

Programa de Educação Médica Continuada



Transplante ortotópico de fígado: aspectos pré, peri e pós-operatórios

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Editorial

A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.

A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Transplante ortotópico de fígado: aspectos pré, peri e pós-operatórios.

*Angelo Alves de Mattos
Presidente*

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:

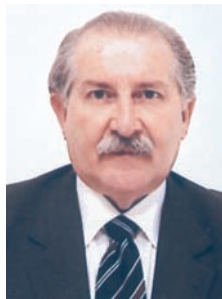


**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



Transplante ortotópico de fígado: aspectos pré, peri e pós-operatórios



Cláudio Augusto Marroni

- Professor Associado de Gastroenterologia do Curso de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

- Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático de Adultos da Santa Casa da UFCSPA

- Fellow em Hepatologia no Hospital Clínic i Provincial da Universidade de Barcelona. Barcelona, Espanha

O Transplante Ortotópico de Fígado (TOF) foi o mais importante avanço no tratamento da doença hepática crônica terminal nas últimas décadas.

Os objetivos do transplante hepático são prolongar a vida e melhorar sua qualidade e, em crianças, também possibilitar o crescimento e o desenvolvimento adequados¹.

As indicações genéricas para o transplante são doença hepática crônica avançada, falência hepática fulminante e doença hepática metabólica congênita. De maneira geral, é indicado para casos de doença hepática crônica avançada e irreversível. A perspectiva de sobrevivência perante essa doença é menor do que um ano e não existem alternativas clínicas ou cirúrgicas de tratamento a não ser o transplante. Há grande interferência na capacidade de trabalho e/ou na qualidade de vida dos indivíduos, o que se torna intolerável, e a progressão da doença resulta em expectativa de vida menor do que a gerada com o resultado do transplante².

Qualquer paciente com cirrose apresenta um risco de complicações potencialmente mortais, como sangramento por varizes secundárias à hipertensão portal, sepse ou síndrome hepatorenal. Comumente, a doença é caracterizada por um longo período sem manifestações (cirrose compensada), ao qual se segue o surgimento de complicações específicas (cirrose descompensada). Cerca de 10 anos após o diagnóstico de cirrose, a probabilidade de descompensação é de aproximadamente 60% e a ascite é a descompensação mais comum, observada em torno de 50% dos casos^{3,4,5}.

A avaliação dos eventuais candidatos ao transplante visa confirmar a necessidade da indicação, investigar a possível existência de contra-indicações ao procedimento e identificar situações no período pré-transplante que possam ser importantes no peri, e no pós-operatório⁷.

As situações clínicas ou doenças consideradas como contra-indicações ao transplante estão listadas abaixo⁷:

- Septicemia
- Tumor metastático
- Tumor maligno extra-hepático (diferentes de câncer de pele localizado)
- Hipertensão pulmonar grave
- Doença cardíaca avançada
- Doença pulmonar avançada

As contra-indicações ao transplante são relacionadas a idade maior que 70 anos, diabetes melito tipo I, neoplasias prévias recentes, doenças psiquiátricas, alcoolismo ativo, cardiopatias graves, infecção pelo HIV, cirurgias prévias das vias biliares, doenças renais graves (considerar transplante duplo) e drogadição ativa⁷.

O suporte familiar e ambiental é de suma importância para o bom êxito do processo. O apoio psicológico é decisivo em todas as etapas e se inicia com a participação permanente da família. Entretanto, freqüentemente, há a necessidade de recorrer a um profissional da área, psicólogo ou psiquiatra, para dar assessoria técnica correta, e muitas vezes é apropriado iniciar essa atividade antes que o paciente entre na lista de espera⁸.

Pacientes com doença hepática terminal necessitam de freqüentes hospitalizações e a piora progressiva de sua qualidade de vida os leva a depressão, ansiedade e distúrbios mentais e orgânicos, que são fatos esperados nessas circunstâncias de grande flutuação clínica. Existem estágios psicológicos seqüenciais pelos quais o paciente hepático terminal candidato ao transplante transita: negação, angústia, acentuação de características da personalidade, expectativa mágica, idealização e aceitação⁹.

Importantes avanços nas técnicas cirúrgicas, na preservação de órgãos, na terapia imunossupressora e no manejo clínico pós-operatório obtidos na última década permitiram significativa melhora dos resultados do TOF, tanto a médio quanto a longo prazo^{11,12}.

A dissociação entre o número de candidatos e o de doadores continua sendo uma das maiores limitações para a realização desses transplantes. No Brasil, em janeiro de 2005, havia 6.288 pacientes em lista de espera e, no ano, foram realizados 956 transplantes hepáticos. Em janeiro de 2006, o número de candidatos em lista cresceu para 7005¹³ e somente 1.025 foram transplantados¹³. Em 2007 foram realizados apenas 997 transplantes¹⁴. Nos Estados Unidos, por exemplo, em 18 de maio de 2008, havia 16.358 candidatos aguardando transplante hepático, um número muito superior aos 6.493 realizados em 2007¹⁵.

Até recentemente, o critério de alocação de enxerto para doenças hepáticas crônicas considerava, além da compatibilidade do sistema ABO, a data da inscrição em lista de espera. Em maio de 2006, o Sistema Nacional de Transplantes (SNT)¹⁶ modificou o critério de alocação de cronológico para de gravidade, aferido pelo escore MELD para estabelecer uma ordem de prioridade entre os pacientes adultos candidatos a transplante hepático. O escore MELD é uma escala contínua de gravidade que, de maneira acurada, prediz a mortalidade em três meses de pacientes com doenças hepáticas crônicas, incluindo a daqueles em lista de espera^{17,18}. A filosofia atual da alocação de enxertos para transplante hepático é a de priorizar os pacientes que apresentam risco maior de morte.

Idealmente, um sistema de alocação deveria não só identificar pacientes com maior probabilidade de morrer dentre os que estão em lista de espera mas também prever quais teriam maior probabilidade de sobreviver após o transplante. Embora o escore MELD seja útil para

prever a mortalidade por doença hepática em pacientes em lista de espera para transplante¹⁹, não está completamente definida sua utilidade em estimar a sobrevida depois dessa intervenção²⁰.

No Brasil, há informações limitadas sobre a experiência de centros de transplante, particularmente na avaliação da utilidade do MELD em identificar pacientes com maior risco de morte em lista de espera²¹, além de seu impacto ou de outras variáveis sobre os resultados do transplante hepático⁶.

Brandão⁶, em um estudo de coorte que analisou 436 pacientes transplantados pelo Grupo de Transplante Hepático de Adultos da Santa Casa de Porto Alegre, avaliou a acurácia do MELD pré-TOF em prever a sobrevida pós-TOF e analisou as variáveis associadas à sobrevida desses pacientes. A sobrevida em três, seis e doze meses foi menor em pacientes com MELD >21 ou CTP-C. A análise multivariada revelou que idade do receptor >65 anos, MELD >21, CTP categoria C, bilirrubina >7 mg/dl, creatinina >1,5 mg/dl, carcinoma hepatocelular e cor da pele (não-branca) do doador foram preditores de mortalidade.

A precisão do modelo MELD em prever a sobrevida de pacientes em lista de espera para transplante foi validada em vários países, entre eles o Brasil, em um estudo realizado em Campinas, São Paulo, que incluiu 140 pacientes²¹. Aqueles com MELD superior a 21 na inscrição em lista de espera apresentaram maior taxa de mortalidade enquanto aguardavam o procedimento. É interessante observar que, nesses trabalhos, o desempenho do escore MELD não foi significativamente superior ao do CTP.

Ainda no Brasil, Brandão⁶ estudou 271 pacientes em lista de espera com a média de escores MELD e EMERALD de 14,8 e 26,6, respectivamente. Aproximadamente 61% dos pacientes foram classificados como CTP-B. Durante os seguimentos de três e seis meses, as porcentagens de pacientes que faleceram, foram transplantados ou permaneceram em lista foram de 11,8%, 9,2% e 79,0% para três meses e de 19,2%, 17,7% e 63,1% para seis.

Caracterizada a utilidade do MELD para prever a mortalidade de pacientes com cirrose em lista de espera para transplante hepático, o sistema foi adotado no Brasil em junho de 2006^{9,17} pelo SNT para determinar a prioridade na alocação de fígados para transplante, utilizando as orientações norte-americanas^{17,22}.

O MELD é criticado e possui limitações relacionadas ao escore em si e como critério para alocação de enxertos^{10,23,24}. Foram previstas exceções, de modo que pacientes com determinadas doenças, como carcinoma hepatocelular, síndrome hepatopulmonar, polineuropatia amiloidótica familiar e oxalúria primária²⁵, recebem pontuação mínima, independentemente do escore calculado^{16,17}.

Publicações recentes mostram que a adição de sódio sérico, na fórmula eleva o valor preditivo do MELD^{26,27}, particularmente em pacientes com pontuação inferior a 21 e com ascite persistente. Contudo, nas pesquisas iniciais sobre o escore, a inclusão de complicações como a ascite modificou pouco a acurácia do modelo^{18,28}. A adição de sódio no modelo para alocação de órgãos deverá ser cuidadosamente avaliada, já que a hiponatremia (definida como sódio sérico inferior a 130 mEq/l) é um fator de risco independente para menor sobrevida nos primeiros três meses após o transplante²⁹. A presença de ascite crônica como manifestação mais grave e importante – sem que haja mudança significativa nos níveis de creatinina, INR e bilirrubinas em pacientes com deterioração nutricional, perda de massa muscular, fadiga e má qualidade de vida – pode ser uma das situações não contempladas pelo escore MELD, condenando esses pacientes a morrer sem o benefício do TOF.

Pré-operatório do TOF

As hepatopatias crônicas acompanhadas de disfunção renal têm prevalência que varia entre 10% a 25%³³⁻³⁵. Fleck Junior⁵⁵ demonstrou, em trabalho prospectivo, que a média da creatinina sérica, antes do TOF, foi de 0,95 mg/dl (considerada normal) e no entanto a média da

TFG foi de 70,6 ml/min (abaixo do valor normal). Em um estudo anterior, já havia sido verificado que a creatinina sérica não é um exame fidedigno para avaliar a função renal e que a maioria dos pacientes candidatos ao TOF apresenta algum grau de disfunção renal não demonstrado pelo exame⁵⁶.

O TOF é considerado o tratamento de escolha para pacientes com cirrose e SHR, uma vez que permite a cura da doença hepática e da disfunção circulatória e renal da cirrose^{35,36}. A maioria dos pacientes com SHR submetidos ao TOF apresenta melhora da função renal no pós-TOF, o que confirma a natureza funcional do distúrbio^{35,36}. No entanto, já foi demonstrado que pacientes com SHR que tiveram o fígado transplantado apresentam uma chance de desenvolver IRC significativamente maior do que pacientes sem SHR^{35,36}. Os pacientes que apresentaram PBE, principalmente de forma recorrente, têm a cavidade peritoneal modificada com relação às suas características habituais: espessamento do peritônio no andar supramesocólico, formação de aderências fibrosas entre alças intestinais e segmentos do cólon e mudanças na localização das estruturas intraperitoneais. Essas alterações, aliadas à hipertensão portal com a redundância e dilatação dos vasos mesentéricos, dificultam o transcurso do procedimento cirúrgico por prolongar o tempo e possibilitar maior sangramento, tornando necessárias maiores transfusões de hemoderivados. Em consequência, os riscos de complicações perioperatórias por hipovolemia, contaminação da cavidade, lesão de estruturas e ampliação do tempo de isquemia fria e quente aumentam. A possibilidade de formação de ascite e de ocorrer disfunção renal seqüenciais é muito grande. Nos pacientes com PBE recente (alguns em final de tratamento no momento da cirurgia), a execução de exames citológicos e bacteriológicos é fundamental para a exclusão de infecção ativa. Ocorrem, em pequeno número, casos de transplante em pacientes com PBE vigente não diagnosticada no pré-operatório, que demandam terapêutica antibiótica plena e demorada e aumentam a morbidade e a mortalidade. Esses são pacientes de alto risco de sepse e de longa permanência em UTI.

Perioperatório do TOF

Muitos avanços foram obtidos, nos últimos anos, na cirurgia de transplante de fígado. No entanto, ela permanece sendo uma cirurgia de alta complexidade. Acredita-se que o trauma cirúrgico do TOF seja o principal fator de risco para uma pior evolução, pois trata-se de um procedimento de longa duração, com depleção de volume, instabilidade hemodinâmica, hipotensão, ativação de citocinas e alterações da coagulação³².

O tempo prolongado de isquemia fria tem relação direta com a maior probabilidade de não-funcionamento primário ou de disfunção grave do enxerto. A sobrevida do enxerto em três meses é de 92% com tempo de isquemia fria inferior a seis horas e de 87% de 11 a 15 horas^{40,41}.

A prevalência de esteatose em potenciais doadores de fígado é bastante variável, oscilando entre 20% e 40% nos enxertos ofertados⁴² e tem sido associada a pior prognóstico, com risco de não-funcionamento primário do enxerto, ou a menor sobrevida do paciente. O fígado esteatótico é particularmente sensível à isquemia^{43,44}.

Estudos sugerem que o número elevado de transfusões de hemoderivados tenha relação com a piora da função renal e com o aumento de infecções³⁰.

Pós-operatório do TOF

Nos primeiros anos da era dos transplantes, a rejeição era o principal responsável pela maioria das perdas dos enxertos no pós-operatório e pela reduzida sobrevida pós-TOF. Nos últimos anos, no entanto, com imunossuppressores mais eficazes, tal complicação tornou-se bem menos freqüente, permitindo maior sobrevida do enxerto e, conseqüentemente, dos pacientes.

Os inibidores da calcineurina, inicialmente a ciclosporina e mais recentemente o tacrolimo, estão entre os maiores avanços da medicina de transplantes e possibilitaram o aumento da sobrevida dos enxertos e dos pacientes, transformando o TOF em um procedimento de rotina⁴⁵⁻⁴⁷. Com essa melhora, outras complicações clínicas tornaram-se mais frequentes. Muitas delas decorrem do uso dos imunossuppressores, destacando-se DM, HAS, obesidade, dislipidemia, problemas cardiovasculares, osteoporose, neoplasias, infecções, alterações neurológicas e psiquiátricas e insuficiência renal (IR)^{37,48,49}.

Embora a ciclosporina e o tacrolimo sejam muito eficazes em evitar a rejeição ao enxerto, essas drogas apresentam diferenças em relação a seus paraefeitos. Alguns estudos sugerem uma maior prevalência de HAS e dislipidemia com o uso da ciclosporina^{11,57}. Por outro lado, casos novos de DM têm sido reportados mais comumente com o uso de tacrolimo. Estudos iniciais demonstraram não haver diferença entre a ciclosporina e o tacrolimo em relação à nefrotoxicidade^{50,52,53}. No entanto, estudos mais recentes têm mostrado uma incidência maior de disfunção renal com o uso de ciclosporina em relação ao tacrolimo^{31,54}.

O micofenolato de mofetil (MMF) é um potente inibidor, relativamente seletivo, da ativação e da proliferação dos linfócitos B e T que permite a manutenção de níveis mais baixos dos inibidores da calcineurina, com reduzido risco de rejeição; por não possuir efeito nefrotóxico, diminui o potencial de danos renais provocados pelos inibidores da calcineurina⁴⁷. O sirolimo, potente imunossupressor com estrutura molecular semelhante à do tacrolimo e com mecanismo de ação no nível da interleucina 2, apresenta menor efeito nefrotóxico, podendo ser uma alternativa benéfica para pacientes com IR. Entretanto, essa droga apresenta outros paraefeitos importantes, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombocitopenia e trombose da artéria hepática, devendo ser mais bem avaliada em estudos com números maiores de pacientes⁵⁸.

Um estudo prospectivo que avaliou 40 pacientes transplantados de fígado, com determinações periódicas da TFG com ⁵¹Cr-EDTA no pré e no pós-TOF (nos meses 1, 3, 6, 12, 18 e 60), demonstrou uma acentuada redução da TFG nos primeiros três meses pós-TOF em relação aos valores basais pré-TOF (média de 32,3%) e estabilização nos meses subsequentes, até o quinto ano. A grande maioria (86,7%) apresentou IR considerada no mínimo moderada, ou seja, TFG <60 ml/min, e disfunção renal considerada grave (TFG <40 ml/min) em 26,7% dos casos aos cinco anos pós-TOF^{39,55}.

Atualmente há uma baixa incidência de rejeição celular aguda (RCA) com a eficaz imunossupressão utilizada, e é possível a reversibilidade dos episódios de rejeição com o ajuste das drogas imunossupressoras ou com a conversão de ciclosporina para tacrolimo e vice-versa. Os casos de rejeição crônica são pouco frequentes.

A incidência de infecções no pós-TOF é relevante, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes. As mais comuns são pneumonias e infecções do trato urinário (ITU). Os pacientes com SHR, disfunção renal prévia, PBE e aqueles com necessidade de hemodiálise pós-TOF permanecem mais tempo na UTI e apresentam maior prevalência de infecções graves. A positividade para a antigenemia do CMV é frequente e necessita de tratamento de preempção com ganciclovir, o que é uma prática na maioria dos centros.

A HAS e o DM são situações frequentes pós-TOF. A incidência de HAS aos cinco anos é de 48,4%. De acordo com a literatura, dependendo do período pós-TOF considerado, a incidência pode variar de 50% a 90%^{33,48,51}.

Cerca de um terço dos pacientes transplantados de fígado apresenta diagnóstico de DM pré-TOF, o que confirma a elevada prevalência da doença na hepatopatia crônica, especialmente entre os casos com VHC. Na literatura, a prevalência da doença é muito diversa e parece estar relacionada à causa da hepatopatia, variando de 4% a 30%^{37,38,50,59}. Mais da metade dos pacientes avaliados cinco anos

pós-TOF (58%) preencheram critérios diagnósticos de DM⁵⁵. Essa incidência varia de acordo com o período pós-TOF avaliado, estando entre 7% e 37%^{51,54,59,60}.

Há uma incidência de 10% a 20% de estenose biliar relacionada a problemas técnicos e/ou isquêmicos da via biliar. A incidência de cirrose comprovada por biópsia hepática cinco anos pós-TOF pode ser de até 30%.

O aumento da sobrevida dos transplantados traz uma maior possibilidade de desenvolvimento de neoplasias malignas (de forma cumulativa), algumas delas relacionadas diretamente com o uso de imunossuppressores.

A recorrência da doença inicial é a preocupação atual dos grupos transplantadores, principalmente quando é relacionada ao vírus da hepatite C, o qual demonstra desenvolver cirrose no enxerto em 25% a 30% dos casos em cinco anos. A consequência evidente é a possibilidade de inchaço das listas de espera com a adição desses pacientes candidatos ao retransplante.

Um dos principais desafios atuais é o desenvolvimento de estratégias que minimizem ao máximo essas morbidades.

A busca de novas drogas imunossupressoras que venham a superar a disfunção renal, minimizar o aparecimento de DM ou HAS, diminuir as chances de neoplasias pós-transplante e que tenham a mesma eficácia das drogas utilizadas atualmente em evitar a rejeição do enxerto é a esperança futura.

Os resultados do transplante ortotópico de fígado apresentaram uma sensível melhora nos últimos anos com relação a adequada seleção dos candidatos, refinamento das técnicas cirúrgicas, uso de novas drogas imunossupressoras, tratamento específico das doenças que determinam o transplante, reconhecimento dos fatores de risco de complicações e melhores cuidados com os receptores.

Atualmente, os resultados de sobrevida de pacientes e de enxertos, ao final de um ano na maioria dos centros transplantadores, situam-se entre 75% e 90%. As discrepâncias entre os percentuais podem ser devidas às diferentes etiologias que perfazem o conjunto dos casos. Nos centros onde há maior número de pacientes com hepatite viral C, carcinoma hepatocelular e hepatites fulminantes, os resultados são piores do que naqueles onde há maior número de doenças coleostáticas, alcoólicas ou metabólicas.

A meta intermediária atingida nos centros de referência é a sobrevida de 70% aos cinco anos. Inúmeros centros que transplantam há mais de dez anos demonstram sobrevida de cerca de 60% nesse período.

Existem premissas que ultrapassam a visão dos percentuais de sobrevida em um, três ou cinco anos, apresentados de maneira estatística e fria, que são as avaliações das condições de sobrevida, da qualidade de vida e das complicações decorrentes do método. Há uma troca de doenças: da cirrose, crônica e mortal no curto prazo, por outras também crônicas, incômodas, porém tratáveis e não necessariamente mortais no curto prazo, como o diabetes melito, a hipertensão arterial sistêmica, a insuficiência renal crônica, as cardiopatias, as alterações ósseas, o aumento dos percentuais de infecções, as neoplasias e as doenças psiquiátricas. A possibilidade de recorrência da doença de base não deve ser esquecida.

Mesmo com todos os óbices apontados, conhecidos e tratados, o transplante ortotópico de fígado é um processo terapêutico excepcional, salva-vidas e tem excelentes resultados. Deve ser divulgado não somente pelos hepatologistas/gastroenterologistas mais próximos, mas também pelos outros médicos e profissionais da saúde que não o conhecem ou mistificam a sua existência.

O TOF é uma realidade que, em nosso meio, necessita de ação comunitária mais efetiva para que a doação de órgãos aumente e o transplante seja ofertado para um maior número de pacientes dessas intermináveis listas de espera.

Bibliografia

- Levy M, Cowling T, Klintmalm. Long-term functional recovery and quality of life: childhood, adulthood, employment, pregnancy, and family planning. In: Busuttill RW, Klintmalm GK, eds. *Transplantation of the Liver*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1323-33.
- Marroni CA, Brandão ABM, Zanotelli ML, Cantisani GPC. Transplante Hepático em Adultos. *Revista da AMRIGS* 2003;47:29-37.
- Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987; 122-28
- Moore KP, Wong F, Bernardi M, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
- Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: A cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886-95.
- Brandão ABM. *Score Meld como preditor de sobrevida em pacientes candidatos ou submetidos à transplante hepático. tese (Doutorado) -Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2007.*
- Rimola A, Navasa M, Rodés J. Specific indications. Chronic parenchymal liver disease. General. In: Neuberger J, Lucey MR, eds. *Liver transplantation: practice and management*. London, BMJ, 1994;34-40.
- House R, Beresford T. Psychiatric evaluation of liver transplant candidates. In: Neuberger J, Lucey MR, eds. *Liver transplantation: practice and management*. London, BMJ, 1994; 25-33.
- Cardenas A, Ginès P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2005;42: 124-133.
- Kamath OS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
- Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transplantation*, 2001;7:811-815.
- Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232:490-500.
- Anônimo. *Registro Brasileiro de Transplantes; 2005; 2: 1-60.*
- Anônimo. *Registro Brasileiro de Transplantes; 2007; 2: 1-63*
- Anônimo. *Registro Brasileiro de Transplantes; 2006; 2: 1-62.*
- <http://www.unos.org>. Consultado em 31 de março de 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria no 1.160 de 29 de maio de 2006.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
- Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, et al. The United Network for Organ Sharing Liver Disease Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.
- Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1049-61.
- Boin IF, Leonardi MI, Pinto A, et al. Liver transplant recipients mortality on the waiting list: Long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. *Transplant Proc* 2004; 36: 920-2.
- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe RI. Results of the first year of the new allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
- Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in International Normalized Ratio (INR) and Model for Endstage Liver Disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant* 2007; 7: 1624-8.
- Freeman Jr RB, Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transp* 2006; 12: 128-36.
- Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-10.
- Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-60.
- Wiesner RH, McDiarmid S, Kamath PS, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-80.
- Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130: 1135-43.
- Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, et al. Renal failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1995; 27: 2319-2320.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 931-940.
- Fisher NC, Malag M, Gonzalez-Pinto I. The clinical impact of nephrotoxicity in liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:18-22.
- Monsour HP, Wood RP, Dyer CH. Renal insufficiency and hypertension as long-term complications in liver transplantation. *Seminars in Liver Disease*, v. 15, n. 2, p. 123-132, 1995.
- Rimola A, Gavalier JS, Schade RR, et al. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148-156.
- Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:361-365.
- Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome - experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51:428-430.
- Reich D, Rothstein K, Manzarbeitia C, Muñoz S. Common medical diseases after liver transplantation. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 1998; 9:110-125.
- Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clinics in Liver Disease* 2000; 4: 691-710.
- Fleck Jr, AM. *Avaliação da função renal pós-transplante ortotópico de fígado. Dissertação de Mestrado. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2004.*
- Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. A single-center experience. *Ann Surg* 2005; 241: 905-18.
- Moore DE, Feurer ID, Speroff T, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; 140: 273-7.
- Imber CJ, Saint Peter SD, Lopez I, Guiver L, Friend PJ. Current practice regarding the use of fatty livers: A Trans-Atlantic survey. *Liver Transpl* 2002; 8: 545-9.
- Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 651-63.
- Imber CJ, St. Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 415-23.
- Schlitt HJ, Barkman A, Boker K, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomized controlled study. *The Lancet* 2001; 357:587-591.
- Neuberger J. Renal failure late after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 8:922-924.
- Serón D, Moreso F. Preservation of renal function during maintenance therapy with cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 2004; 36:257-260.
- Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2001;7:22-26.
- Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, Zein NN. Chronic dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 10: 916-921.
- Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK 506. *Transplantation* 1994; 58:170-178,
- Machicao VI, Srinivas TR, Hemming AW, et al. Impact of the MELD scoring system on the prevalence and incidence of chronic renal disease following liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006; 12:754-761.
- Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nিকেleit V, Ryffel B. The side-effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clinical Nephrology* 1998;9: 356-363.
- Darrell HG, et al. Universal occurrence of glomerular abnormalities in patients receiving liver transplants. *American Journal of Kidney Disease* 1992; 19:339-344.
- Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi R, et al. A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status. *American Journal of Transplantation* 2005;5:1111-1119.
- Fleck Jr, AM. *Evolução da função renal a longo prazo pós-transplante ortotópico de fígado. Tese (Doutorado) Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - FFFCMPA - Programa de Pós-Graduação em Medicina - Hepatologia, 2007*
- Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European liver transplant registry. *Liver Transplantation* 2003; 9:1231-1243.
- UNOS- United National of Organ Sharing. Disponível em: http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/906E_li.htm. Acesso em 14 jul. 2007.
- Fairbanks KD, Eustace JA, Fine D, Thuluvath PJ. Renal improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. *Liver Transplantation* 2003;9: 1079-1085.
- Marroni CA. *Diabetes melito como fator de risco em transplante ortotópico de fígado: seguimento a longo prazo. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.*
- Navasa M, Bustamante J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Journal of Hepatology* 1996; 25: 64-71



Estudo Comentado

Cristiane A. Villela Nogueira

Professor Adjunto da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Serviço de Hepatologia- Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary cirrhosis”, publicado no New England Journal of Medicine 357:1524-29,2007.

Keith Lindor, M.D.

Descrita em 1851, a cirrose biliar primária (CBP) é uma doença colestatia crônica progressiva de caráter auto-imune que evolui lentamente para cirrose e insuficiência hepática. Provavelmente desencadeada por múltiplos fatores em pacientes com predisposição genética, acomete sobremaneira mulheres de meia-idade e caracteriza-se, do ponto de vista histopatológico, pela destruição de pequenos ductos biliares intralobulares, o que causa a colestase. Esta, por sua vez, resulta em lesão celular direta e leva a inflamação e fibrose. Cerca de 40% a 60% dos casos são assintomáticos no momento do diagnóstico. No paciente sintomático, as manifestações clínicas mais frequentes são a fadiga e o prurido. A hepatoesplenomegalia pode ser observada no exame físico mesmo em pacientes assintomáticos, e a ocorrência de icterícia é um sinal de doença hepática avançada. A presença do anticorpo antimitocôndria (AMA) em caso de colestase confirma o diagnóstico de cirrose biliar primária, dispensando a realização da biópsia hepática.

No caso em discussão, é possível que a biópsia hepática tenha sido feita para confirmação diagnóstica, ou mesmo para o estadiamento da doença, uma vez que não há referência a respeito das alterações laboratoriais. Cabe ressaltar, no entanto, que a doença não acomete o fígado de forma homogênea e por isso vários fragmentos devem ser obtidos para que se efetue um estadiamento adequado da doença. O AMA é detectado em 95% dos casos e o seu achado isolado é também bastante sugestivo de CBP, apesar de ainda não se conhecer a evolução desses pacientes nem haver indicação de tratamento específico para eles. A doença já foi considerada de prognóstico reservado, mas no decorrer do século XXI esse cenário vem se modificando, diante de um maior número de pacientes diagnosticados em estágios mais precoces. Esse grupo obtém maior benefício do tratamento, com a modificação da história natural da doença. O ácido ursodesoxicólico (AUDC), a única droga aprovada pelo FDA para tratamento da CBP, é um ácido biliar hidrofílico que age na expansão do pool de ácidos biliares. Possui efeito colerético direto e propriedades antiinflamatórias e antiapoptóticas no epitélio hepático. Inúmeros estudos randomizados e controlados avaliaram o uso de AUDC no tratamento da CBP. Muitos não mostraram benefícios devido a uma dose inadequada dessa droga ou a um tempo insuficiente de acompanhamento dos pacientes incluídos. Em 1991 Poupon e cols. mostraram, em um estudo com 146 pacientes acompanhados por dois anos, a melhora bioquímica, sem demonstrar,

no entanto, melhora da fibrose quando utilizada dose de 13 a 15 mg/kg/dia. Em 1994 dois estudos foram publicados, um na Gastroenterology, de Lindor K e cols., com 188 pacientes com CBP nos estágios I e II, e o outro na Hepatology, de Heathcote J e cols. (um estudo multicêntrico canadense). No estudo de Lindor, foi observada uma progressão mais lenta da enfermidade no grupo com doença inicial. Porém, no estudo de Heathcote, no qual 88% dos pacientes eram sintomáticos, o uso do ácido ursodesoxicólico na dose de 14 mg/kg mostrou apenas melhora da colestase. Esses dados já sugeriam, no início dos anos 90, o possível benefício do uso do AUDC em estágios precoces da doença. Posteriormente, outros estudos foram realizados, com avaliação da histologia hepática e da sobrevida. Poupon e cols., em 1999, mostraram o aumento da sobrevida em uma coorte de pacientes com CBP acompanhados por um período de dez anos. Lindor, em 2000, publicou no Lancet que o uso do AUDC estaria associado à queda na mortalidade e a menor indicação de transplante após um follow up de quatro anos. Mais recentemente, em 2006, uma metanálise que incluiu apenas estudos que utilizaram doses de AUDC superiores a 10 mg/kg/dia por um período de pelo menos dois anos, com 522 pacientes recebendo AUDC e 506 recebendo placebo, demonstrou que além da melhora bioquímica os pacientes nos estágios I e II apresentaram evolução mais lenta da doença do que aqueles com doença mais avançada. Em relação à mortalidade entre os dois grupos, o estudo não teve poder para demonstrar diferença estatisticamente significativa, apesar de ter sido demonstrada a importância clínica do uso de AUDC.

É fundamental que a dose de AUDC de 13 a 15 mg/kg/dia seja administrada uma ou duas vezes por dia e que se inicie com doses menores, cerca de 300 mg/dia, aumentando-as progressivamente a cada três ou quatro dias até que a dose plena seja alcançada. Não há necessidade de correção da dose diante de insuficiência renal ou hepática. O paciente deve ser monitorizado através da avaliação das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e GGT), e uma melhora inicial já pode ser observada entre quatro e seis semanas. A normalização bioquímica ocorre em cerca de dois anos, mas pode ocorrer em até cinco anos. A biópsia hepática não é indicada no acompanhamento desses pacientes. Alguns não respondem ao tratamento com AUDC, mas ainda não há estudos randomizados que demonstrem o benefício da associação deste medicamento com outras drogas. Novos estudos devem surgir com a melhor opção terapêutica para esses pacientes.

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE HEPATOLOGIA**

Apoio:



**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:

 **Zambon**

Ursacol
ácido ursodesoxicólico