teste, deve-se colher uma amostra de sangue arterial para um exame de gasometria, sendo que a pressão arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) não deverá ser superior a 40 mmHg. Em seguida o ventilador mecânico é desconectado do paciente e no tubo orotraqueal é inserida uma cânula ou sonda traqueal fina para suporte de oxigênio a cerca de seis litros por minuto. Enquanto isto deve ser observado, se há movimentos respiratórios espontâneos e se há aumento da  $\text{PaCO}_2$ . A ausência daqueles movimentos ou o aumento da  $\text{PaCO}_2$  a valor igual ou superior a 55 mmHg são achados que ratificam o diagnóstico de morte encefálica. O teste de apnéia deverá ser interrompido se sinais graves de instabilidade hemodinâmica, como bradicardia ou hipotensão, ou com saturação menor que 75%<sup>16</sup>.

Há que se obedecer ao intervalo entre estas duas avaliações médicas dependendo da idade do paciente, variando entre seis a 48 horas, de acordo com a Resolução do CFM 1480/97<sup>16</sup>.

Tendo sido finalizado os exames clínicos, realizam-se exames complementares. Entre eles, o eletroencefalograma, exame que avalia atividade elétrica encefálica, é o mais utilizado no Brasil<sup>16</sup>.

#### **1.4. Manejo dos Pacientes em Morte Encefálica**

O principal desafio nos cuidados com os possíveis e potenciais doadores está na manutenção de seus órgãos vitais para que permaneçam em perfeitas condições de transplante após o diagnóstico da ME<sup>8</sup>.

Há uma série de cuidados básicos a serem tomados com os possíveis e potenciais doadores, cuidados estes de caráter de medicina intensiva. Algumas particularidades demandam maior atenção como alterações metabólicas tipicamente relacionadas às lesões encefálicas, devido à tempestade autonômica, assim como a total atenção à manutenção de uma perfusão adequada aos órgãos e sistemas<sup>18</sup>.

Há diversos protocolos aplicados no mundo para manutenção da viabilidade dos órgãos dos pacientes em ME, não diferente em nosso meio<sup>19</sup>.

Possíveis e potenciais doadores de órgãos e tecidos, pacientes com suspeita clínica ou quadro de ME confirmado, devem ser mantidos com suporte de cuidados intensivos com monitoramento invasivo e não invasivo. Necessitam de uma via aérea definitiva, através de entubação orotraqueal ou traqueostomia e ventilação mecânica, mantendo-se os parâmetros como a FiO<sub>2</sub> e pressão expiratória positiva mais próximos do fisiológico, o que corrobora para agressões pulmonares de menor intensidade. Estes pacientes deverão ter vias de acesso venoso e arterial centrais com objetivo terapêutico e de monitoramento da pressão venosa central e intra-arterial. Há que se manter os pacientes com sonda vesical de demora e sonda nasogástrica aberta em coletor<sup>19,20</sup>.

#### **1.4.1. Cuidados com os Olhos**

Após a higiene dos olhos com soro fisiológico a 0.9%, as pálpebras deverão ser mantidas cerradas com fita antialérgica e deverá ser instilada em cada olho uma gota de lágrima artificial a cada seis horas<sup>19,20</sup>.

#### **1.4.2. Exames Complementares de Controle e Acompanhamento**

É obrigatória nos pacientes em ME a realização dos seguintes exames: hemograma; coagulograma gasometria arterial; ionograma com dosagens séricas de sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo; avaliação da função renal através da dosagem de uréia e creatinina; avaliação da função hepatopancreática através da avaliação de transaminases, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas, desidrogenase láctica, lipase e pancrease; para avaliação do coração dosam-se as enzimas creatinofosfoquinase fração MB e troponina cardíaca, assim como se realizaram eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiografia e coronariografia para aqueles com mais de 45 anos de idade. Realizam-se também radiografia de tórax e culturas<sup>19,20</sup>.

### **1.4.3. Perfusão e Hemodinâmica**

Estes pacientes deverão ter as suas necessidades de hidratação, calóricas e eletrolíticas atendidas. Em condições de baixo débito, há a necessidade de administração de aminas vasoativas como vasopressina, dobutamina, dopamina e noradrenalina<sup>19,20</sup>.

### **1.4.4. Complicações**

As complicações mais freqüentes são hipovolemia, hipernatremia, hipotensão, hipotermia, hipoxemia, acidose metabólica, arritmias, edema pulmonar, intolerância a glicose, alterações endócrino-metabólicas, inflamatórias e infecciosas. Dessa maneira, pode ser necessária a administração de corticosteróides, de acetato de desmopressina ou DDAVP, hormônio tireoidiano e antibióticos. Na maioria das vezes, os pacientes necessitam de reposição volêmica proporcional às perdas através de soluções isotônicas. Os níveis de hemoglobina e hematócrito deverão ser corrigidos com seus limites estipulados respectivamente em 10 g/dl e 30%<sup>19-21</sup>. As manobras de reanimação habituais em parada cardíaca (PC) devem ser realizada e quando revertida, os órgãos poderão ser retirados para transplante, se ainda viáveis, após a permissão dos familiares.

## **1.5. Imunologia**

O sistema nervoso central é considerado local privilegiado devido à barreira hematoencefálica. Substâncias com grandes moléculas dificilmente atravessam do sangue para dentro do líquido cefalorraquidiano, apesar de passarem facilmente para outros líquidos intersticiais do corpo<sup>15</sup>. Injúrias encefálicas diretas ou indiretas podem romper a barreira hematoencefálica, permitindo a transmigração de leucócitos e ativando as células residentes do sistema nervoso central como a micróglia e astrócitos, os quais assumem a função imunológica. Ambos os infiltrados de células imunes periféricas e residentes ativadas se incumbem da produção de citocinas intratecal, importante fator indicativo da presença de neuroinflamação. Estas interleucinas promovem neurotoxicidade por propagar a inflamação através de mecanismos neurotrópicos e neuroprotetores

que incluem a indução de fatores de crescimento celular. Há citocinas ou interleucinas com ambas as funções (neurotrópica e neuroprotetora) como a interleucina 6 (IL-6)<sup>14,15</sup>. A investigação dos eventos inflamatórios no sistema nervoso central e a distância resultantes da ME são conseqüência inicial de uma injúria encefálica, direta ou indireta, que ocorre antes da evolução para ME<sup>15</sup>.

Nas primeiras 24 horas da injúria ocorre a seqüência inflamatória de infiltrado neutrofílico com o recrutamento tardio de macrófagos em três a cinco dias. São produzidas citocinas sistemicamente e no ambiente intratecal por uma variedade de células imunes e não imunes que irão mediar a neuroinflamação. As citocinas não representam sinônimo de dano. Elas têm também o papel neuroprotetor e neurotrófico, sendo que sua função expressa à dicotomia da resposta imune<sup>22-25</sup>. A resposta inflamatória e imunológica do sistema nervoso central é dicotômica com reações pró e antiinflamatórias, com conseqüências focais e sistêmicas, central e periférica. O sistema nervoso central tem papel na resposta inflamatória sistêmica, ou seja, a imunoativação do sistema nervoso central influencia eventos imunológicos periféricos<sup>23</sup>.

A morte encefálica resulta em dano de funções orgânicas do potencial doador, o que está diretamente relacionado à resposta imune. Estudos experimentais confirmaram a sobrevivência inferior de órgãos transplantados de doadores cadáveres em comparação com doadores vivos. A morte encefálica desencadeia gatilhos com alterações maciças circulatórias, hormonais e metabólicas. Entretanto, estas alterações orgânicas que ocorrem em pacientes em morte encefálica iniciam no momento da injúria encefálica, antes mesmo da ocorrência da morte encefálica de fato<sup>26</sup>.

## **1.6. Doação e Transplante de Órgãos e Tecidos**

A história dos transplantes de órgãos no mundo vem de longa data, havendo inúmeras tentativas mal sucedidas ao mesmo passo da caracterização do que seria morte e do desenvolvimento de processos de viabilidade de órgão em transplantes de cadáveres. Questões éticas, morais e religiosas permearam esta evolução da história dos transplantes ao longo dos anos.

Há cerca de cinquenta anos, em 23 de dezembro de 1954 houve um transplante de rim entre gêmeos univitelinos devido à doença renal de um deles. Este transplante aconteceu no *Peter Brent Brigham Hospital* em Boston realizado pelos cirurgiões John Merrill, Joseph Murray e Hartwell Harrison. O transplante teria sido um sucesso, não fossem as complicações posteriores ou tardias do receptor que culminaram na necessidade de nefrectomia bilateral para controle de hipertensão. O doador nada sofreu<sup>27</sup>.

As questões como a rejeição do enxerto e o manejo clínico do receptor foram umas das maiores responsáveis pelo insucesso dos transplantes, até o advento de drogas imunossupressoras. Assim, com o desenvolvimento farmacológico dessas drogas como corticosteróides, azatioprina, tacrolimus e outras e com técnicas cirúrgicas bem sucedidas, a resposta clínica alcançou um patamar excelente, resultando efetivamente no sucesso dos transplantes<sup>22</sup>.

No Brasil os transplantes iniciaram-se na década de 60 concomitantes às ações consistentes quanto à legislação e à permissão dos mesmos. O desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, da circulação extracorpórea, a hemodiálise e as drogas imunossupressoras vieram corroborar com a evolução dos transplantes. O primeiro transplante de coração no Brasil e também na América Latina foi realizado pelo professor Euríclides de Jesus Zerbini, no ano de 1968, em São Paulo, amparado por critérios científicos de ME do doador, aspectos morais e éticos da profissão<sup>28</sup>.

Em 10 de agosto de 1968, foi sancionada a Lei 5.579 sobre retirada e transplante de tecidos, órgãos e partes de cadáveres para finalidade terapêutica e científica. A legislação evoluiu junto com o conceito de que os transplantes estão inseridos no contexto terapêutico à disposição da comunidade. A Resolução do Conselho Federal de Medicina 1.480/97 firmou o termo de declaração de ME. Houve uma sucessão de leis desde 1968 até a atual Lei 10.211 de março de 2001<sup>29</sup>.

A política nacional de transplantes de órgãos e tecidos está fundamentada na Legislação (Lei nº 9.434/97 e Lei nº 10.211/01), tendo como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e não maleficência em relação

aos doadores vivos. Estabelece também garantias e direitos aos pacientes que necessitam destes procedimentos e regulamenta toda a rede assistencial através de autorizações e re-autorizações de funcionamento de equipes e instituições. Toda a política de transplante está em sintonia com as Leis nº 8.080/90 e nº 8.142/90, que regem o funcionamento do Sistema Único de Saúde<sup>29</sup>.

Os transplantes de órgãos podem ser a única alternativa de tratamento para alguns pacientes. A demora nas filas de espera para a captação de órgãos pode levar estes pacientes à morte antes de serem transplantados. Esta situação poderia melhorar com a expansão dos critérios de aceitação dos doadores. Para tal, faz-se necessário minucioso estudo do perfil clínico dos potenciais doadores em nosso meio, estudos esses que ainda são escassos<sup>28</sup>.

Dentre os conceitos de doadores, os termos mais comuns são os de doador vivo, para a pessoa doadora de órgão sólido duplo, parte de um órgão sólido único ou tecido em vida; doador cadáver, para pessoa doadora de órgão sólido e tecido após a ME, sendo este com “coração batendo”, quando mantém as funções vegetativas até a retirada, ou com “coração parado”, após a parada total das funções vegetativas. Define-se também o possível doador quando o paciente encontra-se em escala de coma de Glasgow 3, reflexos supra-espinhais ausentes e a suspeita ainda não foi confirmada pelo teste de apnéia. E define-se como potencial doador o indivíduo em ME sem contra-indicação prévia conhecida<sup>30</sup>.

O procedimento após o diagnóstico de ME é a notificação às Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDOs). Tal notificação é de caráter compulsório, independente do desejo da família em doar ou não, ou da condição clínica deste potencial doador tornar-se um doador efetivo.

Os pacientes que foram vítimas de morte violenta, sem exceção, serão necropsiados após a retirada dos órgãos. O atestado de óbito será fornecido pelos médicos legistas do Instituto Medico Legal (IML). Já os pacientes com morte natural, como por AVE, receberão o atestado de óbito no hospital<sup>30</sup>.



As considerações para a captação de órgãos em cadáveres são as seguintes: (1) pacientes cuja insuficiência orgânica comprometam os órgãos e tecidos que possam ser doados; (2) pacientes portadores de doenças infecto-contagiosas transmissíveis através de transplante, (3) pacientes em sepse ou insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas; (4) pacientes portadores de neoplasias malignas, exceto tumor ao sistema nervoso central, carcinoma basocelular e carcinoma de cervix uterino *in situ*; (5) pacientes que apresentem doenças degenerativas crônicas e com caráter de transmissibilidade<sup>30,31</sup>.

A captação e a retirada de múltiplos órgãos e tecidos para transplantes fazem parte de um programa de diretrizes básicas do Ministério da Saúde (MS) /Sistema Nacional de Transplantes e Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). O transplante de órgãos e tecidos é uma alternativa segura e eficaz no tratamento de doenças, resultando não somente no aumento da sobrevida, como também na melhoria da qualidade de vida. Entretanto, existe uma desproporção crescente entre o número de pacientes que necessitam de transplantes e a captação de órgãos, fato que eleva a mortalidade nas filas de espera para recepção de órgãos de cadáveres doadores<sup>30</sup>.

O Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) de janeiro a dezembro de 2008 demonstra uma retomada do crescimento de doações no Brasil. A taxa de doadores falecidos foi de 11 por milhão da população (pmp), havendo estados com atuações bastante significativas como Santa Catarina com 29,5 pmp e Rio Grande do Sul com 19,7 pmp.

No ano de 2008 no Brasil foram realizados 200 transplantes de coração, 1053 de fígado, nenhum de intestino, 166 de pâncreas, 52 de pulmão, 2033 de rim, 13341 de córneas, 5521 de ossos, nenhum de pele e 67 de válvula cardíaca. Entretanto, as listas de espera continuam crescendo, de acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes. A lista de espera global de 2001 era de 43581 e em 2008 de 68906, sendo neste mesmo ano em relação ao coração de 381 pacientes, para córnea de 26031, fígado 6505, pâncreas 158, pulmão 158, rim 34789 e rim/pâncreas de 547.

A taxa de potenciais doadores no Brasil por ano por milhão da população por ano é de 32,5 com 7,2 doadores efetivos pmp, ou seja, dos 5992 potenciais doadores, somente 1317, ou 22,0% se tornaram doadores efetivos, havendo a retirada de órgãos para transplantes de 1067 doadores efetivos ou 81,0% destes<sup>31</sup>.

A partir do número de potenciais doadores em 2008, o RBT analisou as causas da não-efetivação da doação no país. As causas apontadas e seu percentual são as seguintes: Não autorização familiar representou 22% das não-efetivações das doações, 14% foram contra-indicações médicas, 23,6% foi devido à parada cardíaca, 6,5% por morte encefálica não confirmada, 0,2% por infra-estrutura inadequada e 11,6% por outros motivos não especificados <sup>26</sup>. Ao contrário do que se discute a recusa familiar não é o principal fator da não-efetivação da doação de órgãos.

Em agosto de 2003, devido à elevada demanda de leitos em CTI e às dificuldades de internação e acompanhamento sobre monitoramento invasivo dos pacientes com suspeita clínica de morte encefálica, foi criado, no Hospital de Pronto Socorro João XXIII (HJXXIII), o SAV (Serviço de Assistência à Vida) com objetivo de incrementar a captação de potenciais doadores de órgãos para transplantes, hospital de referência em trauma no Estado de Minas Gerais. Este hospital recebe por dia uma média de 450 pacientes para atendimento, dos quais, 70% têm o seu primeiro atendimento na sala de politrauma. A ordem de pacientes atendidos pela Neurologia/Neurocirurgia, em sua maioria com TCE e AVE, são de 8 %, dos quais cerca de 5% evoluem com diagnóstico de ME.

Após a criação do SAV, a equipe do CNCDO/MG Transplantes (MG-Tx) comparou em dois períodos distintos de seis meses cada, de janeiro a julho de 2003, antes do funcionamento da SAV e de abril a outubro de 2004, quando o SAV já estava operante, e observaram aumento de 60% na captação de múltiplos órgãos (Informação dos arquivos do MG-Tx não publicada)

O SAV obedece ao Termo de Declaração de ME adaptado da Resolução CFM 1.480 de 08/08/97, notificando o CNCDO, quando após avaliação clínica e laboratorial do paciente em ME têm-se um potencial doador. Confirmada a ME, a família é

comunicada para uma entrevista com profissional capacitado que deverá buscar o consentimento para a doação de órgãos e tecidos. A CNCDO promove a distribuição dos órgãos e tecidos e identifica as equipes correspondentes para a retirada.

Os parâmetros clínicos escolhidos estão listados em ficha de evolução e incluem: idade; gênero; causa da ME; tempo de internação no SAV; complicações clínicas; uso e dose de inotrópicos; uso e dose de DDAVP; eletrocardiograma; ecocardiografia transtorácica; estudo sorológico e resultados de exames complementares que estão diretamente relacionados como parâmetros do perfil metabólico do potencial doador, como dosagem de íons, função hepática, função renal e gasometria arterial e venosa central.

Considera-se relevante o estudo epidemiológico do perfil clínico dos potenciais doadores não somente pela escassez de dados levantados em nosso meio, como também na literatura internacional<sup>31</sup>. As filas de espera superam a capacidade de doação e mesmo assim ainda não há um registro de possíveis causas de mortalidade precoce ou não dos receptores de órgãos transplantados, o que possivelmente tem relação com o perfil do doador cadáver. Além disto, há subnotificação dos diagnósticos de ME no país e há poucos hospitais com serviços exclusivos de atenção à captação de órgãos.

O SAV do HJXXIII tem um grande potencial na captação de múltiplos órgãos, mas o estudo clínico epidemiológico deve ser incrementado. Isto possibilitará maiores intervenções quanto à detecção do possível doador e seu melhor manejo, com impacto em relação ao aproveitamento multiorgânico adequado.

- 
1. Diringer MN and Wijdicks EFM. Brain death in historical perspective. Brain death. Capítulo 1. 2001. Lippincott Williams & Wilkins: 5-27.
  2. Wijdicks EFM. Brain death worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 2002; 58(1):20-5.
  3. Baron L, Shemie SD, Teitelbaum J, Doig CJ. Brief review: history, concept and controversies in the neurological determination of death. Can J Anaesth. 2006 Jun;53(6):602-8.
  4. Joynt RJ. A new look at death. JAMA 1984; 252: 680-682.

5. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N England J Med* April 19, 2001;344(16): 1215-1221.
6. Torpy JM. Brain death. *JAMA* May 14, 2008;299(18):2232.
7. Wijdicks EFM e Atkinson JLD. Pathophysiologic responses to brain death. Brain death in historical perspective. *Brain death. Capítulo 2*. 2001. Lippincott Williams & Wilkins:29-43.
8. Smith M, MBBS, FRCA. Physiologic changes during brain stem death – Lessons for management of the organ donor. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004;23(9S):S217-S222.
9. Keel, M, Trentz, O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury, Int. J. Care Injured* 2005;36: 691-709.
10. Chan, J. Y. H, Chang, A. Y. H, Chan, S. H. H. New insights on brain stem death: Fron bedside to bench 2005;77:396-425.
11. Plenz G, Eschert H, Erren M, Wichter T, Bohm M, Flesch M et al. The interleukin-6/interleukin-6-receptor system is activated in donor hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1508-1512.
12. Birks EJ, Owen VJ, Burton PB, Bishop AE, Banner NR, Khaghani A et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation. *Circulation* 2000;102:326-331.
13. Birks EJ, Burton PBJ, Owen V, Mullen AJ, Hunt D, Banner NR, et al. Elevated tumor necrosis factor-alfa and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts. *Circulation* 2000; 102 III-352-III-358.
14. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:425-435.
15. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury, Int. J. Care Injured* 2007;38:1932-1400.
16. BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1. 480/97.
17. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes. 2006. Ano XII. Nº. 1.
18. Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation* 2006;82:1032-1036.
19. Mello SL, Silva RMFL e Costa Filho LR. FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. POP Nº 022. Fola 01/14. Estabelecido em 10/05/2008. Última revisão em 10/05/2008.
20. Troppmann C. Management of the organ donor in Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. Sixth Edition 2008;Pp:2091-2115.
21. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *CMAJ*. March 14, 2006; 174(6):S13-S30.
22. Callewaere C, Banisadr G, Rostène W and Parsadaniantz SM. Chemokines and chemokine receptors in brain: implication in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology* 2007;38:355-363.
23. Kadhim HJ, Duchateau J and Sébire. Citokines and Brain Injury: Invited Review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2008;23(4):236-249.
24. Czura CJ and Tracey KJ. Autonomic neuronal of immunity. *Journal of Internal Medicine* 2005;257:156-166.
25. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation* 2007 Feb;117(2):289-96.

26. Lucas S-M, Rothwell NJ and Gibson. The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology* 2206;147:S232-S240.
27. Morris PJ, FRS. Transplantation – A medical miracle of the 20<sup>th</sup> century. *N Engl J Med* 2004 Dec;351(26):2678-2679.
28. Pereira, WA. História dos Transplantes in Pereira, WA. Manual de Transplante de órgãos e tecidos. Guanabara Koogan. 2004. 3<sup>a</sup>. Edição. Pp 1-8.
29. Cardoso, MA e Matos, NA. Aspectos legais e éticos in Pereira, WA. Manual de Transplantes de órgãos e tecidos. Guanabara Koogan. 2004. 3<sup>a</sup>. Edição. Pp. 9-57.
30. Pereira, WA, Fernandes, RC, Soler, WV. I reunião de diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2003. Campos do Jordão – São Paulo.
31. RBT. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XIV – 2. Janeiro/dezembro de 2008.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

O objetivo geral foi de avaliar o perfil clínico-epidemiológico e imunológico dos possíveis e potenciais doadores de múltiplos órgãos internados no Hospital de Pronto Socorro João XXIII.

### **2.2. Objetivos Específicos**

**2.2.1.** Avaliar o perfil clínico dos potenciais doadores de múltiplos órgãos internados no Serviço de Assistência à Vida do Hospital João XXIII, quanto aos dados clínicos (sexo, idade, dados antropométricos, causa da morte encefálica, antecedentes pessoais, história familiar) e laboratoriais.

**2.2.2.** Avaliar o perfil inflamatório dos potenciais doadores através das dosagens por meio da técnica de “Cytometric Bead Array” dos seguintes mediadores: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12; IL-10T, TNF e IFN GAMA.

**2.2.3.** Verificar o tempo de permanência dos potenciais doadores no Serviço de Assistência à Vida e sua evolução até a captação dos órgãos após a autorização da família, ou seja, verificar a ocorrência de possíveis distúrbios hidroeletrólíticos, acidobásicos, metabólicos, hemodinâmicos e térmicos e o manejo dos mesmos.

**2.2.4.** Verificar a interferência da produção de mediadores inflamatórios na captação de múltiplos órgãos;

### **3. ARTIGO 1: AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE POSSÍVEIS E POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS PARA TRANSPLANTES INTERNADOS NO HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO JOÃO XXIII.**

#### **3.1. Resumo**

Poucos são os estudos publicados sobre o perfil clínico e a evolução hospitalar dos doadores de órgãos, cujas características irão implicar na mortalidade do transplantado, assim como no número de transplantes realizados e no número de órgãos viáveis para transplante. Levantou-se os dados clínicos e epidemiológicos de 120 pacientes, possíveis e potenciais doadores de órgãos, internados no HJXXIII entre julho de 2007 e junho de 2008. Foi observado que 74,16% destes pacientes eram do sexo masculino, com idade média de  $34,92 \pm 15,80$  anos e tempo de permanência hospitalar médio de 2,38 dias. A principal causa de morte encefálica foi o traumatismo crânio-encefálico ocorrido em 80% destes pacientes, seguido de acidente vascular encefálico em 18,3%. A confirmação de morte encefálica foi concluída em 65 (54,1%) pacientes. Utilizou-se aminas em 110 (91,6%) dos pacientes e desenvolveram sepse 11 pacientes (9,1%). Dos potenciais doadores 11 (16,9%) apresentaram PC com resposta às manobras de reanimação. Tornaram-se doadores de órgãos 44 (36,6%) pacientes. Houve associação entre sexo masculino e menor comprometimento hemodinâmico ( $p= 0,005$ ), predomínio do sexo masculino nos pacientes com TCE ( $p= 0,001$ ), os quais eram mais jovens (31,8 versus 47,1 anos,  $p=0,000$ ) e com menor comprometimento hemodinâmico, sem influência do uso ou dose de amina ou a doação de órgãos. Comparando-se os possíveis (55 pacientes) e potenciais doadores (65 pacientes), os grupos foram semelhantes em relação ao sexo, idade, uso de aminas, com diferença quanto ao nível pressórico, com menor comprometimento naquele segundo grupo ( $p= 0,000$ ). Houve uma tendência ao predomínio do TCE entre os potenciais doadores. Os pacientes com suspeita, clínica ou diagnóstico, de ME eram jovens, com predomínio do sexo masculino, sendo o principal diagnóstico o TCE e com alta taxa de suporte hemodinâmico. A conclusão de ME foi possível em 54,16% desses pacientes, apresentando os potenciais doadores de órgãos menor comprometimento hemodinâmico, sem influência do sexo ou da idade, resultando em doadores efetivos 36,66% de toda a população.

**Palavras-Chave:** Morte encefálica; doador de tecidos, transplantes, traumatismo encefálico e acidente cerebral vascular.

### **3.2. Abstract**

Background: A few papers discuss about organ donor clinical profile and management as the result will be implicate in transplantation mortality, and the number of the organs to transplant. Objectives: To analyze clinical and epidemiologic characteristics of brain-dead donors and its correlation with management between July, 2007 and June, 2008 in intensive care unite (ICU) of unique tertiary care hospital. Methodology: We evaluated 120 patients clinical and epidemiologic profile to brain death suspicion with a mean age 34.9 years, 74.1% males, to time stay in ICU was 2.38 days. Results: The main cause of the brain death was brain injury (80%) follow the stroke (18.3%). The use of the vasoactive agents was 91.6%, the brain-dead was confirmed in 54.1%, and effective donors were 36.6%. 9.1% of the brain death patients have sepsis, and 16.9% has a cardiac arrest to response to cardiopulmonary resuscitation. We found correlation between males and brain injury ( $p = 0.001$ ), and youngest ( $p = 0.000$ ) with lower hemodynamic instability without correlation to vasoactive agents use or dosage or organ donation. All the patients to confirm or not brain death was youngster, males, to brain injury and high hemodynamic support. Conclusions: The brain death confirmation was possible in 54.16% of this patients represent lower hemodynamic instability, without correlation to gender and age, resulting in organ donor 36.66% of these patients.

[Keywords: Brain death, organ donor, transplantation, brain injury, stroke.]

### **3.3. Introdução**

Os transplantes podem ser vistos como um grande avanço médico do século XX. Há 50 anos o transplante de múltiplos órgãos passou a representar uma melhora significativa na qualidade de vida de pacientes em estágio final de falência orgânica, assim com a única alternativa para sobrevivência de outros, sendo uma forma importante de tratamento <sup>1-5</sup>.



Em diversos países há diferentes políticas de estímulo à doação através de doadores vivos, parentes ou não; entretanto, a doação de doadores cadáveres, ou seja, advinda de doadores em morte encefálica (ME), é prática recomendada e aceita em quase todo o mundo <sup>6-11</sup>. As políticas públicas levam em consideração questões sócio-culturais e legais tanto para a caracterização da ME, como para a organização das prioridades nas filas de transplantes. Há um aumento no número de pacientes que aguardam nas listas de espera em relação ao número de doações, o que leva a morte de alguns ainda na fila. Por outro lado, há subnotificação dos diagnósticos de ME no país e há poucos hospitais com serviços exclusivos de atenção à captação de órgãos <sup>14-20</sup>. Aliado a isto, as características dos doadores irão implicar na mortalidade precoce ou tardia do transplantado, assim como no número de transplantes realizados e no número de órgãos viáveis para transplante<sup>7</sup>. Para melhorar esta situação há que se conhecerem as características desses doadores, resultando em seu manejo mais racional e na expansão dos critérios de aceitação dos doadores. Para tal, faz-se necessária minuciosa pesquisa do perfil clínico dos potenciais doadores em nosso meio através de estudos que ainda são escassos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu metas para tentar reduzir as filas de transplantes<sup>12</sup>. No Brasil este índice ainda é abaixo do proposto e do possível, diferente de países como Espanha, Canadá e Estados Unidos. A taxa mundial estimada é de 50 a 60 potenciais doadores por milhão da população por ano, sendo almejada uma efetivação da doação superior a 50% destes potenciais doadores <sup>13</sup>.

O Hospital de Pronto Socorro João XXIII (HJXXIII), referência de assistência ao trauma no Estado de Minas Gerais, com cerca de 350 atendimentos por dia, tem grande potencial para a captação de múltiplos órgãos para doação no país, chegando a notificar mais de 100 casos de suspeita ME por mês à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos da região (CNCDO), o MG - Transplante (MG-Tx). Estes pacientes são recebidos na sala de politrauma, na maioria das vezes devido a traumatismo crânio-encefálico e levados ao bloco cirúrgico para procedimentos, onde poderão permanecer na sala de recuperação pós-anestésica ou serem encaminhados para o Centro de Tratamento Intensivo (CTI) ou para o Serviço de Assistência à Vida (SAV).

O CTI do HJXXIII conta com 50 leitos ativos e a demanda de leitos permanece alta. Desta forma, muitos pacientes neurológicos com escala de coma de Glasgow igual ou inferior a 3 acabam por não conseguir vaga no CTI. Por iniciativa do HJXXIII em colaboração com o MG-Tx, criou-se um espaço dentro da sala de emergências clínicas, com três leitos capacitados para terapia intensiva e destinados aos pacientes com suspeita clínica de ME ou possíveis doadores, denominado Serviço de Assistência à Vida (SAV).

Assim, este trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar o perfil clínico dos possíveis e potenciais doadores de múltiplos órgãos internados no SAV, no CTI, na Sala de Politrauma e na Sala de Recuperação Pós-Anestésica do HJXXIII no período de julho de 2007 a junho de 2008.

### **3.4. Métodos**

Trata-se de um estudo observacional, transversal e prospectivo. A população foi constituída de 120 pacientes consecutivos com suspeita clínica ou diagnóstico de ME, internados no HJXXIII, classificados como possíveis e potenciais doadores, no período de um ano, cujos familiares ou responsáveis legais aceitaram que os mesmos participassem do estudo.

Tanto o projeto quanto o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do HJXXIII da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (ANEXOS I, III e IV). Os familiares ou responsáveis legais dos pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE, o que não implicava em doação de órgãos. Nenhum dos familiares ou responsáveis consultados se recusou a assinar o TCLE e a participar do trabalho.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial e verificados os dados do prontuário quanto à abordagem e evolução, sem interferência na sua assistência. Os dados clínicos e de manejo analisados foram os seguintes: sexo, idade, frequência cardíaca, pressão intra-arterial, diagnóstico do coma irreversível,

ocorrência de parada cardíaca, uso de aminas vasoativas, tempo de permanência hospitalar e confirmação do diagnóstico de ME. Este diagnóstico foi considerado conclusivo quando todas as provas obrigatórias foram realizadas de acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina número 1480 de 08/08/1997. Os dados laboratoriais avaliados foram: sódio, potássio, cálcio, cloro, magnésio, glicemia, uréia, creatinina, leucometria, plaquetas, hemoglobina, hematócrito, gasometria arterial, creatinofosfoquinase (CPK), sua fração MB (CK-MB), troponina cardíaca I, proteína-C reativa, lactato, transaminases (ALT, AST), gama-glutamilttransferase, amilase, fosfatase alcalina e lipase. As sorologias foram realizadas pelo MG-Tx, a saber: sorologia para *Trypanossoma cruzi*, sorologias para hepatites (anti-HCV, HBS-Ag, anti-HBs/HBc), para sífilis (LUES-FTA-ABS, LUES-VDRL), vírus da imunodeficiência humana (HIV), HTLV I e II, *Toxoplasma gondii* e citomegalovírus. Os dados dessas avaliações foram anotados para cada paciente em uma ficha clínica (anexo IV). O termo de confirmação de ME segundo a resolução do Conselho Federal de Medicina 1480 de 08/08/1997 também foi utilizado (ANEXO II).

Para análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Science), versão 12.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis discretas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão para as variáveis contínuas. Para comparar os dados categóricos foi utilizado o teste de qui-quadrado e, se presente as restrições de Cochran, o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Foi fixado em 0.05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

### **3.5. Resultados**

#### **CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA E SUA EVOLUÇÃO**

Destes 120 pacientes, 89 (74,17%) foram do sexo masculino e 31 (25,83%) do sexo feminino. A idade média foi de  $34,92 \pm 15,80$  anos, variando de 11,64 meses a 79 anos. Os demais dados clínicos e laboratoriais dos pacientes estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1: Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes estudados.

VARIÁVEIS	MÉDIA	DESVIO PADRÃO (DP)
Pressão intra-arterial (mmHg)	80,00	18,92
Frequência Cardíaca (bpm)	109,88	19,89
Sódio (mmol/L)	147,78	9,99
Potássio (mmol/L)	4,07	1,00
Cálcio (mg/dL)	7,76	0,94
Cloro (mmol/L)	116,27	11,27
Magnésio (mg/dL)	2,04	1,68
Glicose (mg/dL)	155,54	61,46
Uréia (mg/dL)	38,28	21,09
Creatinina (mg/dL)	1,58	0,99
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	11027,40	6245,15
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	135839,82	110906,58
Hemoglobina (g/dL)	10,95	2,30
Hematócrito (%)	33,31	8,01
CK (UI/L)	9277,97	47606,78
CK-MB (UI/L)	48,48 (mediana 22,00)	85,07
Troponina I ng/dL	1,16 (mediana 0,91)	1,63
AST (UI/L)	200,45 (mediana 86,00)	543,88
ALT (UI/L)	96,40 (mediana 46,00)	252,35
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39,06	17,57

Legendas: N- número de pacientes; DP - desvio padrão; PIA - pressão intra-atrial, FC - frequência cardíaca; Nor - noradrenalina; PaCO<sub>2</sub> - Pressão arterial de CO<sub>2</sub>; BE - excesso de base; CK - creatinofosfoquinase; CK-MB - creatinofosfoquinase fração MB; PCR - Proteína C-reativa; AST - Aspartato aminotransferase; ALT - Alanina aminotransferase ; GGT - gama-glutamilttransferase; FA - Fosfatase alcalina.

As sorologias descritas na metodologia foram realizadas em 85 pacientes, dos quais dois apresentaram sorologia positiva para hepatite B. Todas as demais sorologias foram negativas nesses 85 pacientes.

Quanto à causa do coma, que pode ter sido ou não diagnosticado como morte encefálica, observou-se que 96 pacientes (80%) foram vítimas de traumatismo crânio-encefálico; 20 (16,66%) de acidente vascular encefálico hemorrágico; um (0,83%) de acidente vascular encefálico isquêmico e três por outras causas. Essas outras causas foram um (0,83%) por tentativa de suicídio com enforcamento e os outros dois (1,66%) por tentativa de suicídio por intoxicação exógena com ingestão de cloridrato de amitriptilina.

O tempo de permanência hospitalar destes pacientes apresentou uma média de  $2,38 \pm 1,53$  dias, sendo a mediana de dois dias, variando de zero a 10 dias.

O diagnóstico de ME foi conclusivo em 65 pacientes (54,16%). Quanto aos 55 pacientes (45,83%) cujos testes não foram conclusivos, observou-se hipercapnia persistente em 12 deles, hipernatremia de difícil controle em 12 e parada cardíaca (PC) em 31 pacientes deste grupo. Além disso, foram detectados sífilis em um paciente, sepse em dois pacientes, hepatite C em um paciente, recusa familiar em prosseguir com o teste em um paciente e em dois pacientes não houve justificativa descrita no prontuário.

Quanto aos pacientes estudados, 91 (75,83%) desenvolveram diabetes insipidus e todos fizeram uso de acetato de desmopressina. Treze pacientes (10,83%) receberam transfusão de concentrado de hemácias. Entretanto, 38 pacientes apresentaram hemoglobina inferior a 10 mg/dL e 30 deles não foram hemotransfundidos.

Foi administrada noradrenalina em 110 pacientes cuja dose média foi de  $54,89 \pm 55,64$   $\mu\text{g}/\text{min}$  (mediana de 36,98  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), sendo a dose máxima de 370,19  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Desenvolveram sepse 11 pacientes (9,16%). Onze potenciais doadores (16,92%) apresentaram PC e responderam às manobras de reanimação.

Tornaram-se doadores de órgãos 44 pacientes (36,66%). Desses doadores, três foram submetidos à retirada de córneas com o “coração parado”, sem o diagnóstico estabelecido de ME, sendo considerados por isto possíveis doadores.

## ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS

### SEXO

Foram comparadas as variáveis clínicas com o sexo dos pacientes. Os resultados estão dispostos nas tabelas 2 e 3, segundo os testes de Mann-Whitney e de qui-quadrado, respectivamente.

Tabela 2: Associação entre sexo e outras variáveis clínicas segundo o teste de Mann-Whitney.

SEXO	N	Variáveis	MÉDIA	DP	P
MASCULINO	89	Idade	33,84	15,51	0,143
FEMININO	31		38,03	16,48	
MASCULINO	89	PIA	82,90	1,87	0,005
FEMININO	31		71,67	3,60	
MASCULINO	89	FC	109,91	19,98	0,931
FEMININO	31		109,80	19,97	
MASCULINO	82	USO DE AMINAS	56,10	6,29	0,617
FEMININO	26		51,20	9,76	

N: Número de casos; DP: Desvio Padrão; PIA: Pressão intra-arterial; FC: Frequência cardíaca.

Tabela 3: Associação entre sexo e outras variáveis clínicas segundo o teste de qui-quadrado.

Variável	Masculino	Feminino	p
TCE/AVE	78/10	18/12	0,001
PC	23	12	0,160
USO DE AMINAS	82	26	0,152
Doador de órgãos	33	11	0,874
Doador de múltiplos órgãos	30	11	0,561

TCE: Traumatismo crânio-encefálico; AVE: Acidente vascular encefálico; PC: Parada cardíaca.

## CAUSAS DE COMA

Foram estudadas as associações entre as causas de coma e as variáveis clínicas, de manejo e de evolução dos pacientes, sendo as mesmas sumariadas nas tabelas 4 e 5. Noventa e seis pacientes apresentaram TCE e 22 AVE.

Tabela 4: Associação entre as causas de coma e variáveis clínicas segundo o teste de Mann-Whitney:

Variáveis	CAUSA DE COMA	MÉDIA	DP	p
IDADE	TCE	31,87	15,51	0,000
	AVE	47,18	16,48	
PIA	TCE	82,95	16,93	0,000
	AVE	66,61	19,76	
FC	TCE	111,49	2,00	0,142
	AVE	104,45	4,23	
Dose de amina	TCE	55,20	5,95	0,261
	AVE	47,96	12,41	
Tempo de permanência hospitalar	TCE	2,35	1,43	0,810
	AVE	2,45	1,96	

N: Número de casos; DP: Desvio padrão; TCE: Traumatismo crânio-encefálico; AVE: Acidente vascular encefálico; PIA: Pressão intra-arterial; FC: Frequência cardíaca.

Tabela 5: Associação entre as causas de coma e variáveis clínicas segundo o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Variável	TCE	AVE	P
Uso de amina	87	19	0,431
PC	26	7	0,811
Doador de órgãos	40	4	0,051
Doador de múltiplos órgãos	37	4	1,00

PC: Parada cardíaca; TCE: Traumatismo crânio-encefálico; AVE: Acidente vascular encefálico.

## COMPARAÇÃO ENTRE POSSÍVEIS E POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS.

Nesta casuística houve 55 possíveis doadores e 65 potenciais doadores de órgãos. Para análise entre os possíveis e potenciais doadores de órgãos, foram feitas as comparações entre variáveis clínicas destes dois grupos sendo os resultados expostos nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Comparação das variáveis clínicas entre possíveis e potenciais doadores de órgãos segundo o teste de Mann-Whitney:

Variáveis	Doador	MÉDIA	DP	p
IDADE	Possível	38,14	16,70	0,070
	Potencial	32,19	14,57	
PIA	Possível	74,03	20,05	0,000
	Potencial	85,06	16,42	
FC	Possível	107,83	22,93	0,576
	Potencial	111,62	16,90	

N: Número de casos; DP: Desvio padrão; PIA: Pressão intra-arterial; FC: Frequência cardíaca.

Tabela 7: Comparação das variáveis clínicas entre possíveis e potenciais doadores de órgãos segundo o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Variável	Possível	Potencial	P
Masculino/feminino	40/15	49/16	0,740
TCE/AVE	39/14	57/8	0,050
Uso de aminas	49	59	0,753

### 3.6. Discussão

Há interesse e urgência em se expandir os critérios para aceitação dos doadores de órgãos devido ao crescimento das listas de espera, sendo importante, além do desempenho logístico, o reconhecimento dos possíveis e potenciais doadores e sua notificação às centrais de transplante. Este estudo em questão permitiu conhecer e analisar o perfil desses pacientes em um hospital de trauma, identificando também algumas causas da não confirmação da ME.



Em relação ao sexo, a predominância do sexo masculino na casuística deste estudo é correlata aos estudos epidemiológicos observados no Brasil, apesar de ainda maior em sua proporção<sup>20,21</sup>. O Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) publicado em 2008 demonstrou que 59% dos doadores de órgãos no Brasil foram do sexo masculino, sendo 61,43% a proporção no estado de Minas Gerais<sup>20</sup>. Já o estudo da OPO-UNICAMP (Organ Procurement Organization) em São Paulo, demonstrou maioria feminina, 57,14%, sendo considerados somente os doadores de fígado<sup>22</sup>. Entretanto, deve se levar em conta que este percentual de 74 do presente estudo é referente aos possíveis e aos potenciais doadores e não somente ao grupo de doadores efetivos. Além disto, o estudo foi realizado em uma única instituição, o HJXXIII, em cujo perfil de assistência é o atendimento ao politraumatizado.

A média de idade de 34,92 anos também está próxima à apontada pela literatura. Em países como Canadá, Estados Unidos e Espanha, as médias de idade têm aumentado ao longo dos anos, assim como os limites de doação relacionados aos extremos<sup>14, 20-26</sup>. Isto reflete a reação de expansão dos critérios de doadores frente ao aumento do número de pacientes na lista de espera e frente à redução do número de doadores em alguns períodos.

Quanto às diversas variáveis clínicas analisadas, observou-se que, apesar de haver um protocolo hospitalar<sup>27,29</sup> bem definido e atualizado, nem todos os dados contidos na ficha clínica (anexo IV) foram colhidos pelas equipes responsáveis. Esta realidade ocorre em outras regiões do Brasil, visto que uma pesquisa realizada entre professores de medicina detectou que 53% dos mesmos não sabem medidas para o manejo de pacientes em ME e 44% não têm conhecimento para o diagnóstico de ME<sup>30</sup>.

Em decorrência da resposta inflamatória, exames de funções cardíaca, hepática, pulmonar e renal e diversos marcadores indiretos como leucócitos, plaquetas, CK, CK-MB e troponina cardíaca I apresentaram variações acima do normal conforme já descrito na literatura<sup>29</sup>.

Todas as sorologias para a investigação de doenças infecto-contagiosas que pudessem interferir na captação foram realizadas pelo MG-Tx. O procedimento pelas

equipes médicas do HJXXIII era o de informar ao MG-Tx no momento em que havia a suspeita clínica de um potencial doador. Muitas vezes as sorologias foram realizadas antes da conclusão do teste de apnéia, e em outras vezes deixou de ser realizada, pois apesar da suspeita de um potencial doador esse evoluiu para PC antes da caracterização da ME. Isto justifica terem sido feitas sorologias de 85 pacientes e não dos 120, assim como justifica a sorologia de alguns possíveis doadores ao invés de sua realização somente naqueles em que se confirmou a ME.

Estes pacientes sofreram trauma direto ou indireto, o que resultou em processos metabólicos e inflamatórios que compõem uma gama de eventos conhecidos como resposta metabólica ao trauma<sup>31,32</sup>. Há que se considerar que como 91,66% deles fizeram uso de noradrenalina, as aferições de PIA e FC estão sobre a influência destes fármacos.

Os protocolos de manejo dos possíveis e potenciais doadores de múltiplos órgãos para transplantes apontam como principal objetivo a manutenção da perfusão tecidual, o que é definido como manter a PIA em torno de 100 mmHg, a hemoglobina igual ou maior que 10 mg% e o hematócrito igual ou maior a 30%<sup>28</sup>. Houve uma tendência dos valores da PIA, da hemoglobina e do hematócrito limítrofes e até abaixo do esperado para a manutenção de uma perfusão sangüínea adequada, observados nos resultados, o que novamente demonstra o papel relevante do intensivista em várias etapas do processo de manejo daqueles pacientes. Em relação a outras complicações, como as metabólicas e hidro-eletrolíticas, os dados do presente estudo estão em consonância com a literatura. Dentre as diversas alterações metabólicas, é observada uma tendência à hipercapnia, acidose metabólica, alterações iônicas, principalmente hipernatremia e intolerância a insulina com hiperglicemia<sup>29,34,35</sup>.

Torna-se importante a constatação de um equívoco quanto à necessidade de hemotransfusão que foi menosprezada. Viu-se que do grupo estudado 31,66% apresentavam hemoglobina menor que 10 mg/dL e hematócrito menor que 30%, fato que indica a necessidade de hemotransfusão para a manutenção da adequada perfusão. Porém, somente 21.06% destes pacientes foram hemotransfundidos, o que contrasta com o recomendado pela literatura<sup>29, 35-37</sup>.

Durante a permanência hospitalar dos pacientes, houve PC em 25,83% dos pacientes estudados e, considerando-se somente os potenciais doadores de órgãos, esta proporção foi de 16,92%, próximo do relatado na literatura nacional<sup>38</sup>.

O fato de o HJXXIII ser tradicionalmente um hospital que atende a pacientes politraumatizados, justifica ser a principal causa de ME o TCE, a qual a literatura geralmente aponta o AVE como a principal causa<sup>20-22</sup>, principalmente quando se avaliam os períodos contemporâneos<sup>38,39</sup>.

Em relação ao tempo de permanência hospitalar, observa-se que é um dado pouco explorado na literatura. Este dado foi bem explícito no estudo espanhol, que demonstrou uma diminuição longitudinal desse tempo, chegando a 49% dos casos à duração de um dia, no período compreendido entre os anos de 2000 a 2004<sup>14</sup>. No estudo em questão, a média do tempo de permanência hospitalar foi de 2,38 dias, alcançando até 10 dias, o que pode demonstrar não somente a gravidade dos casos, como também um manejo inadequado destes pacientes<sup>31</sup>.

Nesta casuística, o diagnóstico conclusivo de ME foi estabelecido em 65 pacientes (54,16%), sendo doadores de órgãos 44 pacientes (36,66%). Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no ano de 2008 houve 5992 potenciais doadores de múltiplos órgãos no Brasil, com efetivação de doação em 21,97% desses<sup>20</sup>. Em Minas Gerais, o estado onde se realizou o presente estudo, houve naquele mesmo ano 478 potenciais doadores, resultando em 32% de doadores efetivos. As causas que limitaram o diagnóstico de ME são as apontadas como complicações ocorridas nos possíveis e potenciais doadores de múltiplos órgãos ou complicações resultantes de injúria encefálica direta (TCE, por exemplo) ou indireta (AVE e outras causas)<sup>20,29,31</sup>. O Registro Brasileiro de Transplantes faz alusão às causas de não efetivação de doação em potenciais doadores e considera no Brasil 23,6% delas relacionadas à PC, 14% a contra-indicação médica, 11,6% a outras causas, 6,5% a ME não confirmada e 0,2% a infra-estrutura inadequada. Porém não especifica quais as estruturas intra-hospitalares e de recursos humanos seriam as mais adequadas, quais foram as contra-indicações médicas, os motivos da PC, o porquê da não confirmação da ME e quais as outras causas<sup>20</sup>. No presente estudo, as causas identificadas foram os distúrbios metabólicos e

eletrolíticos em 20% e a PC em 31% daqueles pacientes, sendo esta última proporção acima do relatado no meio nacional. Isto pode ser explicado pelo perfil de assistência ao paciente politraumatizado do HJXXIII.

Quanto às comparações entre o sexo e outras variáveis clínicas, não se observou diferença significativa quanto à idade e à FC. Entretanto, houve diferença significativa quanto a PIA, sendo esta variável maior no sexo masculino. Ao se verificar a dose de amina e a proporção de pacientes sob uso da mesma, não há diferença entre os sexos. Na revisão de literatura, não foram encontrados dados entre associação entre sexo e essas variáveis clínicas.

As associações entre as causas de coma e variáveis clínicas, demonstraram que pacientes com TCE eram mais jovens, com predomínio do sexo masculino e apresentaram menor comprometimento hemodinâmico, resultando em uma tendência a doação de algum órgão. Este predomínio de TCE no sexo masculino e nos mais jovens também é relatado na literatura, pela sua maior exposição a causas violentas<sup>28</sup>. Em relação ao perfil hemodinâmico, a dose de aminas e o número de pacientes sob uso das mesmas não foram diferentes quanto à causa do coma. Entre aqueles com TCE severo, segundo a literatura<sup>40</sup>, ocorre hipotensão entre 16% a 32% dos pacientes e por outro lado naqueles com AVE hemorrágico 75% apresentam níveis pressóricos sistólicos superiores a 140 mmHg<sup>41</sup>. Desta maneira, nesta casuística o menor comprometimento hemodinâmico entre pacientes com TCE em parte pode ser explicado pelo predomínio de homens neste grupo, os quais apresentaram maior PIA.

Quanto às comparações de variáveis clínicas entre possíveis e potenciais doadores de órgãos, houve diferença estatisticamente significativa em relação a PIA, sendo que os potenciais doadores apresentaram menor comprometimento hemodinâmico, sem influência do sexo, da idade, da FC e do uso de aminas. E houve uma tendência da causa do coma ser o TCE entre os potenciais doadores. O menor comprometimento hemodinâmico era esperado, visto que os potenciais doadores resultaram em maior proporção de doadores efetivos, ou 93,18%, sendo eleitos aqueles em condições clínicas mais viáveis. O perfil de assistência ao neurotrauma do hospital onde foi desenvolvido o presente estudo explica a tendência da causa do

coma ter sido o TCE. Quanto aos demais dados, não há na literatura comparação quanto às variáveis clínicas entre possíveis e potenciais doadores de órgãos, sendo evidenciado apenas a proporção de 22% de efetivos doadores entre os potenciais doadores e a taxa de 81% de retirada de múltiplos órgãos<sup>42</sup>.

### **3.7. Conclusão**

Este estudo demonstrou que os pacientes com suspeita clínica ou diagnóstico de ME eram jovens, com predomínio do sexo masculino, sendo a principal causa do coma o TCE e com alta taxa de suporte hemodinâmico. O diagnóstico conclusivo de ME foi possível em 54,16% desses pacientes, apresentando os potenciais doadores de órgãos menor comprometimento hemodinâmico, sem influência do sexo ou da idade, resultando em doadores efetivos 36,66% de toda a população.

### **3.8. Referências**

1. Morris JP, FRS. Transplantation - A medical miracle of 20<sup>th</sup> Century. N England J of Med 2007; 351(26):2678-2680.
2. Diringier MN and Wijdicks EFM. Brain death in historical perspective. Brain death. Capítulo 1. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 5-27.
3. Baron L, Shemie SD, Teitelbaum J, Doig CJ. Brief review: history, concept and controversies in the neurological determination of death. Can J Anaesth 2006 Jun; 53(6):602-8.
4. Joynt RJ. A new look at death. JAMA 1984; 252:680-682.
5. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. N England J Med 2001; 344 (16):1215-1221.
6. Cardoso, MA e Matos, NA. Aspectos legais e éticos in Pereira, WA. Manual de Transplantes de órgãos e tecidos. Guanabara Koogan. 3<sup>a</sup>. Edição, 2004, pp. 9-57.
7. Genç R. The logistics management and coordination in procurement phase of organ transplantation. Tohoku J Exp Med 2008; 216:287-296.
8. Jeffrey S. Brain death guidelines vary widely at top US neurological hospitals. Medscape Medical News. 2007: Acessado em 09 de junho de 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/564125>
9. Ullah S, Zabala L, Watkins B and Schmitz ML. Cardiac organ donor management. Perfusion 2006;21:93-98.
10. Wijdicks EFM. Brain death worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 2002; 58 (1):20-25.
11. BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1.480/97.
12. Shimazono Y. The state of the international organ trade: a provisional Picture based on integration of available information. World Health Organization 2007; 85; 12: 955-962.

13. Garcia DV. A política de transplantes no Brasil. Painel desenvolvido em sessão da Academia sul-rio-grandense de medicina no dia 26/08/2006. Revista da AMRIGS, Porto Alegre 2006;50(4):313-320.
14. Almenar-Pertejo M, Almenar L, Martínez-Dolz L, Campos J, Galán J, Gironés P e Salvador A. Study of the evolution of the clinical profile of heart donors. Transplantation Proceedings 2006;38:2529-2530.
15. Pereira, WA, Fernandes, RC, Soler, WV. I reunião de diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Campos do Jordão. São Paulo, 2003.
16. Ribeiro de Castro, MC, Nothen, RR. Atividade de doação de órgãos em unidades de tratamento intensivo (UTIs). Publicação da ABTO 2005, pp.1-59.
17. Lietz, K, John, R, Mancini, DM, et al. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on transplant waiting list: implications for donors selection criteria. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1562-1564.
18. Del Rizzo, D, Menkis, AH, Pflugfelder, PW, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1999; 18: 310-319.
19. Braunfeld, MY. Cadaveric donor. Anesthesiology Clin N Am 2004; 22: 625-631.
20. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes 2008. Ano XIV. Nº. 2 – Janeiro/Dezembro 2008, pp. 22-25.
21. Boin IFSF, Kajikawa P, Palmiero HOM, Zambeli H, Stucchi R, Iracema Leonardi M e Sérgio Leonardi L. Profile of cadaveric liver donors of the OPO-UNICAMP from 2002 to 2006. Transplantation Proceedings. 2008. 40, 657-659.
22. Lovén C, Fiman S, Olausson M e Bäckman L. The cadaveric organ donor program of Sahlgrenska University Hospital, 1977 to 2005. Transplantation Proceedings 2006; 38: 2631-2632.
23. Tenn-Lyn NA, Doig CJ, Shemic SD, Teitelbaum J e Cass DE. Potential organ donors referred to Ontario neuro-surgical centers. Neuroanesthesia and Intensive Care 2006; 53:732-736.
24. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall, JE, Mone T, Laeng R, Freise CE e Rao, OS. Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. American Journal of Transplantation. 2008; 8 (Part 2): 922-934.
25. Orens JB, Boehler A, Perrot M, Estenne M, Glanville AR, MBBS, FRACP, Stude SM, Van Raemdonck D, Waddel T, RFRCS e Snell GI. A review of lung transplant donor acceptability criteria. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2003; 22(11):1183-1200.
26. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, Freeman RB and Belghiti. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. Liver Transplantation 2008; 14:1694-1707.
27. Mello SL, Silva RMFL e Costa Filho LR. FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. POP Nº 022. Fola 01/14. Estabelecido em 10/05/2008. Última revisão em 10/05/2008.
28. Melo JRT, Silva RA e Moreira Jr ED. Características dos pacientes com traumatismo cranoencefálico na cidade do Salvador, Bahia. Brasil. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62(3-A):711-715.

29. Troppmann C. Management of the organ donor in Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. Sixth Edition 2008;Pp:2091-2115.
30. Amaral AS, Roza BA, Galvao FH, Jardim KM, Medina-Pestana JO. Knowledge of organ donation among one group of Brazilian professors of medicine. *Transplant Proc* 2002; 34: 449-50.
31. Smith M, MBBS, FRCA. Physiologic changes during brain death-Lessons for management of the organ donor. *The journal of heart and lung transplantation* 2004;(Supl):S17-S22.
32. Keel M, Trentz. Pathophysiology of polytrauma. *Injury, Int. J. Care Injured* 2005;36:691-709.
33. Oracio H, Drogue JA, Icolaos N and Adias EM. Hyponatremia. *The N England J of Med* 2007;342(20):1493-1499.
34. Zhang JZ, Jing L, Ma AL, Wang F, Yu X, Wang YL. Hyperglycemia increased brain ischemia injury through extracellular signal regulated protein kinase. *Pathology – Research and Practice* 2006;202:31-36.
35. Nicolas-Robin A, Amour J, Ibanez-Esteve, C, Coriat, P, Riau B e Lantern O. Effect of glucose-insulin-potassium in severe acute heart failure after brain death. *Critical Care Medicine* 2000;36.(10):2740-2745.
36. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, Greig PD, Brand T, Cockfield S, Keshavjee S, Nickerson P, Rao V, Guest C, Young K, Doig C, on behalf of the Pediatric Recommendation Group. Organ donor management in Canada: recommendations of forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ* 2006;174(6):S13-S29.
37. Salim A, Martin M, Brown C, Rhee P, Demetriades D and Belzberg H. The effect of a protocol of aggressive donor management implications for the National Organ Donor Shortage. *The journal of Trauma* 2006;61:429-435.
38. Paulo Manuel Pêgo Fernandes, Marcos Naoyuki Samano, Jader Joel Machado Junqueira, Daniel Reis Waisberg, Gustavo Sousa Noleto, Fabio Biscegli Jatene. Perfil do doador de pulmão disponibilizado no estado de São Paulo, Brasil, em 2006. *J Bras Pneumol* 2008;34(7):497-505.
39. R. Mizraji, I. Alvarez, R.I. Palacios, C. Fajardo, C. Berrios, F. Morales, E. Luna, C. Milanés, M. Andrade, E. Duque, F. Giron, J. Alfonso, S. Herra, C. Soratti, R. Ibar, and V.D. Garcia. Organ donation in Latin America. *Transplantation Proceedings* 2007;39:333–335.
40. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000;356:923-929.
41. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009;373:1632-1644.
42. ABTO. Registro Brasileiro de Transplantes 2008. Ano XIV. Nº. 2 – Janeiro/Dezembro 2008, pp. 22-25.

## **4. ARTIGO 2: ESTUDO DO PERFIL IMUNOLÓGICO DE PACIENTES EM MORTE ENCEFÁLICA ATRAVÉS DA DOSAGEM DE CITOCINAS.**

### **4.1. Resumo**

A morte encefálica (ME) induz uma resposta inflamatória maciça. A maioria dos transplantes são advindos de doadores vítimas de traumatismo crânio-encefálico (TCE). A possível relação entre o perfil clínico dos doadores de órgãos e as citocinas tem sido pouco explorada. O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil clínico dos doadores em ME internados em regime hospitalar de terapia intensiva e sua correlação com as dosagens de citocinas. Foram avaliados 40 pacientes com diagnóstico de ME, entre julho de 2007 e junho de 2008, com o consentimento dos familiares e/ou responsáveis legais. A idade média foi de  $31,92 \pm 14,15$  anos, sendo 72,5% dos pacientes do sexo masculino. Foram dosadas, através de citometria de fluxo, as interleucinas [IL]-1B, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, INF-gama (interferon gama) imediatamente após a confirmação da ME. Resultados: a principal causa de ME foi TCE (95%). Foram utilizadas aminas vasoativas em 95% dos pacientes e o tempo médio de permanência hospitalar foi de  $2,65 \pm 1,57$  dias. A doação efetiva de múltiplos órgãos ocorreu em 77,5% dos pacientes. As dosagens de IL (em pg/ml) foi IL-2 3.32, IL-4 2.63, IL-5 11.4, IL-10 25.99, INF 9.72 and TNF 2.32. Em 35% dos doadores a IL-6 foi superior a 5000 pg/ml. Não houve associação entre o nível de IL e o sexo, idade, exames laboratoriais ou doação de órgãos. A correlação de Pearson entre IL-6 and TNF foi 0.001 e entre IL-2 e IL-10TH2 foi de 0,002 e em relação à INFG foi de 0,005. Concluiu-se que os níveis de citocinas pró e antiinflamatórias encontram-se elevados em pacientes com ME e não houve diferença significativa entre o perfil clínico e laboratorial e o nível de citocinas.

**Palavras-Chave:** Morte encefálica, inflamação, transplante, doadores de tecidos, traumatismo encefálico, acidente cerebral vascular, citocinas, interleucinas e aminas.



## 4.2. Abstract

Background: Brain death induces a massive inflammatory response. The majority of transplants are derived from donors who suffered from brain injury. The possible relation of clinical profile and cytokines in donors has been poorly explored. Objectives: To analyze clinical characteristics of brain-dead donors and its correlation with cytokines profile in intensive care unit (ICU) of unique tertiary care hospital. Methodology: We evaluated 40 consecutive potential brain-dead organ donors (mean age 31,92 years, 72,5% males) between July, 2007, and June, 2008. Plasma cytokines (tumor necrosis factor, interleukin [IL]-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, INF-gamma, TNF) were measured immediately criteria for brain death (or confirmatory tests) and after obtaining consent from families. Cytokines were assessed by cytometric bead array in the plasma and the all laboratory personnel were blinded to clinical information. Results: The main cause of brain death was cerebral trauma (95%) and stroke. The use of vasoactive agents was 95%. The median time stay in ICU was  $2,65 \pm 1,57$  days and the 77,5% of patients were effective donors. Data (mean pg/ml) of cytokines were IL-2 3.32, IL-4 2.63, IL-5 11.4, IL-10 25.99, INF 9.72 and TNF 2.32. In 35% of donors IL-6 was above 5000 pg/ml. We did not find correlations (nonparametric statistical tests) between cytokines and gender, age, laboratory tests our organs donors. Pearson correlation between IL-6 and TNF was 0.001. IL-2 and IL-10TH2 was 0.002 and IL-2 and INFG were 0.005. Conclusions: Levels pro and anti-inflammatory cytokines were increased in brain-dead donors and were correlated. There was no difference among cytokines and clinical and laboratory profiles.

[Keywords: Brain death, inflammation, transplantation, organ donor, brain injury, stroke, cytokines, vasoactives agents.]

## 4.3. Introdução

As lesões diretas e indiretas ao encéfalo produzem resposta inflamatória referente ao trauma direto ou indireto, no qual a resultante é a quebra da barreira hematoencefálica e uma seqüência de eventos neuro-endócrino-imunológicos. São estas alterações que têm o seu início no encéfalo, porém com repercussão à distância em diversos órgãos e sistemas. Em conseqüência das causas do coma, a

morte encefálica (ME) apresenta características clínicas e inflamatórias semelhantes aos traumatismos crânio-encefálicos e aos diversos acidentes vasculares encefálicos<sup>1</sup>.

Devido à queda da barreira hematoencefálica, há edema e uma cascata de eventos resultantes e desencadeados pela liberação de citocinas ou interleucinas (IL). Estas citocinas podem desempenhar papel inflamatório e antiinflamatório, o que vai depender do ambiente e de suas inter-relações. Este tipo de inter-relação pode ser descrito em modelos estocásticos que demonstram a capacidade de diferenciação celular em subtipos específicos aos quais podem ser atribuídas determinadas funções<sup>1-3</sup>.

Pode-se caracterizar após um trauma uma resposta conhecida como imunoparalisia, em consequência de uma alta produção inicial de mediadores pró-inflamatórios e de uma disfunção no balanço imunológico. Isto poderá envolver estados de hiperinflamação, imunossupressão e até mesmo de ambos. É inevitável uma resposta inflamatória através de uma reação imune inata que inclui a produção de IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, fator de necrose tumoral (TNF), ativação de neutrófilos, polimorfonucleares e macrófagos em um processo oxidativo contínuo<sup>4</sup>.

Os privilégios da barreira hematoencefálica são rompidos através de uma injúria (trauma direto ou indireto), o que resulta na passagem de moléculas para dentro do líquido. Há migração de leucócitos ativando as células residentes do sistema nervoso central como a micróglia e astrócitos. Estes assumem função imunológica, produzindo citocinas no ambiente intratecal com neurotoxicidade e propagação da infamação<sup>5-8</sup>.

No quadro de ME, os mesmos eventos da injúria encefálica ocorrem e se propagam até a falência de múltiplos órgãos e sistemas, o que deverá ser evitado a tempo da concretização da doação de órgãos.

Ainda não se sabe com evidência que o tratamento do doador possa efetivamente reduzir a resposta inflamatória e a sua repercussão no receptor. Há estudos experimentais que sugerem que o estado de inflamação do doador em ME implique

em maior resposta do receptor nos processos de rejeição<sup>9,10</sup>. E há estudos que demonstram que o tratamento da inflamação no doador poderia facilitar a condução do receptor de órgãos<sup>11-13</sup>.

Em face do exposto, o presente estudo tem como objetivo analisar o perfil imunológico dos potenciais doadores de órgãos, através da dosagem de citocinas, correlacionando-o com as variáveis clínicas e laboratoriais.

#### **4.4. Métodos**

Foram estudados 40 pacientes consecutivos com diagnóstico de ME internados no Hospital de Pronto Socorro João XXIII (HJXXIII) entre julho de 2007 e junho de 2008, classificados como potenciais doadores de órgãos, cujos familiares ou responsáveis legais aceitassem que os mesmos participassem do estudo. Tanto o projeto quanto o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelos Comitês de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do HJXXIII da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (anexos I, III e IV). Os familiares ou responsáveis legais dos pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE, o que não implicava em doação de órgãos. Nenhum dos responsáveis legais e/ou familiares recusou que o paciente participasse do estudo.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial e verificados os dados do prontuário quanto à abordagem e evolução, sem interferência na sua assistência. Quanto aos dados laboratoriais, foram também mensuradas as citocinas, para o estudo do perfil imunológico dos pacientes. Os dados clínicos, laboratoriais e de manejo foram anotados em uma ficha clínica (Anexo II).

Imediatamente após o diagnóstico de ME, de acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina número 1480 de 08/08/1997, foram colhidas amostras de sangue para a realização de exames usuais já previstos no manejo destes pacientes, sendo acrescentadas alíquotas para dosagens das citocinas. As alíquotas de soro para este objetivo foram de 2 ml, sendo identificadas, congeladas e

estocadas em freezer à temperatura de - 80°C até o momento das dosagens dos mediadores: IL-1B, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL8, IL-10, TNF e interferon gama (INFG).

As dosagens das citocinas foram realizadas através da técnica de *Cytometric bead array* (CBA) – ensaio de microesferas fluorescentes empregando-se a citometria de fluxo, que se baseia no uso de esferas de poliestireno, como suporte sólido para reação de imunofluorescência, com diferentes intensidades de fluorescência, marcadas com anticorpos antianálitos de interesse, no caso as citocinas. A análise quantitativa destas citocinas, na unidade de pg/ml, foi realizada em função do deslocamento dos grupamentos de microesferas em gráficos de distribuição pontual de fluorescência, obtidos pelo citômetro de fluxo e utilização de curvas-padrão para cada citocina avaliada. As análises foram realizadas com o auxílio de software específico para o CBA (BD CBA™ software).

Algumas citocinas (IL-1B, IL-2, IL-4, IL-10, TNF e INF) não foram mensuradas em todas as 40 amostras por se encontrarem em concentrações menores do que a capacidade de leitura do aparelho.

Para análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Science), versão 12.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis discretas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão para as variáveis contínuas. Para se verificar a associação entre os dados categóricos foi utilizado o teste de qui-quadrado e, se presente as restrições de Cochran, o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Para se verificar a correlação entre as variáveis contínuas, foi empregado o coeficiente de Pearson. Foi fixado em 0.05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

#### **4.5. Resultados**

### **CARACTERÍSTICAS GERAIS DA CASUÍSTICA E DADOS DA EVOLUÇÃO**

A casuística de 40 potenciais doadores foi composta de 29 pacientes do sexo masculino (72,5%), com idade média de  $31,92 \pm 14,15$  anos, variando de quatro a 69 anos. A média do tempo de permanência hospitalar desses pacientes foi de  $2,65 \pm 1,57$  dias, cujo tempo mínimo foi de um dia e o máximo de oito dias e a mediana de dois dias. As demais características clínicas e as variáveis laboratoriais bioquímicas, gasométricas e hematológicas estão dispostas na tabela 1.

Tabela 1: Características gerais dos 40 potenciais doadores estudados:

Variáveis	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
PIA (mmHg)	40	87,22	13,44	62,00	118,00
FC (bpm)	40	112,45	13,44	67,00	150,00
Nor ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	36	37,40	32,78	7,33	147,94
Sódio (mmol/L)	40	145,25	10,47	109,00	173,00
Potássio (mmol/L)	40	4,01	0,69	3,00	5,50
Cálcio total (mg/dL)	40	7,83	0,94	5,04	9,20
Cloro (mmol/L)	40	115,05	11,58	81,00	141,00
Magnésio (mg/dL)	40	1,81	0,41	0,70	2,70
Glicose (mg/dL)	40	166,42	66,78	81,00	438,00
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40	33,89	6,99	20,00	55,00
BE (mmol/L)	40	-4,47	3,50	-18,00	2,00
Uréia (mg/dL)	40	33,25	15,40	10,00	78,00
Creatinina (mg/dL)	40	1,45	0,73	0,40	3,50
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	40	120275,00	5468,09	1600,00	2500,00
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	40	124425,00	59592,15	4000,00	282000,00
Hemoglobina (g/dL)	40	11,14	2,60	3,20	16,00
Hematócrito (%)	40	33,11	7,39	11,40	47,50
CK (U/L)	32	2810,56	3134,16	233,0	14050,00
CK-MB (U/L)	25	25,40	30,40	1,00	148,00
Troponina (ng/dl)	24	1,27	1,80	0,00	6,44
PCR (mg/L)	30	233,72	167,42	24,00	548,10
Lactato (mmol/L)	30	2,5	1,07	0,30	4,60
AST (U/L)	37	115,40	102,68	16,00	585,00
ALT (U/L)	37	67,40	48,01	21,80	238,00
GGT (U/L)	37	106,51	248,38	12,00	1474,00
Amilase (U/L)	33	184,51	266,05	26,00	1172,00
FA(U/L)	31	78,87	48,49	29,00	277,00

Legendas: N- número de pacientes; DP – desvio padrão; PIA – pressão intra-atrial, FC – frequência cardíaca; Nor – noradrenalina; PaCO<sub>2</sub> – Pressão arterial de CO<sub>2</sub>; BE – excesso de base; CK – creatinofosfoquinase; CK-MB –

creatinofosfoquinase fração MB; PCR – Proteína C-reativa; AST – Aspartato aminotransferase; ALT – Alanina aminotransferase ; GGT – gama-glutamilttransferase; FA – Fosfatase alcalina.

A causa da ME foi o traumatismo crânio-encefálico (TCE) em 38 pacientes (80%), dos quais 28 eram homens, e acidente vascular encefálico (AVE) em 2 pacientes, não havendo diferença quanto ao sexo ( $p=0,479$ ) e tampouco quanto à idade ( $p=0,238$ ).

Durante a permanência hospitalar destes pacientes, seis evoluíram para parada cardíaca, a qual foi revertida em todos, sendo três pacientes de cada sexo. Somente dois pacientes receberam hemotransfusão, todos do sexo feminino. Trinta e sete pacientes desenvolveram diabetes insipidus e fizeram uso de acetato de desmopressina. Dois pacientes desenvolveram sepse, sendo tratados com sucesso.

Dos 40 pacientes, trinta e um foram doadores (77,5%), com aproveitamento de múltiplos órgãos. Desses, vinte e três (74,19%) eram do sexo masculino e oito (25,80%) do sexo feminino. O número médio de órgãos doados/paciente foi de  $2,17 \pm 1,29$ , com mediana de 3,00 e número total de quatro órgãos. Foram retirados córneas de 30 pacientes, rins de 26 pacientes, fígado de 13 pacientes, coração de quatro e pulmão de um. Não foram retirados pâncreas, ossos, intestino e pele.

## NÍVEL SÉRICO DAS CITOCINAS

As médias dos níveis séricos das citocinas estão dispostos na tabela 3. Em relação ao TNF, foi realizada a dosagem nos 40 pacientes, entretanto a resolução do aparelho somente permitiu detectar valores superiores a 20 pg/ml, sem precisão da mensuração. E quanto à IL-10, em 90% dos pacientes a dosagem foi  $\leq 20$  pg/ml. A quantificação da IL-4, possível em 30 pacientes, apresentou em 25% deles valores  $\leq 20$  pg/ml. E em 35% dos 37 pacientes nos quais foi possível a dosagem de IL-6, a mesma foi  $\geq 5000$  pg/ml.

Tabela 2: Nível sérico das citocinas em pg/ml

Citocina (pg/ml)	N	Média	Mediana	DP
IL-2	15	8,86	7,40	6,11
IL-4	30	3,51	2,90	1,37
IL-5	38	12,01	3,85	23,26
IL-6	37	14003,56	2148,20	25125,82
IL-8	34	698,78	101,50	1545,61
IL-10TH1	4	84,15	Não se aplica	49,62
IL-10TH2	40	25,99	10,70	49,30
IL-1B	2	75,30	Não se aplica	2,12
IFNG	29	13,40	7,00	18,98

Legendas: N- número de pacientes com nível de citocina detectado; IL – interleucina (citocina), DP – Desvio padrão. IL-10TH2- IL-10 com dosagem através do produto TH2.

## ASSOCIAÇÃO ENTRE CITOCINAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Não houve associação ou correlação, quando apropriada, entre as dosagens de IL e as variáveis sexo, idade, pressão intra-arterial, frequência cardíaca, variáveis laboratoriais, causa da ME, dose de noradrenalina e a doação de órgãos. Em relação ao número de órgãos efetivamente doados por paciente, também não houve diferença significativa quanto ao nível das interleucinas.

## CORRELAÇÕES ENTRE CITOCINAS

Foi aplicado o coeficiente de Pearson entre as diversas dosagens de citocinas. Os valores entre a IL-2 e as demais IL foram de 0,002 em relação à IL-10TH2 e de 0,005 para INFG, não havendo correlação entre IL-2 e IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8. Os dados em relação à IL-6 e demais citocinas estão listados na tabela 3.

Tabela 3: Coeficiente de Pearson entre a IL-6 e demais interleucinas

Citocinas	P
IL-2	0,147
IL-4	0,044
IL-5	0,252
IL-8	0,764
IL-10TH2	0,214
INFG	0,001

#### 4.6. Discussão

As citocinas são macromoléculas de proteínas biologicamente ativas que regulam a expressão de moléculas de superfície celular. Este termo citocina inclui outras proteínas regulatórias como monocinas, interleucinas, interferon e fatores de crescimento os quais têm efeitos pleiotrópicos sobre várias células<sup>12,13</sup>. A literatura médica tem tentado demonstrar as correlações entre a evolução clínica entre os pacientes com morte encefálica e os processos inflamatórios envolvidos<sup>14-19</sup>. Este artigo analisou dados do perfil clínico, laboratorial e imunológico de 40 potenciais doadores de órgãos, verificando que houve um aumento importante do nível sérico das interleucinas, levando-se em consideração dados da literatura em doadores de sangue saudáveis<sup>13</sup>. Estes dados demonstram os valores de referência de detecção em indivíduos saudáveis, visto que na proporção entre 83,3% e 96,7% dos doadores de sangue saudáveis, variável conforme a citocina, não foi possível a sua mensuração. As dosagens nos pacientes desta casuística mostraram um aumento de 5,3 vezes em relação à IL-4, de 13 vezes em relação à IL-5 e de 152177 vezes em relação à IL-6, tomando-se como premissa o limite de detecção daquele estudo em doadores de sangue saudáveis, o qual utilizou o método *ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)* também na unidade de pg/ml. Em relação à IL-6, comparando os valores deste estudo com outro da literatura<sup>14</sup>, houve um aumento de 843,5 vezes, considerando-se o limite superior encontrado de 16,6 pg/ml em indivíduos saudáveis. Sabe-se que os pacientes das unidades de terapia intensiva apresentam os níveis de citocinas acima do normal, assim como aqueles pacientes



com traumatismo crânio-encefálico, porém há um aumento de grande magnitude, principalmente da IL-6, entre os pacientes com ME<sup>19</sup>.

A associação entre níveis de IL e variáveis clínicas como idade, sexo ou até grupo sanguíneo e Rh foi explorada na literatura, não sendo encontrada essa associação<sup>14-19</sup>, estando os resultados relacionados a isto no estudo em questão de acordo. Associações entre níveis de citocinas e parâmetros pressóricos, cronotrópicos, uso de aminas e doação de órgãos não foram explorados na literatura e, por isto, sem base para comparação. Há somente estudos pré-clínicos e clínicos verificando a relação entre o estado imune do doador e do receptor e a influência do uso de corticóide nos doadores de órgãos quanto à evolução do receptor<sup>9-13</sup>.

No tocante à evolução clínica observada nestes pacientes, não há diferença da apontada na literatura<sup>17-21</sup>. Eles apresentaram complicações como hipotensão, necessitando em sua maioria do uso de aminas vasoativas, diabetes insipidus, necessitando de acetato de desmopressina e diversos distúrbios metabólicos.

A correlação entre as interleucinas também foi analisada neste artigo. Segundo a literatura, há relação das citocinas entre si o que pode estar relacionado aos modelos estocásticos de interação e a capacidade dessas macromoléculas se comportarem de acordo com o meio<sup>3</sup>. No presente estudo, observou-se correlação entre IL-6 e IL-4 e INFG. Entretanto, não houve correlação entre IL-6 e IL-10TH2. Isto pode refletir a dicotomia da resposta imune no quadro de injúria cerebral, com um quadro de resposta inflamatória sistêmica e em paralelo a produção de mediadores antiinflamatórios<sup>1,26</sup>.

#### **4.7. Conclusão**

Conclui-se que há níveis muito elevados de citocinas nos potenciais doadores de órgãos, havendo uma resposta imune dicotômica em face da análise da correlação entre as interleucinas. Não houve associação entre o nível de citocinas e a idade, sexo, variáveis laboratoriais e a doação ou número de órgãos doados por paciente.

#### 4.8. Proposições

Para se verificar o impacto dos achados do presente estudo, um estudo da evolução dos receptores de órgãos desses doadores deve ser realizado para análise quanto à ocorrência de rejeição e sua histologia, doses de imunossupressores e quanto à evolução geral. E em uma etapa posterior, ainda deve ser estabelecido se o tratamento do doador com corticóide irá alterar o nível de interleucinas do mesmo e a evolução e o estado imune dos receptores daqueles órgãos.

#### 4.9. Referências

1. Keel, M, Trentz, O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury, Int. J. Care Injured.* 2005; 36: 691-709.
2. Yadav K, Zehtabchi S, Nemes PC, Miller AC, Azher M, Durkin H, Sinert R. Early immunologic responses to trauma in the emergency department patients with major injuries. *Resuscitation* 2009; 80:83–88.
3. Losick R, Desplan C. Stochasticity and cell fate. *Science* 2008; 32 (5872):65-68.
4. Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. *International Journal of the Care the Injured* 2007; 38:1346-1357.
5. Hongzhen HE, Stone JR & Perkins DL. Analysis of differential immune response induced by innate and adaptive immunity follow transplantation. *Immunology.* 2003. 109: 185-196.
6. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N & Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Int. J. Care Injured.* 2007. 38: 1392-1400.
7. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 425-435.
8. Wosik K, Biernacki K, Khouzam M-P & Prat A. *Journal of the Neurological Sciences.* 2007; 259: 53-60.
9. Lyons JM, Pearl JM, McLean KM, Akhter SA, Wagner CJ, Pandalai PK, Duffy JY. Glucocorticoid administration reduces cardiac dysfunction after brain death in pigs.: *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(12):2249-54.
10. McLean KM, Duffy JY, Pandalai PK, Lyons JM, Bulcao CF, Wagner CJ, Akhter SA, Pearl JM. Glucocorticoids alter the balance between pro- and anti-inflammatory mediators in the myocardium in a porcine model of brain death. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Jan;26(1):78-84.
11. Lyons JM, Pearl JM, McLean KM, Akhter SA, Wagner CJ, Pandalai PK, Duffy JY. Glucocorticoid administration reduces cardiac dysfunction after brain death in pigs. : *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(12):2249-54.
12. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia celular e molecular.* Capítulo 12: Citocinas, 6ª edição, Elsevier editora, 2005, pp.267-301.
13. Martin K, Viera K, Petr C, Marie N and Eva T. Simultaneous analysis of cytokines and costimulatory molecules concentrations by ELISA technique and of probabilities of measurable concentrations of interleukins IL-2, IL-4, IL-

- 5, IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-10, IL-13 occurring in plasma of healthy blood donors. *Mediators of Inflammation* 2006; article ID 65237, 1-7.
14. Wierzbowska A, Urbanska-Rys H, Robak T. Circulating IL-6-type cytokines and sIL-6R in patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1999; 105 (2):412-419.
  15. Czura CJ & Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *Journal of Internal Medicine*. 2005; 257: 156-166.
  16. Rostene W & Buckingham JC. Chemokines as modulators of neuroendocrine functions. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2007; 38: 351-353.
  17. Kadhim, JH, Duchateau J & Sébire G. Cytokines and brain injury: invited review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2008; 23:236-249.
  18. Lucas S-M, Rothwell NJ & Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *British Journal of Pharmacology*. 2006; 147: S232-S240.
  19. Amado JA, López-Espadas F, Vázquez-Barquero A, Salas E, Riancho JA, López-Cordovilla JJ, García-Unzueta MT. Blood levels of cytokines in brain-dead patients: relationship with circulating hormones and acute-phase reactants. *Metabolism* 1995; 44:812-816.
  20. Skinner R, Georgiou R, Tornton P & Rothwell N. Psychoneuroimmunology of stroke. *Neurologic Clinics*. 2006; 24: 561-583.
  21. Williams GM, Lower R & Hume D. Antibodies and human transplant rejection. *Annals of Surgery*. October 1969: 603-613.
  22. Smith M, MBBS and FRC. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of organ donor. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. September (Suppl) 2004. S217-S222.
  23. Manno EM, Wijdicks EF. The declaration of death and the withdrawal of care in neurological patient. *Neurol Clin*. 2006, Feb; 24 (1): 159-169.
  24. Morris PJ. Transplantation – A medical miracle of the 20th century. *N Eng J Med*. December 23, 2004. 351; 26.
  25. Plenz G, Eschert H, Erren M, Wichter T, Bohm M, Flesch M, Scheld HH & Deng MC. The interleukin-6/interleukin-6 receptor system is activated in donor hearts. *Journal of American College of Cardiology*. 2002; 39/9: 1508-12.
  26. Catania A, Lonati C, Sordi A, Gatti E. Detrimental consequences of brain injury on peripheral cells. *Brain Behav Immun* 2009 in press.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários estudos têm demonstrado as diversas correlações dos pacientes que receberam transplante de órgãos no que tange ao manejo para evitar o pior fantasma deste procedimento que é a rejeição. Entretanto ainda são escassos os estudos específicos sobre a evolução clínica, o perfil epidemiológico, o perfil inflamatório e o manejo de pacientes em morte encefálica. Sabe-se que o diagnóstico de morte encefálica ainda é rechaçado por alguns profissionais por dificuldades do entendimento do conceito da morte em si e por falta de treinamento no diagnóstico e manejo desses pacientes.

As filas de transplantes ainda são longas, a recusa dos familiares ou responsáveis legais pela doação não representam os fatores mais importantes da não efetivação deste procedimento, o manejo dos pacientes em morte encefálica em diversas tentativas de estabelecimento de protocolos não tem sido bem sucedido, logo há que se entender melhor todos os processos que envolvem a morte encefálica na tentativa de melhores resultados na captação de órgãos para doação.

Este estudo apresentou correlações de algumas lacunas envolvendo a morte encefálica de pacientes internados no Hospital de Pronto Socorro João XXIII no estado de Minas Gerais. Observou-se o perfil clínico, epidemiológico e imunológico. Trata-se de pacientes jovens, cuja maioria é do sexo masculino, com diagnóstico de traumatismo crânio-encefálico, com tempo de permanência hospitalar satisfatório e manejo intensivo visando a preservação e a captação de órgãos para a doação.

O estudo do perfil imunológico demonstrou elevação de citocinas inflamatórias, o que pode interferir no sucesso dos transplantes.

O acompanhamento de um grupo de pacientes desde a suspeita clínica, confirmação diagnóstica de morte encefálica, efetivação dos transplantes e evolução dos receptores vem como uma proposta de continuação desta linha de estudo.

## ANEXOS

### ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

#### ESTUDO DO PERFIL CLÍNICO E IMUNOLÓGICO DOS POSSÍVEIS E POTENCIAIS DOADORES DE ÓRGÃOS NO HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO JOÃO XXIII

Você está sendo convidado a participar voluntariamente da pesquisa: “Estudo do perfil clínico e imunológico dos potenciais doadores de órgãos do Serviço de Assistência à Vida do Hospital de Pronto Socorro João XXIII” que pretende analisar dados dos pacientes internados no Serviço de Assistência à Vida do Hospital de Pronto Socorro João XXIII. Este convite nada tem haver com o fato de você consentir ou não com a doação de órgãos. Você poderá participar deste estudo, voluntariamente, autorizando a doação de órgãos do seu familiar ou poderá participar deste estudo, voluntariamente, não autorizando a doação de órgãos do seu familiar. Esta pesquisa será desenvolvida pelas professoras Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Maria da Consolação Vieira Moreira, ambas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, e pela mestrandia Simone Lino Mello em Clínica Médica da UFMG, médica intensivista do Serviço de Atenção à Vida do Hospital de Pronto Socorro João XXIII. Os objetivos deste estudo são verificar o perfil clínico e imunológico dos pacientes com diagnóstico de morte encefálica internados no Serviço de Assistência à Vida do Hospital de Pronto Socorro João XXIII, analisando os dados do prontuário, resultados de exames usualmente realizados em pacientes recebendo cuidados intensivos e outros exames de sangue para dosagens de moléculas relacionadas à resposta inflamatória (dosagens por meio da técnica realizada com amostra de sangue em laboratório “Cytometric Bead Array” dos mediadores: IL-8; IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-10; TNF e IL-12p70.), assim como quais os tratamentos que foram realizados. Os dados coletados poderão auxiliar a compreender melhor, as características da morte encefálica e fatores relacionados às complicações na possível captação de múltiplos órgãos que possam interferir na evolução de transplantes, mesmo que o seu familiar não seja doador. A dosagem destas moléculas relacionadas à resposta inflamatória é feita através de amostras de sangue coletadas de seu familiar periodicamente para

exames que já são feitos durante sua internação neste hospital. Ele não será submetido a nenhuma intervenção que gere prejuízo ao seu tratamento ou a coletas de sangue em número maior de vezes ao que já é feito nas rotinas das internações e acompanhamento de pacientes graves. Parte do sangue coletado rotineiramente é que será destinado ao laboratório, com a sua autorização, e será separado em pequenas frações para a análise em laboratório das moléculas envolvidas na resposta inflamatória já citadas acima. Somente isto e nada mais que envolva pesquisas genéticas e outras. O seu familiar, internado nesta instituição, não necessitará fazer nada adicional e nem será submetido a nenhum risco. O seu aceite ou não, em nada interferirá no tratamento do seu familiar no Hospital de Pronto Socorro João XXIII, e o seu nome e de seu familiar não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A participação de seu familiar nesta pesquisa não significa que ele terá que doar seus órgãos, sendo a decisão da família em caso de não doação plenamente respeitada. A sua autorização é voluntária e não implicará em nenhum gasto e também em nenhum ganho financeiro vinculado a sua participação. Após o término da pesquisa os dados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar o anonimato do paciente e de seu responsável legal, utilizando estes dados somente para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo aos pesquisadores responsáveis.

Eu, \_\_\_\_\_,  
responsável pelo paciente \_\_\_\_\_,  
registro: \_\_\_\_\_, declaro que li as informações do TCLE acima,  
recebi informações satisfatórias, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do  
estudo e o assino livremente.

Assinatura: \_\_\_\_\_ . Data: \_\_\_\_\_.

Assinatura do pesquisador ou do responsável pela solicitação da autorização:

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_\_.

### **Telefones e Endereços para Contato:**

Professoras: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Maria da Consolação Vieira

Moreira:

Fone: 3248-9746. Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, número 190 – sala 4070, bairro Santa Efigênia, BH/MG

Médica intensivista do Serviço de Atenção à Vida do Hospital de Pronto Socorro

João XXIII Simone Lino Mello: Telefones: 32399321; 84847902

Comitê de Ética da UFMG:

Fone: 3499-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II –

2º andar. Sala: 2005

Pampulha BH/MG.

## ANEXO II: FICHA CLÍNICA

NOME: \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_  
NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ COR: \_\_\_\_\_ ABO/RH: \_\_\_\_\_  
DATA DA INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_ DATA DE ADMISSÃO NO SAV: \_\_\_\_\_  
RESPONSÁVEL LEGAL: \_\_\_\_\_ IDENTIDADE: \_\_\_\_\_  
ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_  
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL: \_\_\_\_\_  
HISTÓRIA ATUAL: \_\_\_\_\_  
HISTÓRIA PREGRESSA/CO-MORBIDADES: \_\_\_\_\_  
HISTÓRIA FAMILIAR: \_\_\_\_\_  
DATA DA MORTE ENCEFÁLICA: \_\_\_\_\_  
CAUSA DA MORTE ENCEFÁLICA: \_\_\_\_\_  
PCR: ( ) SIM ( ) NÃO DATA: \_\_\_\_\_ TEMPO: \_\_\_\_\_ min  
TT HÁ: DIAS FiO<sub>2</sub>: % PO<sub>2</sub> EM FiO<sub>2</sub> 100%: \_\_\_\_\_ ml DIURESE: \_\_\_\_\_  
mL/Kg/h  
PNI: mmHg PIA: mmHg PVC: cmH<sub>2</sub>O  
FÁRMACOS VASOATIVOS: ( ) SIM ( ) NÃO  
DOPAMINA: mcg/Kg/min DOBUTAMINA: mcg/Kg/min NOR: mcg/Kg/min  
INFECÇÃO ( ) SIM ( ) NÃO LOCAL: \_\_\_\_\_  
ANTIBIÓTICOS/TEMPO DE USO: \_\_\_\_\_  
HEMOCULTURA: ( ) SIM ( ) NÃO GERME ISOLADO: \_\_\_\_\_  
RECEBEU SANGUE OU HEMODERIVADOS ( ) SIM ( ) NÃO  
INFUSÕES NAS ÚLTIMAS 48H:  
( ) SANGUE E HEMODERIVADOS: \_\_\_\_\_ ml ( ) COLÓIDES SINTÉTICOS: \_\_\_\_\_ ml ( )  
CRISTALÓIDES: \_\_\_\_\_ ml



EXAMES LABORATORIAIS:

EXAME	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA
HB					
HT					
LEUC					
PLTS					
PH					
PCO <sub>2</sub>					
PO <sub>2</sub>					
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>					
BE					
SO <sub>2</sub>					
URÉIA					
CREATININA					
TGO					
TGP					
GGT					
FA					
AMILASE					
BI					
BD					
CPK TOT					
TTP					
AT/RNI					
β HCG					
SÓDIO					
POTÁSSIO					
CORO					
CÁLCIO					
MAGNÉSIO					
FÓSFORO					
GLICEMIA					

TOMOGRAFIA DE ENCÉFALO/DATA:

EEG/DATA:

RX TÓRAX/DATA:

ECG/DATA:

ECOCARDIOGRAFIA/DATA:

**SOROLOGIAS**

<b>SOROLOGIA</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>POSITIVO IgM</b>	<b>POSITIVO IgG</b>
Chagas			
Anti-HCV			
HBS-Ag			
Anti-HBs/HBc			
LUES FTA-ABS			
LUES VDRL			
HIV			
HTLV I-II			
Toxoplasmose			
Citomegalovírus			

**PERFIL IMUNOLÓGICO DO POTENCIAL DOADOR:**

<b>MOLÉCULA</b>	<b>DOSAGEM</b>	<b>DATA DA COLETA</b>	<b>DATA DO EXAME</b>
IL-1			
IL-2			
IL-4			
IL-5			
IL-6			
IL-8			
IL-10			
TNF			
IFN GAMA			

TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR:

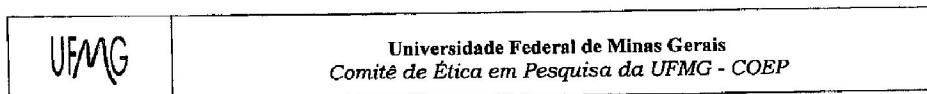
APROVEITAMENTO DE QUAIS ÓRGÃOS:

<b>ÓRGÃO</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
CORAÇÃO		
CÓRNEA		
FÍGADO		
INTESTINO		
MÚSCULO/TENDÃO		
OSSO		
PÂNCREAS		
PELE		
PULMÃO		
RIM		
VASOS		

DATA:

CARIMBO E ASSINATURA:

## ANEXO III: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFMG – COEP




**Parecer nº. ETIC 257/07**

**Interessado(a): Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina-UFMG**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 27 de julho de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo do perfil clínico e imunológico dos potenciais doadores de órgãos do Serviço de Assistência à Vida do Hospital de Pronto Socorro João XXIII"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

**ANEXO IV: COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA FHEMIG – FUNDAÇÃO  
HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS:**



**PARECER Nº 456**

**Registro CEP/FHEMIG: 593**(este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)

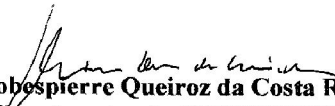
**Pesquisador Responsável:** Simone Lino Melo

**Hospital:** Hospital João XXIII

**DECISÃO:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG (CEP/FHEMIG) aprovou, no dia 14 de junho de 2007, o projeto de pesquisa intitulado « **Estudo longitudinal do perfil clínico e imunológico dos potenciais doadores de órgãos do Serviço de Assistência à Vida do Hospital João XXIII** ».

Relatórios parciais e final devem ser encaminhados ao CEP/FHEMIG com um intervalo mínimo de 6 meses (entre os relatórios), a partir da data de início do estudo.

  
**Dr. Robespierre Queiroz da Costa Ribeiro**  
**Coordenador do CEP/FHEMIG**

180507

A. Lino Simone Lino Melo

**Dra. Mara Suimonett**  
Coordenadora do Núcleo de Ensino e Pesquisa  
Hospital João XXIII