## *Simpósio sobre Transplantes*

# Transplante hepático em adultos

# *Hepatic transplantation in adults*

**CLAUDIO AUGUSTO MARRONI** – Professor Adjunto de Gastroenterologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Doutor em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Dom Vicente Scherer – ISCMPA / FFFCMPA.
**AJÁCIO BANDEIRA DE MELLO BRANDÃO –** Professor Adjunto de Gastroenterologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Mestre em Hepatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Dom Vicente Scherer ISCMPA / FFFCMPA.
**MARIA LÚCIA ZANOTELLI –** Mestre em Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutora em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da UNICAMP. Cirurgiã do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Dom Vicente Scherer – ISCMPA.
**GUIDO PIO CRACCO CANTISANI –** Professor Adjunto de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Cirurgião do Grupo de Transplante Hepático do Hospital Dom Vicente Scherer – ISCMPA. Chefe do Serviço de Transplante Hepático da ISCMPA.

Programa de Transplante Hepático Infantil do Serviço de Pediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

✉ Endereço para correspondência:
**Claudio Augusto Marroni**
Rua dos Andradas, 1755 sala 64
90020-013 Porto Alegre, RS, Brasil
nmarroni@terra.com.br

O transplante ortotópico de fígado revolucionou o tratamento dos pacientes com doença hepática terminal.

Os primeiros experimentos em transplante ortotópico de fígado, que consiste na ablação do órgão doente e na implantação no seu lugar do enxerto doado, foram realizados em Los Angeles pelo Dr. Jack Cannon, em 1956 (21).

As experiências sistemáticas com transplantes de fígado em cães ocorreram independentemente, em Boston e em Chicago, respectivamente em julho e agosto de 1958, e continuaram por mais de quatro anos com transplantes em suínos (21).

O primeiro transplante ortotópico de fígado em humanos foi realizado por Starzl, em 1º de março de 1963, na Universidade de Colorado, Denver, ao qual se seguiram outros quatro, nos sete meses subseqüentes, todos sem sucesso. Em setembro de 1963 e em janeiro de 1964, outras tentativas de transplantes em humanos foram realizadas, em Boston e em Paris, respectivamente, também sem sucesso (21, 25).

A continuidade do trabalho de Starzl e colaboradores, mesmo com os insucessos iniciais dos três centros acima mencionados, proporcionou um 6º e um 7º transplantes, igualmente malsucedidos, em outubro de 1966 e em maio de 1967. Em 23 de julho de 1967 ocorreu o primeiro transplante ortotópico de fígado bem-sucedido em humanos, numa criança de um ano e meio de idade que sobreviveu por treze meses, morrendo em conseqüência de metástases de carcinoma hepatocelular pelo qual fora transplantada (21).

Os trabalhos experimentais que precederam este primeiro transplante bem-sucedido e as observações laboratoriais posteriores mostraram a importância da compreensão de uma adequada preservação de órgãos doados durante as fases de retirada e implante, da melhoria das técnicas cirúrgicas com a utilização de derivações vasculares venosas que drenassem os leitos esplâncnico e venoso sistêmico na fase anepática, da resolução das dificuldades técnicas de reconstrução biliar e vascular (2, 14, 25).

A definição legal de morte cerebral, em 1968, foi um dos marcos mais significativos na história dos transplantes, pois permitiu que órgãos retirados sob condições intoleráveis de isquemia quente pudessem se transformar em enxertos de melhor qualidade (14).

A introdução da ciclosporina, um agente farmacológico imunossupressor usado por Calne em transplantados renais, nos transplantes hepáticos em 1979, e a posterior adição por Starzl de prednisona associada à ciclosporina nestas mesmas circunstâncias, trouxeram uma significativa melhora na sobrevida e qualidade de vida dos transplantados e foi considerado um marco divisor, a era pré e a era pós-ciclosporina nos transplantes hepáticos (2, 21, 25).

O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América realizou uma conferência de consenso e desenvolvimento do transplante hepático em 1983, onde foi reconhecida a validade terapêutica do transplante hepático, que deixava de ser experimental para tornar-se uma alternativa de tratamento (2, 14, 23, 24, 25).

Os resultados dos transplantes hepáticos, que vinham sendo progressivamente melhores, receberam um incremento fundamental em 1989, quando se iniciou a utilização da solução de preservação de órgãos da Universidade de Wisconsin (EUA), que permitia uma isquemia fria de até 20/24 horas, tornando uma cirurgia de urgência em um procedimento semi-eletivo (14).

O avanço nas técnicas cirúrgicas e na preservação de órgãos foi seguido por um conhecimento mais aprofundado da imunologia e da utilização de fármacos imunossupressores que permitiram, também, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos transplantados. As drogas mais utilizadas são a azatioprina, glicocorticóides, soros antilinfocitários, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil e rapamicina (5).

O conjunto de melhorias experimentais, técnicas cirúrgicas e imunológicas, aliado a uma maior experiência e visão mais ampla da epidemiologia das doenças dos receptores, determinou que houvesse uma alteração filosófica na conduta com os transplantes, mudando o momento da indicação e, com isso, melhorando sensivelmente a condição clínica dos receptores, que deixavam de ser pacientes terminais, moribundos ou com neoplasias hepáticas irressecáveis, tendo como conseqüência uma sensível elevação nas taxas de sobrevivência, que passaram de 30 a 40% em um ano, para 90% em alguns centros (11,16,18).

O xenotransplante, utilização de um órgão de outra espécie animal para substituir o órgão doente, tem sido motivo de pesquisa em alguns dos melhores serviços de transplantes do mundo. Em Pittsburgh, Starzl utilizou um fígado de babuíno em 1992, e em Cambridge, Calne desenvolve pesquisas com porcos geneticamente modificados, que serão os futuros doadores (3).

Atualmente, a doação intervivos, isto é, o uso de parte do fígado do doador vivo adulto, em geral parente diretamente relacionado ao receptor, é uma das soluções encontradas para a resolução da escassez do número de doadores. No ano de 2001, 10% dos transplantes realizados nos EUA foram com doadores vivos.

A técnica da doação de fígado intervivos está consolidada, inicialmente com a ressecção do lobo esquerdo e sua implantação em crianças e, atualmente, a utilização de segmentos do lobo direito e sua implantação em receptores adultos.

A doação intervivos é uma terapêutica de rotina em alguns centros transplantadores para pacientes selecionados e com doença hepática terminal ou carcinoma hepatocelular, configurando uma situação de urgência, com nítida vantagem no tempo em relação à sua espera na lista. Devem-se avaliar, de maneira muito clara, ainda, as chances de sobrevida do receptor no pós-operatório, que está sujeito a um maior número de complicações e aumentado risco de morte. Mesmo com essas circunstâncias, a doação intervivos tem sido utilizada em casos de hepatite fulminante, com sucesso.

Algumas premissas diferenciam a doação intervivos da cadavérica e, entre elas, está a correta seleção do doador. A avaliação deverá ser clínica e psicológica, preferentemente com médicos não relacionados diretamente com o receptor. A doação deve ser voluntária e isenta de pressões familiares ou de culpas. O doador deve ter assegurada a certeza da suspensão da intenção de doação, a qualquer momento. O doador não deverá ser criança ou idoso, gozar de boa saúde, não ter infecções e apresentar características de estatura e peso compatíveis, dentro de relações matemáticas conhecidas e avaliadas com exames de imagem que se destinam a estimar o volume dos lobos direito e esquerdo do fígado e as estruturas vasculares e do trato biliar. A relação entre o enxerto e o peso do receptor deverá se situar entre 1 e 2%.

## Indicações para o transplante hepático

As indicações genéricas para o transplante são: doença hepática crônica avançada, falência hepática fulminante e doença hepática metabólica congênita. De uma maneira geral, o transplante hepático está indicado na doença hepática crônica avançada e irreversível, quando a perspectiva de sobrevivência, resultante da doença hepática, é menor que um ano, sem alternativas clínicas ou cirúrgicas de tratamento que não o transplante, quando há grande interferência na capacidade de trabalho ou na qualidade de vida, que se torna intolerável, e a progressão da doença resulta em expectativa de vida menor que a do resultado do transplante.

As manifestações de doença hepática terminal, valorizáveis para a indicação do transplante, podem ser algumas das listadas a seguir, isoladas ou em conjunto: icterícia progressiva, ascite intratável, encefalopatia porto-sistêmica, prurido intratável, peritonite bacteriana espontânea, sangramento de varizes de esôfago recorrente, diátese hemorrágica, fadiga crônica, desnutrição progressiva, síndrome hepato-renal, síndrome hepato-pulmonar, carcinoma hepato-celular.

Baseados nesses princípios básicos pode-se estabelecer um grau de confiança muito grande na precisão das indicações.

Uma das circunstâncias que determinam o sucesso dos resultados é o estabelecimento do momento exato de transplantar. Consegue-se o momento exato com um muito bom relacionamento dos médicos que são responsáveis pela saúde dos receptores e o centro transplantador, pois a referência dos pacientes para avaliação e possível inclusão em lista de espera inicia muito antes do ato de transplantar e depende de um bom intercâmbio de informações. Este intercâmbio permite que os pacientes cheguem “menos doentes” para avaliação, entrem em lista de espera mais precocemente e sejam transplantados em melhores condições, o que lhes permitirá uma melhor sobrevida.

Todos os potenciais candidatos ao transplante devem ser submetidos aos seguintes quesitos, estabelecidos por Neuberger & Shorrock (14):

1. Os sintomas do paciente são dependentes da sua patologia hepática?
2. Algum tratamento menos agressivo poderia ser tentado?
3. O transplante poderá curar o paciente?
4. Existem problemas técnicos que poderiam prejudicar o sucesso?
5. Qual é o melhor momento para oferecer o transplante?
6. O paciente quer ser transplantado?

Ao se obter as respostas acima estabelecidas e considerar-se que o paciente é um potencial receptor, devemos avaliar suas condições emocionais, sócio-ambientais, suporte familiar, motivação, capacidade de aderência aos medicamentos e adaptação à variabilidade de circunstâncias que

poderá estar obrigado a cumprir no pós-operatório.

A avaliação dos eventuais candidatos visa a confirmar a necessidade da indicação do transplante, investigar a possível existência de contra-indicações ao procedimento e identificar situações no pré-transplante que possam ser importantes no trans e pós-operatórios (17).

Existem muitas doenças que se consideram como contra-indicações absolutas ao transplante (17):

SIDA
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 relativas ao transplante são relacionadas à idade maior que 65 anos, diabetes melito tipo I, neoplasias prévias, doenças psiquiátricas, alcoolismo ativo, cardiopatias, infecção pelo HIV, cirurgia prévia das vias biliares e hepatite pelo vírus B com HBeAg e/ou DNA HVB positivos, doenças renais graves, drogadição ativa (17).

Existem alguns problemas não médicos que são muito importantes e devem ser considerados com muito cuidado na fase preliminar de avaliação dos futuros candidatos ao transplante. Nesse grupo se encontram as implicações financeiras decorrentes da terapêutica e que não se restringem ao pagamento dos custos da hospitalização, freqüentemente bancados por instituições governamentais ou por seguros de saúde privados, mas com uma seqüência de gastos e compromissos que o transplantado deverá ter no pós-operatório, com manutenção ou melhoria das suas condições ambientais, gastos com atendimento de novas necessidades decorrentes de mudança de características de vida, diminuição ou perda de ganhos de pessoas da família que devem cuidar ou acompanhá-lo, custos com deslocamentos e viagens necessárias para os controles, gastos com medicamentos ou testes laboratoriais.

O suporte familiar e ambiental é de suma importância para o êxito do processo. As necessidades de apoio psicológico são decisivas em todas as etapas e iniciam com a participação permanente da família. Entretanto, freqüentemente há necessidade de recorrer a um profissional da área, psicólogo ou psiquiatra, para dar assessoria técnica correta. Muitas vezes este profissional deve iniciar sua atividade antes que o paciente entre na lista de espera.

Pacientes com doença hepática terminal necessitam de freqüentes hospitalizações e pioram progressivamente sua qualidade de vida, o que os leva a depressões, ansiedade e desordens mentais orgânicas, fatos esperados nessas circunstâncias de grande flutuação clínica. Existem estágios psicológicos seqüenciais, pelos quais transita o paciente hepático terminal candidato ao transplante, e que são: negação, angústia, acentuação de características da personalidade, expectativa mágica, idealização e aceitação (9).

A negação toma forma de descrédito que o transplante seja necessário; sem resolução, o paciente rejeita as recomendações de transplante e não adere aos tratamentos; angústia, depressão e mágoa seguem-se, até que a deterioração física e a restrição sintomática lembram-lhe a doença e a mortalidade. Os traços de personalidade podem se acentuar nesta fase, e aqueles com dificuldade de adaptação apresentam distúrbios comportamentais que podem ser chaves para a abordagem futura. Na fase de expectativa mágica há minimização dos riscos e das complicações do transplante. Nesta fase ocorre a idealização da equipe terapêutica. O estágio final é o da aceitação (9).

Os mais freqüentes e perturbadores dos distúrbios psiquiátricos observados nos candidatos ao transplante hepático são relacionados aos pacientes alcoolistas. Existem inúmeros esquemas e tabelas para caracterizar o alcoolismo, mas, na prática, é preferível considerar três domínios fenomenológicos: dependência física, perda ou dificuldade do controle de beber e deterioração física.

Alguns grupos que realizam transplantes têm restrições muito grandes em aceitar alcoolistas como candidatos ao transplante; outros são muito exigentes na aceitação dos candidatos e consideram a necessidade de abstinência de 6 a 12 meses como condição prioritária; alguns grupos são mais frouxos nas suas aceitações e às vezes transplantam pacientes com hepatite alcoólica ou sem períodos de abstinência.

A presença de complicações orgânicas secundárias ao uso do álcool é uma contra-indicação ao transplante.

Os transplantes hepáticos podem ser indicados de forma eletiva ou na urgência.

As indicações eletivas, que perfazem a grande maioria dos casos, são representadas pelas cirroses de diversas etiologias. Nessas os pacientes apresentam complicações recorrentes, de difícil tratamento, com qualidade de vida muito deteriorada e tempo de sobrevida muito reduzido. Neste grupo podem-se incluir as indicações em pacientes pediátricos, muitas delas por cirroses, mas, em muitas outras onde não há cirrose a indicação é precisa por erros inatos do metabolismo.

Os tumores hepáticos primários enquadram-se nessa categoria de indicações eletivas (4).

As indicações de urgência ocorrem nos pacientes com insuficiência hepática aguda grave (hepatite fulminante), independentemente da sua etiologia, ou em doenças crônicas que exigem um intenso suporte terapêutico de suas complicações (4).

A cirrose dependente do álcool é a mais freqüente hepatopatia crônica no mundo ocidental, mas não é indicação mais freqüente de transplantes. No início das atividades de transplantação os pacientes alcoolistas com cirrose não eram aceitos e avaliados como candidatos, pois havia a conceituação de serem portadores de uma doença pela

qual tinham direta responsabilidade no seu desencadeamento e manutenção e, portanto, não mereciam beneficiar-se de uma terapêutica complexa e cara, pois como o alcoolismo proporciona altas taxas de recidivas, eles voltariam a beber, prejudicando todo o processo.

As modificações na conceituação do alcoolismo e a melhor compreensão de seus mecanismos emocionais, psíquicos e neurológicos determinaram uma mudança na perspectiva para estes pacientes que, depois de avaliados e considerados como abstinentes por um período mínimo de seis meses, começaram a ser transplantados. As observações nesses grupos mostraram um prognóstico altamente favorável de recuperação, com taxas de recidivas do alcoolismo em torno de 10%, menores do que as verificadas com as recidivas das doenças virais e com excelente sobrevida em longo prazo (17).

No grupo de Pittsburgh a sobrevida de cirróticos alcoolistas transplantados em 60 meses é de 75%, igual à dos cirróticos não alcoólicos. Aqueles que tinham abstinência de mais de seis meses, antes do transplante, apresentavam recidivas de alcoolismo muito mais baixas do que os não abstinentes (22, 23).

As infecções crônicas pelos vírus da hepatite B ou C são causas muito freqüentes de cirroses e, conseqüentemente, de indicações de transplantes hepáticos.

Os pacientes com infecções crônicas pelo vírus da hepatite B poderão ser transplantados quando não evidenciarem replicação viral e infectividade no pré-operatório. Nesses casos as possibilidades de sucesso do transplante são semelhantes às dos pacientes com outras patologias não virais (1, 17).

Aqueles que apresentam replicação viral ou infectividade, representadas pela presença dos antígenos AgHBe e/ou DNA do VHB no soro, têm grandes probabilidades de persistir com o vírus, que se armazena em sítios extra-hepáticos e em células mononucleares do sangue periférico, com recorrência da infecção (1,17).

A recorrência da infecção pelo vírus da hepatite B pode desencadear, de maneira relativamente rápida, todo o espectro de lesões hepáticas produzidas pelo vírus, com desenvolvimento de casos de hepatite fulminante fatais e de cirroses (1,17).

Alguns estudos recentes preconizam o uso de gama-globulina hiperimune anti-HBs (HBIG) a partir da fase anepática do transplante, com resultados promissores. O inconveniente desse tratamento é o elevado custo do medicamento e a sua utilização por via intramuscular por longo período (1,17).

Pelos resultados observados em muitas séries de transplantados com infecção pelo vírus B e evidência de replicação viral, deve-se considerar a inclusão ou não desses pacientes nas listas de candidatos aos transplantes (17).

A maioria dos pacientes rotulados de cirrose criptogênica, que tiveram seus soros guardados e examinados *a posteriori* com testes específicos para o vírus da hepatite C, evidenciaram ser portadores do VHC. Dessa maneira constata-se que as doenças crônicas hepáticas pelo vírus da hepatite C são das mais freqüentes. Os pacientes cirróticos transplantados, com marcadores positivos para o vírus C, terão recidivas dessa infecção em praticamente 100% dos casos, muitas vezes precocemente no pós-operatório. O comportamento pós-operatório desses pacientes pode ser pouco sintomático e apresentar lesões hepáticas mínimas, possibilitando boa qualidade de vida por longo tempo. O aparecimento de hepatites crônicas e cirrose determinará no futuro a necessidade de retransplante. Esta é a maior causa de recorrência de etiologia inicial em todos os transplantados. Até o momento não há contra-indicação ao transplante hepático nos pacientes portadores de hepatopatias crônicas pelo vírus C (17).

As chamadas cirroses colestáticas são pouco freqüentes no nosso meio e representadas pela cirrose biliar primária e pela colangite esclerosante primária (18).

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença colestática crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada por um processo inflamatório que culmina em destruição dos ductos biliares intra-hepáticos, hepatite periportal e nas suas fases mais avançadas, cirrose e suas complicações. Pacientes com níveis de bilirrubinas superiores a 10mg% têm indicação formal de transplante (18).

A experiência da Clínica Mayo com esses pacientes acompanhados e submetidos a avaliações periódicas e enquadrados em modelos matemáticos de previsão da sobrevida sem transplantes foi comparada com um grupo de transplantados. A sobrevida em um ano no grupo transplantado foi de 76% e no grupo não transplantado foi de 45%.

Esse grupo de pacientes é o que apresenta os melhores resultados de sobrevida em longo prazo, pelo pouco comprometimento de outros órgãos, pela baixa incidência de associação com infecções virais e pela mínima recidiva da patologia original.

A colangite esclerosante primária é de origem idiopática, caracterizada por inflamação crônica e estenoses fibróticas dos ductos biliares, intra e extra-hepáticos. As indicações de transplante são semelhantes às da CBP. Os pacientes acometidos dessa doença, por longos anos, estão mais propensos a desenvolver colangiocarcinoma (8).

Os tumores primários malignos de fígado têm uma indicação primordial de transplante hepático. Historicamente foram as patologias que deram início a séries de transplantes em vários grupos, tendo indicações tardias na época e recidivas freqüentes (15).

Atualmente, os critérios para indicação de transplantes em carcinomas primários hepáticos são muito rígidos, pois visam à cura sem recidivas (15).

Os tumores devem estar restritos a um lobo, não ultrapassar cinco centímetros de diâmetro, não apresentar metástases e não ter invasão vascular. Quando há mais de um nódulo, não devem ultrapassar três centímetros de diâmetro.

Os resultados com esses critérios têm sido excelentes, sendo semelhantes, em algumas séries, aos obtidos com outras patologias não neoplásicas (15).

A insuficiência hepática aguda grave é uma síndrome clínica na qual, um fígado previamente são é acometido agudamente por um agente nocivo, com conseqüente necrose hepática maciça e encefalopatia de grau variável, com morte em aproximadamente 80% dos casos. Denomina-se hepatite fulminante quando a insuficiência aguda grave se desenvolve nas primeiras duas semanas da doença. As hepatites virais A, B e não-A, não-B são as causas mais freqüentes e, em determinadas regiões, a infecção pelo vírus D pode ter um papel relevante (12).

As lesões agudas hepáticas secundárias ao uso de medicamentos, drogas ou por intoxicações acidentais seguem-se como fatores causais. O paracetamol é a droga mais utilizada em tentativas de suicídio. As outras drogas são halotano, tetraciclinas, tuberculostáticos, anticonvulsivantes, tetracloreto de carbono, solventes, *amanita faloides* implicadas em hepatite fulminante que requer transplante (12).

Muitos pacientes que apresentam essa síndrome aguda poderão morrer pela gravidade das suas complicações clínicas, enquanto outros morrerão antes que se consiga um órgão viável para o transplante (12).

O momento de indicação do transplante é muito difícil, pois, quando muito precoce, poderá submeter esses pacientes a riscos desnecessários pela possibilidade de recuperação integral; quando muito tardio, poderá ter sucesso cirúrgico, mas haverá a possibilidade de existir seqüela neurológica irrecuperável. O dilema que se enfrenta nesses casos é uma dúvida difícil de resolver: nem tão cedo, nem tão tarde (12).

**Imunossupressão**

O fígado tem uma situação imunológica privilegiada em relação aos outros órgãos sólidos, pois não apresenta situações de rejeição hiperaguda e a rejeição aguda incontrolável é pouco freqüente (5, 6).

As reações de rejeição são controladas adequadamente com as drogas comuns, mas as rejeições agudas poderão determinar uma perda fulminante do enxerto se a imunossupressão não for instituída e adequada. Tromboses vasculares e infarto hepático podem resultar de injúria endotelial por inadequada imunossupressão. Uma conseqüência importante da imunossupressão é o aumento das possibilidades de infecções, no pós-operatório imediato e até um ano, contribuindo como a maior causa de mortalidade, nesse período (5, 20).

Os protocolos de imunossupressão, atualmente, utilizam uma combinação de duas ou três drogas, sendo que as mais freqüentemente utilizadas são: glicocorticóides, azatioprina, ciclosporina, tacrolímus ou micofenolato mofetil.

A ação dos glicocorticóides parece ser potenciada com o uso concomitante da ciclosporina.

A azatioprina é uma droga cada vez menos usada na rotina dos transplantes hepáticos.

A ciclosporina é uma droga importante como imunossupressora em transplantes (5, 6, 13), apresenta nefrotoxicidade dose-dependente e pode ser relacionada com o desenvolvimento de linfomas em longo prazo. A toxicidade no sistema nervoso central não é infreqüente e parece estar relacionada com os baixos níveis séricos de colesterol (7).

Inúmeras drogas interferem no metabolismo da ciclosporina, principalmente as que determinam indução do sistema enzimático hepático do citocromo P-450, como a rifampicina, fenitoína e fenobarbital, aumentando seu metabolismo e diminuindo os seus níveis sangüíneos. Algumas outras drogas estão relacionadas com elevações dos níveis sangüíneos da ciclosporina, como o cetoconazol, a eritromicina, a metoclopramida, o verapamil e a levostatina (13).

O tacrolímus é uma droga imunossupressora que tem efeito similar ao da ciclosporina. Em bases moleculares o tacrolímus é de 50 a 100 vezes mais potente que a ciclosporina (5, 13).

Apresenta efeitos adversos tóxicos semelhantes aos da ciclosporina, sendo que as complicações mais freqüentes são as relacionadas a nefrotoxicidade, diabetogênese, neurotoxicidade, hipercalemia e hipertensão arterial sistêmica (5).

**Transplante hepático: resultados**

Os resultados obtidos com os transplantes hepáticos dependem da superação das dificuldades técnicas, da melhoria do atendimento clínico, da melhor seleção dos pacientes, da descoberta de novas drogas imunossupressoras e da experiência acumulada pelo grupo transplantador.

As publicações de vários grupos que realizaram centenas de transplantes nos últimos anos mostram resultados altamente positivos e entusiasmantes.

O grupo de Pittsburgh, chefiado pelo Prof. Starzl é o que detém maior experiência mundial em transplantes hepáticos, realizando cerca de 500 procedimentos anuais e com resultados muito significativos, como se pode observar nos dados abaixo referidos (23).

| Causas dos transplantes | Sobrevida | |
|---|---|---|
| | 12 meses | 60 meses |
| Cirrose HBsAg | + 58% | 54% |
| Cirrose HBsAg | – 75% | 72% |
| Cirrose alcoólica | 84% | 75% |
| Cirrose biliar primária | 80% | 78% |
| Colangite esclerosante | 82% | 78% |
| Insuficiência hepática aguda grave | 68% | 62% |
| Tumor primário de fígado | 62% | 34% |
| Erros inatos do metabolismo | 80% | 80% |
| Atresia das vias biliares | 68% | 64% |

**Evolução dos transplantados**

A monitorização dos pacientes transplantados hepáticos que retornam aos seus lares merece muita atenção nos detalhes e na pronta atenção às pequenas queixas.

A maioria dos pacientes retornará às suas atividades produtivas, mas a continuidade do bem-estar requer uma adesão permanente aos cuidados e medicamentos, assim como uma estreita ligação entre o médico que enviou o paciente para o procedimento com o centro transplantador (20).

Os problemas mais comuns a serem observados nessa fase seqüencial são dependentes de três situações:

1 – do enxerto ou da cirurgia

2 – da imunossupressão

3 – da recorrência da doença

A representação dos cuidados com os pacientes, em longo prazo e que engloba as três observações acima resumidas, é a representada pela listagem sugerida por Sorrell (20):

1 – A monitorização da evolução clínica, dos exames laboratoriais e a abaixo exposta regulação da imunossupressão devem ser coordenadas pelo centro de transplantes.

2 – A rejeição aguda é pouco freqüente após seis meses de transplante. Rejeição aguda tardia freqüentemente é resultado de diminuição da imunossupressão. Rejeição tardia pode ser crônica e corresponder à síndrome do desaparecimento dos ductos biliares.

3 – Febre nos pacientes transplantados deve ser investigada vigorosamente. A febre é um achado inespecífico e comum em infecções, rejeição ou doenças das vias biliares.

4 – Icterícia no pós-operatório pode ser devida a problemas mecânicos na árvore biliar.

5 – A disfunção renal e a hipertensão arterial sistêmica merecem particular atenção, pois estas são duas das mais freqüentes alterações dependentes de efeitos colaterais da imunossupressão.

6 – A recorrência da doença primária é a regra com os pacientes transplantados por doenças crônicas dependentes dos vírus C e B.

7 – Doenças linfoproliferativas podem ocorrer em 3-5% dos pacientes transplantados. A malignidade secundária é uma situação que aumenta com o passar do tempo. A exposição ao sol pode aumentar a incidência de câncer de pele. As mulheres podem ter, mais freqüentemente, câncer genital. Devem ser feitas revisões periódicas.

**Captação e alocação de órgãos**

No nosso meio é necessário aumentar de forma significativa a captação de órgãos, desenvolver a idéia de um coordenador hospitalar para a captação, estabelecer parâmetros reais, justos e equânimes para a alocação de órgãos, implementar totalmente a infra-estrutura governamental para dar suporte logístico às ações desencadeadas pela doação, tornar reais as regras, palavras e orientações escritas, rever a remuneração das tabelas do SUS, estabelecer regras para os convênios que se eximem da responsabilidade com os transplantes.

A alocação de órgãos baseia-se em critérios de justiça, eqüidade e utilidade, sem considerações de ordem racial, sexual, religiosa, social ou econômica. A justiça reconhece as necessidades individuais e as oportunidades iguais para todos. A utilidade, o máximo aproveitamento dos recursos disponíveis e a sua reversão para a sociedade.

Algumas premissas devem ser valorizadas, inicialmente, como as das necessidades médicas dos pacientes e as da probabilidade de êxito do transplante.

A alocação sempre deve se basear em critérios médicos e éticos. A OMS, no parágrafo 9º do seu guia de princípios de transplantes de órgãos, estabelece que a alocação deve se basear exclusivamente nas necessidades médicas dos candidatos.

Os critérios para a alocação de órgãos têm regras gerais, seguidas em todo o mundo, onde há prioridades absolutas, reconhecidas para as situações de emergência, como as hepatites fulminantes, a disfunção primária do enxerto e a trombose da artéria hepática que ocorre no período pós-operatório.

Nas doenças crônicas do fígado, que representam a grande maioria dos pacientes transplantados em todos os centros, há um grau de divergência de opiniões quanto às prioridades da alocação do fígado, com defensores do critério da gravidade do paciente e os que privilegiam o critério da cronologia.

Os que defendem o critério da gravidade baseiam-se na óbvia situação evolutiva da cirrose, com as suas complicações, e na curta possibilidade de sobrevida do paciente em um ano, não podendo esperar por muitos meses a sua vez de transplantar. É considerado um critério subjetivo.

A cronologia é valorizada como um sistema mais amplo e justo, para todos, com alocação baseada na impessoalidade e na objetividade da data de entrada na lista de espera. Não valoriza as intercorrências agudas e graves dos que esperam.

Os critérios de alocação, nos diversos países, são regulamentados por leis que têm características regionais, por necessidades variadas, e que podem ter divergências nas suas objetivações e considerações, quando comparadas entre si.

Muitas vezes as premissas legais baseiam-se na necessidade da resolução de questões regionais, de difícil solução, mas com grande repercussão, regrando a conduta nacional e distorcendo uma realidade, para privilégios localizados.

As discussões e decisões relacionadas com a alocação de órgãos devem passar por diversas instâncias, onde todos os interessados no processo possam demonstrar as suas necessidades e esperanças, recursos e dificuldades, experiência e êxitos.

Os interessados são os candidatos ao transplante, a comunidade familiar, a comunidade, as equipes transplantadoras, os transplantados, o poder público, as entidades governamentais relacionadas com o processo, as entida-

des não governamentais mantenedoras dos convênios e os prestadores de serviços.

A política de alocação deve ser a síntese das aspirações dos interessados, sem hegemonias, desvalorizando o poder, a política, a economia, a burocracia oficial ou a tecnologia.

O critério de cronologia privilegia a data de entrada na lista de espera. Caracteriza-se por ser cartorial e burocrático, cego por pretexto de igualdade, equivocado por avaliar só um critério, a data, e injusto por não valorizar a gravidade do paciente. A sua base é a impessoalidade e ausência de possíveis ingerências que possam abreviar o tempo da espera na lista. A conseqüência imediata é o aumento muito grande de pacientes em lista de espera, muitos dos quais sem preencher os critérios clássicos de entrada, mas marcando lugar, visando ao tempo de um ou dois anos seqüenciais. A conseqüência mediata é o grande aumento da mortalidade de pacientes em lista, os mais graves e que não estavam privilegiados pela sua posição cronológica.

O critério de gravidade é o mais utilizado mundialmente. Baseia-se nas características clínicas dos candidatos ao transplante, privilegiando os em estado clínico mais crítico e com menores chances de sobreviver em curto e médio prazo.

As eventuais restrições ao método são as que julgam haver privilégios de escolha por ingerências econômicas ou influências pessoais.

Essas situações são facilmente descartadas pelos critérios de avaliação que classificam a gravidade da situação dos candidatos e índice preditivo de mortalidade, baseados nos métodos de Child-Turcotte-Pugh. Nesses métodos valorizam-se dados laboratoriais objetivos e achados clínicos como a ascite e a encefalopatia porto-sistêmica, considerados de avaliação subjetiva e questionados.

Pesquisadores da Clinica Mayo desenvolveram um modelo matemático para estimar a sobrevida dos cirróticos submetidos à anastomose porto-sistêmica intra-hepática via transjugular – TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shun*t) e identificar aqueles com sobrevida estimada de três meses ou menos. Análise de regressão logística identificou quatro variáveis a serem usadas no cálculo do escore de risco: concentrações séricas de bilirrubina e de creatinina, razão internacional normalizada (INR) e etiologia da hepatopatia. Usando as mesmas variáveis também desenvolveram nomograma capaz de apontar qual paciente teria sobrevida estimada inferior a três meses após a realização do TIPS. Esse modelo, denominado MELD (*model for end-stage liver disease*) posteriormente foi validado em pacientes com cirrose descompensada, mas que não iriam realizar TIPS, pacientes com cirrose não-colestática atendidos em ambulatórios, pacientes com cirrose biliar primária e num grupo não selecionado de cirróticos, tendo sido demonstrada a sua utilidade em prever o risco de morte desses pacientes e a desnecessidade em incluir a etiologia da cirrose no cálculo do risco. O cálculo do escore pode ser feito acessando o portal da Clínica Mayo: www.mayo.edu./int-med/gi/model/mayomodl.htm.

O escore MELD também foi utilizado para prever a mortalidade pós-operatória em pacientes submetidos ao transplante hepático, mas, com essa finalidade, não é superior a outros modelos. Mais recentemente avaliou-se a correlação entre o escore MELD e a mortalidade em mais longo prazo. A sobrevida, em dois anos, foi menor naqueles com maiores escores MELD pré-transplante hepático, com diferença estatisticamente significativa em pacientes transplantados por hepatopatia não-colestática ou associados ao vírus da hepatite C.

Nos Estados Unidos, desde fevereiro de 2002, o escore MELD é utilizado para definir a alocação de fígados para pacientes em lista de espera para transplante (www.unos.org). Assim, pacientes com escores mais altos, ou seja, mais gravemente doentes e com maior risco de morte, têm a preferência e são mais rapidamente transplantados. Apesar de o melhor critério de alocação de fígado ser assunto muito complexo, essa conduta parece ser muito mais adequada do que a adotada no Brasil, na qual a única variável considerada é o tempo em lista de espera (há duas exceções: pacientes com insuficiência hepática aguda grave ou com necessidade de retransplante nos primeiros sete dias após transplante hepático).

A alocação justa é a que destina o fígado para o paciente em estado mais grave e que esteja há mais tempo na lista de espera.

## EXPERIÊNCIA DO GRUPO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO DA ISCMPA / FFFCMPA

O grupo de transplante hepático da ISCMPA / FFFCMPA iniciou suas atividades em junho de 1991, quando realizou o primeiro transplante de fígado no Rio Grande do Sul, em paciente que sobrevive até hoje. Houve um incremento nas atividades de transplantes a partir de 1995.

No período de 11 anos, de junho de 1991 a agosto de 2002, foram encaminhados para avaliação, como candidatos ao transplante de fígado, 831 pacientes. Destes, 419 foram listados e se distribuíram da seguinte maneira: 4 desistiram; 8 tiveram exclusão temporária; 72 morreram em lista de espera; 69 estavam em lista de espera e 275 foram submetidos a 289 transplantes. Dos 412 restantes, 160 estavam em avaliação, 92 morreram durante a avaliação e 160 estavam inativos.

O número de transplantes hepáticos tem crescido progressivamente a partir de 1995 (10), 1996 (17), 1997 (20), 1988 (24), 1999 (37), 2000 (55), 2001 (71), 2002 (75).

O crescimento do número de transplantes está diretamente relacionado com a captação de órgãos progressiva no estado, ainda insuficiente para as necessidades do meio, mas das melhores do Brasil, com 10 doadores / pmp contra 4,5 doadores / pmp do resto do país.

O número estimado de ocorrências de morte encafálica no estado é de cerca de 500 por ano, entretanto o número de suas notificações é de cerca de 270 por ano, dos quais há efetiva confirmação de doação em 100, e destes é feita a retirada de fígado em 95, com aproveitamento e implantação de 92. Esse percentual de aproveitamento dos fígados retirados é o maior do mundo (95%), comparado com 90% no Canadá, 80% nos EUA, 78% na Espanha.

No ano de 2001 foram realizados cerca de 9.000 transplantes de fígado em todo o mundo, 560 no Brasil e 71 pelo nosso grupo.

No momento, fevereiro de 2003, o número de transplantes realizados é de 330, em 315 pacientes.

As indicações que motivaram os transplantes foram:

Cirrose VHC (35%)
Cirrose VHC + álcool (11%)
Cirrose por álcool (11%)
Carcinoma hepato-celular (10%)
Cirrose criptogênica (7%)
Cirrose VHB (6%)
Hepatite fulminante (5%)
Retransplante (5%)
Outras (10%)

A classificação de Child-Turcotte-Pugh, dos receptores com hepatopatia crônica, foi: Child A em 10%, Child B em 43% e Child C em 47%.

Foram realizados 15 retransplantes em 13 pacientes, a metade por trombose da artéria hepática. Um paciente foi submetido a dois retransplantes por trombose recorrente da artéria hepática. Os outros casos foram por rejeição crônica (33%), recorrência do VHB, necrose da via biliar e disfunção primária do enxerto. Dois pacientes com rejeição crônica foram transplantados em outros centros.

Algumas situações pouco convencionais foram as da realização de transplante conjugado, fígado e rim, em quatro pacientes, em outros três se utilizou a técnica do *split liver* (o fígado doador é dividido em dois e utilizado em dois receptores), houve um caso de doador vivo adulto/adulto e o transplante dominó foi feito em três ocasiões. Esta última técnica consiste na utilização do fígado retirado de paciente portador de amiloidose familiar portuguesa em receptor marginal, mais grave, mais idoso ou portador de carcinoma hepato-celular.

A sobrevida dos pacientes, considerando o grupo geral, em 1, 3, 5 e 10 anos, é, respectivamente, de 84%, 79%, 76% e 72%.

Ao analisarmos apenas os últimos três anos, quando houve um maior número de transplantes anual, a sobrevida de 1 ano é de 90% e de três anos, 89%.

O transplante ortotópico de fígado (TOF) é um tratamento salva-vidas para pacientes selecionados com uma variedade de doenças hepáticas terminais, e a finalidade de fazê-los retornar à condição anterior de atividade é a medida do sucesso.

A identificação da própria imagem, a percepção do seu estado de saúde e a possibilidade de voltar a exercer funções semelhantes às anteriores são elementos essenciais e geradores da força que move a recuperação.

O TOF determina uma melhora importante na qualidade de vida ao final do primeiro ano, observando-se um significativo incremento cognitivo e psicomotor, que ocorre precocemente, ao redor do terceiro mês pós-TOF.

Pode haver uma queda no rendimento no trabalho, precoce após o TOF, mas com recuperação progressiva, assim que diminuam as interferências das queixas de saúde na vida diária ou nas atividades funcionais e laborais. A qualidade do trabalho melhora, juntamente com a redução do absenteísmo, principalmente no segundo ano, e com a manutenção sustentada em alto nível nos anos subseqüentes.

Qualidade de vida, recuperação funcional a longo prazo, ajustamento psicossocial do paciente e de seus familiares são elementos que estão no momento sendo avaliados de maneira crítica, podendo ser essenciais na determinação de indicações do TOF e de identificação e valorização de fatores prognósticos, visando a diminuir o impacto social dos custos desse processo.

Na esteira desses acontecimentos muitos pacientes se tornam vítimas da sua nova situação de bem-estar. Apesar de estarem saudáveis, não conseguem trabalho, ou são rejeitados pelos seus seguros de saúde, que não lhes dão cobertura, pois sempre fica a presunção de eventuais prejuízos futuros.

Os resultados atuais do transplante ortotópico de fígado são tais que nenhum paciente pode morrer de doença hepática sem que o transplante seja considerado por ele ou por seu médico, mesmo em presença de eventuais outras doenças crônicas que possam piorar a evolução em longo prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. BRANDÃO ABM, MARRONI CA. – Transplante hepático em pacientes AgHBs positivos: estado atual. Revista da AMRIGS ; 37, (4): 265-270, 1993.
2. CALNE R. (Ed.) Transplantation, 2nd ed., Orlando, Grune&Stratton, Inc., 1987.
3. CALNE RY. – Immunosupression in liver transplantation (Editorial). N Engl J Med; 331,(17): 1154-1155, 1994.
4. CANTISANI GC, MARRONI CA, BRANDÃO ABM, ZANOTELLI ML. – Transplante hepático. In: BONAMIGO TP. Condutas Cirúrgicas. Porto Alegre: ISCMPA/ FFFCMPA, cap.35: 473-485, 1993.
5. DAVIES M. Immunosuprressive drugs. In: NEUBERGER J, LUCEY M.R. (Ed) Liver transplantation: practice and management. London, BMJ, cap 11:190-209, 1994.
6. DeGROEN PC. Cyclosporine: A review and its specific use in liver transplantation. Mayo Clinic Proceedings. 64,(6): 680-689, 1989.
7. DREWE J, BEGLINGER C, KISSEL T. – The absortion site of cyclosporin th human gastrointestinal tract. Br J Clin Pharmacol 33,(1):39-43, 1992.
8. HAYNES Jr, RC. – Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: GILMAN AG, RALL TW, NIES AS, TAYLOR P. (Eds). GOODMAN AND GILMAN. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8.ed. New York: Pergamon, sec. XV, cap. 60: 1431-1462, 1990.
9. HOUSE R, BERESFORD T. – Psychiatric evaluation of liver transplant candidates. In: NEUBERGER, J, LUCEY MR (Eds). Liver transplantation: practice and

management. London, BMJ, cap.3, 25-33, 1994.
10. KELLY DA. – Paediatric liver transplantation. In: NEUBERGER J, LUCEY M.R. (Eds). Liver transplantation: practice and management. London, BMJ, 4:84-104, 1994.
11. LLACH J, RIMOLA A. – Indicaciones y selección de candidatos para transplante hepático. MTA-Medicina Interna (Barc), 9 (8) 403-417, 1991.
12. MARRONI CA, BRANDÃO ABM. – Indicação terapêutica de transplante hepático (TxH). Revista Médica da Santa Casa (POA), 4(8) 826-829, 1993.
13. MARSH JW, VEHE KL, WHITE HM. – Imunossupressores. Clín Gastroenterol Am Nor 3:659-671, 1992.
14. NEUBERGER J, SHORROCK CS. General considerations. In: NEUBERGER J, LUCEY MR eds. Liver transplantation: practice and management. London, BMJ, 2: 11-24, 1994.
15. PICHLMAYR R, WEIMANN A, RINGE B. – Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. Hepatology, 20, (1), part 2:33S-40S, 1994. Supplement.
16. RIMOLA A. – Transplante hepático:a quién y cuando. Medicina Clínica (Barc), 96;58-59, 1991 (Editorial).
17. 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, 4:34-40, 1994.
18. RODÉS J. Qué há significado el transplante hepático em hepatología? MTA-Medicina Interna (Barc)9 (8): 392-394, 1991.
19. SHERLOCK S, DOOLEY J. – Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993, London.
20. SORRELL M. – Summary of long-term medical follow-up of the liver transplant patient. In: WIESNER RH & VAV THIEL D (Dir.). The management of long-term complications in the liver transplant recipient. Chicago, AASLD / ILTS, 233-248, 1994.
21. STARZL TE, IWATSUKI S, VANTHIEL DH, GARTNER JC, ZITELLI BJ, MALATACK JJ, SCHADE RR, SHAW Jr. BW, HAKALA TR, ROSENTHAL JT, PORTER KA. Evolution of liver transplantation. Hepatology, 2 (5):614-636, 1982.
22. STARZL TE, DEMETRIS A. Liver transplantation. A 32 year perspective. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc.1990.
23. STARZL TE, SHAPIRO R, SIMMONS RI. Atlas of organ transplantation. Chicago, Gower Medical Publishing, 1992.
24. VISA i MIRACLE J. – Diseño, elaboración y puesta en marcha de un programa de transplante hepático. MTA-Medicina Interna (Barc), 9(8):395-402, 1991.
25. WILLIAMS JW. – Hepatic Transplantation. London, W.B. Saunders Co Ltd., 1990.

**Bibliografia recomendada para o MELD**

MALINCHOC M, KAMATH PS, GORDON FD, PEINE GJ, RANK J, BORG PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Hepatology 2000; 31: 864-871.

KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, KREMERS W, THERNEAU TM, KOSBERG CL, D'AMICO G, DICKSON R, KIM WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2001; 33: 464-470.

WIESNER RH, MCDIARMID SV, KAMATH PS, EDWARDS EB, MALINCHOC M, KREMERS W, KROM RA. KIM WR. MELD or PELD: Application of survival models to liver allocation. Liver Transplant 2001; 7: 567-580.

WIESNER RH, KIM WR, MALINCHOC M, KAMATH PS, KREMERS WK, WEISTEIN JS, KLINTMALM GB, KROM RA. Prediction of liver transplant outcome based on pretransplant disease severity: Is there anything better than MELD? [abstract]. Hepatology 2001; 34: 235A.

BROWN RS JR, KUMAR KS, RUSSO MW, KINKHABWALA M, RUDOW DL, HARREN P, LOBRITTO S, EMOND JC. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ.