

DOENÇAS HEPÁTICAS

APRENDIZADO BASEADO EM 2000 TRANSPLANTES DE FÍGADO



Presidente da República
Jair Messias Bolsonaro

Ministro da Educação
Victor Godoy Veiga



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - UFC
Reitor
Prof. José Cândido Lustosa Bittencourt de Albuquerque

Vice-Reitor
Prof. José Glauco Lobo Filho

Pró-Reitor de Planejamento e Administração
Prof. Almir Bittencourt da Silva



IMPRENSA UNIVERSITÁRIA
Diretor
Joaquim Melo de Albuquerque

CONSELHO EDITORIAL DA UFC

Presidente
Prof. Paulo Elpídio de Menezes Neto

Conselheiros
Joaquim Melo de Albuquerque
Felipe Ferreira da Silva
Maria Pinheiro Pessoa de Andrade
José Edmar Ribeiro da Silva
Prof. Ana Fátima Carvalho Fernandes
Prof. Guilherme Diniz Irffi
Prof. Paulo Rogério Faustino Matos
Prof. Sueli Maria de Araújo Cavalcante

HUYGENS GARCIA • CYNTIA VIANA
EDITORES

DOENÇAS HEPÁTICAS

APRENDIZADO BASEADO EM 2000 TRANSPLANTES DE FÍGADO



FORTALEZA
2022

Doenças hepáticas: aprendizado baseado em 2000 transplantes de fígado

Copyright©2022 by Huygens Garcia, Cyntia Viana (Editores). Todos os direitos reservados

Impresso no Brasil / Printed in Brasil

Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará (UFC)

Av. da Universidade, 2932, fundos – Benfica – Fortaleza – Ceará

Coordenação editorial

Ivanaldo Maciel de Lima

Revisão de texto

Leonora Vale de Albuquerque

Normalização bibliográfica

Perpétua Socorro Tavares Guimarães

Programação visual, Diagramação e Capa

Valdianio Araújo Macêdo

Catalogação na Fonte

Bibliotecária Perpétua Socorro T. Guimarães CRB 3 801-98

Doenças hepáticas: aprendizado baseado em 2000 transplantes de fígado./ Editores: Huygens Garcia, Cyntia Viana. – Fortaleza: Imprensa Universitária, 2022.

542 p.: il.

ISBN: 978-65-88492-99-4

1. Transplante – fígado 2. Doenças hepáticas I. Garcia, José Huygens Parente II. Viana, Cyntia Ferreira Gomes IV. Título

CDD: 617

SOBRE OS EDITORES

José Huygens Parente Garcia

Professor Titular de Cirurgia Digestiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; Chefe do Serviço de Cirurgia Digestiva e Transplante Hepático do Hospital Universitário Walter Cantidio da UFC; Coordenador do Programa de Transplante Hepático do Hospital São Carlos; Presidente da ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (2020-2021).

Cyntia Ferreira Gomes Viana

Gastroenterologista pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; Coordenadora do Ambulatório de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Wálter Cantidio.

SOBRE OS AUTORES

Alberto Hil Furtado Jr.

Médico Intensivista da UTI Clínica do HUWC-UFC; Médico Intensivista da UTI Pós-operatória do Hospital Leonardo da Vinci SESA-CE; Professor de Terapia Intensiva da UniChristus.

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Professora Titular de Gastro-Hepatologia do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA);

Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da UFMA.

Alexia Rangel de Castro

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC); Membro da Liga de Transplante Hepático e Cirurgia do Aparelho Digestivo (LITHECAD).

Alice Albuquerque Figueiredo

Médica pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

Amaury de Castro e Silva Filho

Cirurgião do Aparelho Digestivo; Cirurgião dos Serviços de Transplante de Fígado do HUWC/UFC e do Hospital São Carlos.

Ana Beatriz Almeida da Cunha

Acadêmica de medicina do Centro Universitário Christus

Ana Clemilda Marques Ximenes

Cirurgiã do aparelho digestivo; Cirurgiã do Hospital Estadual Leonardo da Vinci; Membro do Serviço de Transplante Hepático do Hospital São Carlos.

Ana Larisse Veras Bezerra

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral; Residente de Gastroenterologia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Ana Neyla Martins da Mota

Residência de Clinica Médica Hospital Geral Waldemar de Alcântara; Residência de Gastroenterologia no Hospital Universitario Walter Cantideo (HUWC-UFC).

Ana Rosa Pinto Quidute

Professora adjunta da Faculdade de medicina da Universidade Federal do Ceará; Mestre em ciências medicas pela FMRP-USP; Doutorado em farmacologia clinica pela UFC; Endocrinologista do HUWC/UFC.

Anna Yáskara Cavalcante Carvalho de Araújo

Enfermeira da Central de Transplantes do Estado do Ceará e da UTI pós-operatória do Instituto Dr José Frota; Especialista em Terapia Intensiva pelo Programa de Residência Multiprofissional do HUWC/UFC; Mestre em Ensino na Saúde pela Universidade Estadual do Ceará – UECE.

Antônio Haroldo de Araújo Filho

Hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC; Mestre em Ciências Médico-Cirúrgica pelo Departamento de Cirurgia da UFC.

Ariane Lima dos Santos

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC); Membro da Liga de Transplante Hepático e Cirurgia do Aparelho Digestivo (LITHECAD).

Bartolomeu Alves Feitosa Neto

Enfermeiro Especialista em Transplante de Órgãos e Tecidos pela Universidade Federal do Ceará – UFC; Perfusionista da Captação de Multiplos Órgãos e Tecidos; Membro do Serviço de Transplante de fígado do HUWC/UFC.

Ben-Hur Ferraz-Neto

Professor livre docente pela Universidade de São Paulo, Mestre e Doutor em cirurgia pela UNICAMP e University of Birmingham, Presidente da ABTO – Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (2010-2011), Consultant

Surgeon, University Hospital Birmingham, Birmingham, UK (2014-2015).

Bruna Freitas Aguiar

Médica graduada pela UFC; Residência de Clínica Médica pelo HUWC/UFC.

Camilla Bezerra Bastos Limeira

Residência Médica em Clínica Médica e Gastroenterologia; Título de especialista em Hepatologia pela Associação Médica Brasileira (AMB); Professora de Gastroenterologia e Hepatologia do Centro Universitario Christus.

Carla Meneses Azevedo Alves de Pinho

Médica graduada Unichristus; Residencia de Clinica Médica Hospital Waldemar de Alcantara; Residencia de Gastroenterologia no HUWC/UFC.

Carlos Eduardo Lopes Soares

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC); Membro da Liga de Transplante Hepático e Cirurgia do Aparelho Digestivo (LITHECAD).

Caroline Celestino Girão Nobre

Residente em Transplante Hepático HUWC / UFC; Cirurgiá do Aparelho Digestivo pelo HUWC/UFC; Cirurgiá General pelo Instituto Dr. José Frota.

Claudia Maria Costa de Oliveira

Médica Nefrologista do Serviço de Transplante Renal do HUWC-UFC; Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte; Professora de Nefrologia do Centro Universitário Christus; Coordenadora do Mestrado em Ensino na Saúde e Tecnologias Educacionais da Unichristus.

Clébia Azevedo de Lima

Especialista em Enfermagem Medico-Cirúrgica; Enfermeira Coordenadora do Ambulatório de Transplante Hepático do HUWC/UFC.

Clóvis Rêgo Coelho

Especialização em Radiologia Abdominal e Pélvica no Instituto de Radiologia da Universidade de São Paulo; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia; Radiologista do HUWC/UFC.

Crislene Santos de Oliveira Brasil

Residência em Clínica Médica pelo HUWC/UFC; Residente de Gastroenterologia do HUWC/UFC.

Cyntia Ferreira Gomes Viana

Gastroenterologista pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto Preto; Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; Especialista em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva; Médica do Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/UFC.

Daniel Duarte Gadelha

Endocrinologista do Centro Especializado de Atenção ao Diabético e Hipertenso (CEADH) Anastácio Magalhães (SMS-Fortaleza); Preceptor do Ambulatório de Diabetes, Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Transplante do HUWC/UFC; Doutorando da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)/ Universidade Federal do Ceará.

Danni Wanderson Nobre Chagas

Gastroenterologista e endoscopista Medico da Unidade de Gastroenterologia do HUWC/UFC.

Darius F. Mirza

Professor of Hepatobiliary and Transplant Surgery, University Hospital Birmingham and Birmingham Childrens Hospital, Birmingham, UK.

Denissa Ferreira Gomes de Mesquita

Mestre em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará; Médica-Cirurgiã dos Serviços de transplante de Fígado do HUWC/UFC e do Hospital São Carlos.

Denise Menezes Brunetta

Doutora em ciências médico-cirúrgicas pela Faculdade de Medicina da UFC; Mestre em Ciência Médicas pela Faculdade de medicina de Ribeirão Preto USP; Hematologista e Hemoterapeuta do HUWC/UFC.

Diego de Castro dos Santos

Neurologista e Neurofisiologista pela Universidade de São Paulo (USP); Especialista em Distúrbios do Movimento, Toxina Botulínica e Estimulação Cerebral Profunda pela USP; Eletroneuromiografia e Doenças Neuromusculares pela USP; Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC).

Diego Santiago Braga de Carvalho

Médico Anestesiologista do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC; Médico Anestesiologista do Instituto Dr. José Frota.

Dirk Schreen

Médico Intensivista do Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/UFC e Hospital São Carlos, Fortaleza; Doutor em Cardiologia pelo Incor-HCFMUSP; Especializado em Medicina Intensiva e Cardiologia pelo HCFMUSP.

Duílio Reis da Rocha Filho

Mestre e Doutor em Oncologia pelo AC Camargo Cancer Center; Chefe da Unidade de Oncologia do HUWC/UFC; Professor Visitante da Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará.

Elam Vasconcelos de Aquino

Cirurgião do aparelho digestivo pela UNIFESP; Cirurgião de transplante de fígado e pâncreas pela UNIFESP; Cirurgião do serviço de transplante hepático do HUWC /UFC; Cirurgião do serviço de cirurgia geral – IJF.

Eliana Régia Barbosa de Almeida

Mestre em Clínica médica pela Universidade Federal do Ceará; Coordenadora da Central Estadual de Transplantes do Estado do Ceará; Membro do Departamento de coordenação de transplante da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos –ABTO; Médica nefrologista do Instituto Dr. José Frota.

Elodie Bomfim Hyppolito

Professora Assistente da Universidade de Fortaleza; Mestre em Ciências Médicas pela FMRP-USP; Titular em Hepatologia pela SBH; Membro da Equipe de Transplante de Fígado do HUWC/UFC; Coordenadora do Ambulatório de Hepatites - HSJ-SESA-CE.

Erika Vasconcelos Vidal Pinheiro

Farmacêutica do Ambulatório de Transplante do HUWC/UFC.

Evelyne Santana Girão

Doutora em Doenças Infecciosas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Infectologista do HUWC/UFC; Infectologista do Hospital São José.

Fabrizio Gondim Gurgel Ramalho Lima

Médico pela UNICHRISTUS; Residência em Clínica Médica pelo HUWC/UFC; Médico residente de Gastroenterologia do HUWC/UFC.

Felipe Guedes Bezerra

Médico pela Universidade Estadual do Ceará – UECE; Residência de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. César Cals – HGCC; Residente de Nefrologia do HUWC/UFC.

Fernanda Pimentel Arraes Maia

Acadêmica de Medicina 8º Semestre da UFC campus Sobral; Monitora do Grupo de Estudos em Oncologia (GEEON).

Fernando Antonio Siqueira Pinheiro

Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC; Chefe da Unidade de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Obesidade do HUWC/UFC; Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; Especialista em Cirurgia Digestiva e Videolaparoscopia pelo Hospital Édouard Herriot da Universidade Claude Bernard, Lyon, França.

Francisco José Cândido da Silva

Médico Infectologista pelo Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ.

Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro

Gastroenterologista pela Universidade Federal do Ceará; Especialista em CPRE e Ecoendoscopia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Doutor em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médico endoscopista do Hospital Universitário Walter Cantídio; Professor da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Glaydson Assunção Ponte

Médico Infectologista; Chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital São Carlos, Fortaleza; Chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto Dr. José Frota; Chefe do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Antônio Prudente; Especialista em Doenças Infecciosas pelo Hospital São José, Fortaleza.

Gustavo Rêgo Coelho

Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará-UFC; Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFC; Cirurgião Assistente do Hospital Geral de Fortaleza; Membro do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC e Hospital São Carlos.

Heloísa Vidal Alves Pereira

Especialista em gestão de serviços de urgência e emergência; Enfermeira assistencial do ambulatório de transplante hepático do HUWC/UFC.

Hércules Amorim Mota Segundo

Médico formado na UFC; Residência de Clínica Médica pelo HUWC/UFC.

Humberto de Freitas Campos Costa

Medico Intensivista do Serviço de Trasplante de Figado do Hospital São Carlos, Fortaleza; Especializado em Nefrologia pelo Hospital Felicio Rocho, Belo Horizonte.

Iandra Freire de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC); Membro da Liga de Transplante Hepático e Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Ingrid de Almeida Costa

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (HGF); Residente de Gastroenterologia do HUWC/UFC.

Isabele de Sá Silveira Melo

Médica assistente do serviço de Gastroenterologia do HUWC/UFC; Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG).

Ítalo Cordeiro Moreira

Cirurgião do Aparelho Digestivo pelo HUWC/UFC; Cirurgião Geral pelo Hospital Getúlio Vargas, Recife-PE.

Ivens Filizola Soares Machado

Cirurgião Geral pelo Instituto Doutor José Frota (IJF); Cirurgião do Aparelho Digestivo pelo HUWC/UFC; Pós-graduação em Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica pelo Centro Universitário Christus (Unichristus).

João Batista Gadelha de Cerqueira

Professor Associado de Urologia da Faculdade de Medicina da UFC; Cirurgião do Serviço de Transplante Renal do HUWC/UFC.

João Batista Marinho Vasconcelos

Cirurgião do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC e Hospital São Carlos.

João Ivo Xavier Rocha

Fellowship em Transplante Hepático Pediátrico - Hospital Sírio Libanês – SP; Titular e Especialista pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; Residência em Transplante Hepático e Cirurgia do Aparelho Digestivo pelo HUWC/UFC.

Joelma Aurélio de Sousa Santos

Gastroenterologista pela Universidade Federal do Ceará; Médica Residente de Endoscopia Digestiva do Hospital Geral de Fortaleza.

José Alberto Dias Leite Filho

Cirurgião do Aparelho Digestivo pelo HUWC/UFC; Mestre em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará - UFC; Membro do Serviço de Transplante Hepático do Hospital São Carlos.

José Francisco Rêgo e Silva Filho

Cirurgião do Aparelho Digestivo; Médico do serviço de cirurgia geral do Hospital Universitário Walter Cantidio; Cirurgião Assistente do Hospital e Maternidade Zilda Arns; Membro do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/UFC e Hospital São Carlos.

José Huygens Parente Garcia

Prof. Titular do Departamento de Cirurgia da UFC; Chefe do Serviço de Cirurgia Digestiva e transplante de fígado do HUWC/UFC; Chefe do Serviço de transplante hepático do Hospital São Carlos; Presidente da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) no biênio 2020/2021.

José Milton de Castro Lima

Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Área de concentração Hepatologia; Doutor em Gastroenterologia pela Escola Paulista de Medicina.

José Telmo Valença Junior

Professor Associado II da Universidade Federal do Ceará; Doutor em Anatomia Patológica pela UNICAMP - Campi-

nas, São Paulo; Médico patologista da equipe de transplante hepático do HUWC/UFC; Observership em transplante hepático no King's College de Londres; Observership em transplante renal no laboratório Arkana, Little Rock, Arkansas.

Karla Brandão Pereira

Residência em Clínica Médica, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva Alta (HUWC - UFC); Título de Especialista em Gastroenterologia (FBG) e Hepatologia (SBH); Médica Hepatologista do Centro de Transplante de Fígado do HUWC/ UFC.

Kátia Suelly Ferreira Amorim

Especialista em enfermagem do trabalho; Enfermeira assistencial do ambulatório de transplante hepático do HUWC/UFC.

Kevyn Alisson Nascimento Gurgel

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC); Membro da Liga de Transplante Hepático e Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Leandro Régis Melo Alves

Enfermeiro Especialista em urgência e emergência; Enfermeiro especialista em terapia intensiva; Enfermeiro assistencial do ambulatório de transplante hepático do HUWC/UFC.

Lívia Melo Carone Linhares

Médica hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/ UFC; Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Lúcio Côrtes dos Anjos

Hepatologista do Serviço de Transplante Hepático do HUWC/ UFC; Professor do Curso de Medicina da Universidade de For-

taleza (UNIFOR); Mestre em Gastroenterologia Clínica pela Universidade de São Paulo (USP – São Paulo); Especialista em Hepatologia e Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia; Especialista em Gastroenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia.

Luis Eduardo Veras Pinto

Mestre em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará - UFC; Cirurgião assistente do serviço de Aparelho Digestivo e Transplante Hepático do Hospital Universitário Presidente Dutra – UFMA.

Leda Fátima Rocha Miranda

Especialista em Enfermagem Medico-Cirúrgica; Enfermeira Assistencial do Ambulatório de Transplante Hepático do HUWC-UFC.

Louyse Teixeira de Souza Freitas

Enfermeira Residente em Transplantes de Órgãos e Tecidos do HUWC/UFC.

Luciana Maria de Barros Carlos

Hematologista e Hemoterapeuta; Mestre em saúde da criança e do adolescente pela Universidade Estadual do Ceará; Diretora geral do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará; Responsável técnica pela Agência Transfusional do Instituto Dr. José Frota; Professora convidada do curso de medicina da faculdade Unichristus.

Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

Professor Doutor - PROPAP; Pós-Graduação, Departamento de Cirurgia, FAMED-UFC; Presidente do GEEON- Instituto de Pesquisa em Oncologia, FAMED- UFC; Presidente da Sociedade Cearense de Cancerologia

Manoel Odorico de Moraes Filho

Professor Titular de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Manuela Montenegro Dias de Carvalho

Endocrinologista do Centro Especializado de Atenção ao Diabético e Hipertenso (CEADH) Anastácio Magalhães (SMS-Fortaleza); Preceptora do Ambulatório de Diabetes, Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Transplante do HUWC/UFC.

Marcelo Lima Mont'Alverne Rangel

Anestesiologista do HUWC/UFC); Coordenador da anestesia em transplante hepático do HUWC/UFC; Anestesista do Serviço de Transplante hepático do Hospital São Carlos – Fortaleza.

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza

Especialista em Endoscopia digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva; Especialista em Gastroenterologia, pela Federação Brasileira de Gastroenterologia- FBG. Doutorado em Clínica Médica; Livre-Docência em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; Professor Visitante senior na Queen Mary University of London; Professor de Farmacologia Clínica e Gastroenterologia da Universidade de Federal do Ceará.

Marcelo de Castro Lima

Residente de Medicina da Família e Comunidade; Plantonista da Emergência do Hospital São Carlos.

Marcos Aurélio Pessoa Barros

Cirurgião do Serviço de Transplante de Fígado do HUWC/ UFC; Cirurgia Oncológica pelo Instituto Nacional do Câncer/ RJ; Mestrado e Doutorado em Ciências medico cirúrgico pela Universidade Federal do Ceará.

Maria Carolina Nunes Albano de Meneses

Residência de Clinica Médica pelo HUWC/UFC; Residente de Gastroenterologia do HUWC/UFC).

Maria Edna de Sousa Cardoso

Mestre em Ciências Médicas pela UFC; Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória pela Unifor; Fisioterapeuta do ambulatório de Transplante de Fígado do HUWC /UFC.

Maria Elisabete Amaral de Moraes

Professora Titular de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Maria José Efigênia Maia Nascimento

Mestre em Avaliação de Políticas Públicas pela UFC; Especialista em Preceptoria em saúde pela UFRN; Especialista em Saúde da Família pela UECE.

Maria José Nascimento Flor

Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas; Especialista em enfermagem médico-cirúrgica; Enfermeira assistencial do ambulatório de transplante hepático do HUWC/UFC.

Marilia Ferreira Gomes Garcia

Residência de Clínica Médica e Gastroenterologista pela UNIFESP. Fellow em transplante hepático pelo Hospital Israelita Albert Einstein –São Paulo.

Miguel Angelo Nobre e Souza

Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica

da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; Chefe da Unidade de Gastroenterologia e Cirurgia Digestiva do Hospital Universitário da UFC/EBSERH.

Pablo Eliack Linhares de Holanda

Especialista em infectologia pelo Hospital São José.

Patrícia Carvalho Bezerra

Fisioterapeuta do HUWC/UFC e do Instituto Doutor José Frota; Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória pela UNIFOR; Mestra em Ciências Médico-Cirúrgicas pela UFC.

Paulo Everton Garcia Costa

Cirurgião assistente do serviço de cirurgia do aparelho digestivo e transplante hepático do HUWC UFC; Mestre em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará – UFC; Membro Associado do Colégio Brasileiro de Cirurgia Hepato Pancreato Biliar – CBCHPB; Membro da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO.

Paulo Ribeiro Nóbrega

Supervisor da residência médica em Neurologia do HUWC/ UFC; Neurologista pela USP com especialização em Neurogenética pelo HC/FMUSP; Mestre em Ciências médicas pela UFC.

Rafaela Tavares Nóbrega

Graduada em psicologia pela Universidade Federal do Ceará; Residência em Psicologia Hospitalar pelo HUWC / UFC; Especialista em Preceptoria em Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte; Psicóloga do Serviço de Transplante Hepático e Preceptora do Programa de Residência Multiprofissional do HUWC/UFC.

Ramon Rawache Barbosa Moreira de Lima

Cirurgião do Aparelho Digestivo; Professor da Faculdade de Medicina Unichristus; Cirurgião Assistente do Hospital e Maternidade Zilda Arns; Membro da Equipe de Transplante Hepático do Hospital São Carlos.

Ranna Caroline Bezerra Siebra

Médica Assistente do serviço de Gastroenterologia HUWC/UFC.

Raquel Lima Sampaio

Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza; R3 em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. César Cals; Mestre em Biotecnologia pela UECE; Preceptora do Internato e Residência do Instituto Dr. José Frota – IJF.

Regina Célia Ferreira Gomes Garcia

Nefrologista dos Serviços de Transplantes renal e hepático do HUWC/UFC; Nefrologista do Hospital São Carlos.

Renan Bezerra de Oliveira

Médico pelo Centro Universitário Unichristus; Cirurgião Geral pela Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza (SCMF); Residente de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HUWC/UFC.

Renan Magalhães Montenegro Júnior

Endocrinologista; Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC); Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Pesquisador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) de Obesidade e Diabetes, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenador do Ambulatório de Diabetes, Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Transplante do HUWC/UFC.

Ricardo Leite de Aquino

Radiologista Intervencionista no HUWC/UFC; Coordenador do Serviço de Radiologia Intervencionista do Hospital Geral de Fortaleza.

Roberto da Justa Pires Neto

Médico infectologista, professor Associado do Departamento de Saúde Comunitária da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC); Membro do quadro permanente de professores do Programa de Pós-graduação

em Saúde Pública da FAMED/UFC; Membro Titular da Sociedade Brasileira de Infectologia.

Rodrigo Vieira Costa Lima

Gastroenterologista pela Universidade de São Paulo (USP); Hepatologista do HUWC/UFC; Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG); Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH); Professor da Faculdade de Medicina da UniChristus.

Tarciso Daniel dos Santos da Rocha

Especialista em Gastroenterologia pela FCM-UNICAMP; Especialista em Hepatologia pela FMUSP/SP; Hepatologista do serviço de transplante de Fígado do HUWC/UFC.

Virgínia Oliveira Fernandes

Endocrinologista; Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC); Doutora em Ciencias Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC); Preceptora do Ambulatório de Diabetes, Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Transplante do HUWC.

Vitor Teixeira Holanda

Cirurgião do aparelho digestivo pelo HUWC/UFC; Cirurgião do Serviço de Transplante Hepático do Hospital São Carlos; Cirurgião assistente do HUWC/UFC.

Yago Sucupira Amaral

Médico pela Universidade Federal do Ceará – UFC; Residência de Clínica Médica pelo HUWC/UFC; Residente de Nefrologia do HUWC-UFC.

SUMÁRIO

PREFÁCIO

Silvano Raia 29

APRESENTAÇÃO

Huygens Garcia 31

SEÇÃO 1 – Pré-operatório, o transplante e o pós-operatório

Capítulo 1 – Transplante Hepático Experimental

Manoel Odorico de Moraes Filho, João Batista Marinho Vasconcelos e Maria Elisabete Amaral de Moraes 35

Capítulo 2 – Legislação e Transplante Hepático

Eliana Régia Barbosa de Almeida, Anna Yáskara Cavalcante Carvalho de Araújo e Ana Beatriz Almeida da Cunha 45

Capítulo 3 – Equipe Multiprofissional no Transplante Hepático

Clébia Azevedo de Lima, Erika Vasconcelos Vidal Pinheiro, Leda Fátima Rocha Miranda, Louyse Teixeira de Souza Freitas, Maria Edna de Sousa Cardoso, Maria José Efigênia Maia Nascimento, Patrícia Carvalho Bezerra, Rafaela Tavares Nóbrega 53

Capítulo 4 – Avaliação Pré-anestésica no Transplante Hepático

Marcelo Lima Mont'Alverne Rangel, Antonio Rubens Cordeiro Filho, Roger Benevides Montenegro e Francisco Rômulo Sampaio Lira 67

Capítulo 5 – Avaliação Pré-operatória e Inscrição em Lista

Karla Brandão Pereira, Heloisa Vidal Alves Pereira, Leandro Regis Melo Alves e Kátia Suelly Ferreira Amorim 73

Capítulo 6 – Extração de Enxerto Hepático de Doador Falecido

José Francisco Rêgo e Silva Filho, José Alberto Dias Leite Filho, Bartolomeu Alves Feitosa Neto e Maria José Nascimento Flor 85

Capítulo 7 – Técnica Padrão do Transplante Hepático
Marcos Aurélio Pessoa Barros, Ana Clemilda Marques Ximenes e José Huygens Parente Garcia 93

Capítulo 8 – Cuidados Intensivos no Pós-operatório Imediato
Alberto Hil Furtado Jr. e Dirk Schreen 103

Capítulo 9 – Pós-operatório Tardio e Imunossupressão
Karla Brandão Pereira 113

SECÃO 2 – Principais indicações de transplante hepático

Capítulo 10 – Falência Hepática Aguda
Cyntia Ferreira Gomes Viana e Maria Carolina Nunes Albano 127

Capítulo 11 – Cirrose Alcoólica
Rodrigo Vieira Costa Lima, Danni Wanderson Nobre Chagas, Bruna Freitas Aguiar e Hércules Amorim Mota Segundo 137

Capítulo 12 – Cirrose por Vírus C
Antônio Haroldo de Araújo Filho e Fabrizio Gondim Gurgel Ramalho Lima ... 145

Capítulo 13 – Esteatohepatite não Alcoólica (NASH)
Alice Albuquerque Figueirêdo, Ingrid de Almeida Costa e Lúcio Côrtes dos Anjos.. 151

Capítulo 14 – Colangite Biliar Primária (CBP)
Cyntia Ferreira Gomes Viana, Maria Carolina Nunes Albano de Meneses e José Telmo Valença Júnior..... 159

Capítulo 15 – Cirrose Biliar Secundária e Colangites de Repetição
Carlos Eduardo Lopes Soares, José Francisco Rêgo e Silva Filho e José Huygens Parente Garcia 167

Capítulo 16 – Colangite Esclerosante Primária (CEP)
Marilia Ferreira Gomes Garcia, Camilla Bezerra Bastos Limeira, Duílio Reis da Rocha Filho e José Huygens Parente Garcia 175

Capítulo 17 – Hepatite Autoimune <i>Karla Brandão Pereira e Ana Neyla Martins da Mota</i>	183
Capítulo 18 – Doença de Caroli <i>Carla Meneses Azevedo Alves, Isabele de Sá Silveira Melo, Joelma Aurélio de Sousa Santos e Ranna Caroline Bezerra Siebra.....</i>	193
Capítulo 19 – Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) e Transplante Dominó <i>Paulo Ribeiro Nóbrega, Diego de Castro dos Santos, Cyntia Ferreira Gomes Viana e José Huygens Parente Garcia</i>	201
Capítulo 20 – Doença Hepática Policística <i>Carlos Eduardo Lopes Soares, Ramon Rawache Barbosa Moreira de Lima e Gustavo Rêgo Coelho</i>	211
Capítulo 21 – Hemangioendotelioma <i>Amaury de Castro e Silva Filho, Vitor Teixeira Holanda e Kevyn Alisson Nascimento Gurgel.....</i>	223
Capítulo 22 – Metástases Hepáticas de Tumor Neuroendócrino <i>Carlos Eduardo Lopes Soares, Gustavo Rêgo Coêlho, Duílio Reis da Rocha Filho e Ana Rosa Pinto Quidute.....</i>	231
Capítulo 23 – Síndrome de Budd Chiari <i>João Batista Marinho Vasconcelos, Denise Menezes Brunetta e José Huygens Parente Garcia</i>	241
Capítulo 24 – Cirrose criptogênica <i>Ingrid de Almeida Costa, Alice Albuquerque Figueiredo e Lúcio Côrtes dos Anjos..</i>	249
Capítulo 25 – Hemocromatose Hereditária <i>Carla Meneses Azevedo Alves, Ana Neyla Martins da Mota, Marcelo de Castro Lima e José Milton de Castro Lima.....</i>	257
Capítulo 26 – Equinococose <i>Alexia Rangel de Castro, Elodie Bomfim Hyppolito e Gustavo Rêgo Coêlho</i>	265

Capítulo 27 – Transplante Pediátrico <i>Denissa Ferreira Gomes de Mesquita e João Ivo Xavier Rocha.....</i>	275
---	------------

SECÃO 3 – Situações especiais de transplante hepático

Capítulo 28 – Carcinoma Hepatocelular <i>Paulo Everton Garcia Costa, Clóvis Rêgo Coêlho, Ricardo Leite de Aquino e José Telmo Valença Junior</i>	287
--	------------

Capítulo 29 – Ascite Refratária <i>Tarciso Daniel dos Santos da Rocha e Joelma Aurélio de Sousa Santos.....</i>	297
---	------------

Capítulo 30 – Encefalopatia Hepática <i>Lívia Melo Carone Linhares e Ana Larisse Veras Bezerra.....</i>	305
---	------------

Capítulo 31 – Prurido Intratável <i>Lívia Melo Carone Linhares e Ana Larisse Veras Bezerra.....</i>	315
---	------------

Capítulo 32 – Transplante Hepático em Receptor com Trombose Portal <i>José Huygens Parente Garcia, Carlos Eduardo Lopes Soares, Marcelo Lima M. Rangel e Clóvis Rêgo Coelho.....</i>	323
--	------------

Capítulo 33 – Transplante Hepático em Portador de HIV <i>Elodie Bomfim Hyppolito, Alexia Rangel de Castro, Roberto da Justa Pires Neto e Evelyne Santana Girão</i>	333
--	------------

Capítulo 34 – Transplante Combinado Fígado/rim <i>Antônio Haroldo de Araújo Filho, Renan Bezerra de Oliveira, Regina Célia Ferreira Gomes Garcia e João Batista Gadelha de Cerqueira.....</i>	341
---	------------

Capítulo 35 – Peritonite Encapsulante (Cocoon) <i>Caroline Celestino Girão Nobre e Elam Vasconcelos de Aquino.....</i>	349
--	------------

Capítulo 36 – Obesidade Mórbida e Transplante Hepático <i>Ivens Filizola Soares Machado; Marcos Aurélio Pessoa Barros; Fernando Antonio Siqueira Pinheiro e Iandra Freire de Oliveira.....</i>	355
--	------------

Capítulo 37 – Transplante Hepático em Pacientes Testemunhas de Jeová <i>Caroline Celestino Girão Nobre; Gustavo Rego Coelho e Denise Menezes Brunetta.....</i>	363
Capítulo 38 – Falência Hepática Crônica Agudizada (ACLF) <i>Tarciso Daniel dos Santos da Rocha; Joelma Aurélio de Sousa Santos e Bartolomeu Alves Feitosa Neto.....</i>	369
Capítulo 39 – Candidato a Transplante Hepático com Neoplasia Prévia em Outro Sítio <i>Paulo Everton Garcia Costa; Luiz Gonzaga Porto Pinheiro; Kevyn Alisson Nascimento Gurgel e Fernanda Pimentel Arraes Maia.....</i>	377
Capítulo 40 – Transplante Interrompido por Fígado não Cirrótico <i>Denissa Ferreira Gomes de Mesquita e Ivens Filizola Soares Machado.....</i>	385
SEÇÃO 4 – Complicações após transplante hepático	
Capítulo 41 – Coagulopatia Peroperatória <i>Amaury de Castro e Silva Filho; Elam Vasconcelos de Aquino e Diego Santiago Braga de Carvalho</i>	397
Capítulo 42 – Trombose de Artéria Hepática <i>José Huygens Parente Garcia; Luis Eduardo Veras Pinto e Denissa Ferreira Gomes Mesquita</i>	405
Capítulo 43 – Trombose de Porta Precoce após Transplante Hepático <i>Denissa Ferreira Gomes de Mesquita e Ariane Lima dos Santos</i>	413
Capítulo 44 – Transplante Hepático e Síndrome do Linfócito Passageiro <i>Denise Menezes Brunetta e Luciana Maria de Barros Carlos.....</i>	421
Capítulo 45 – Infecções Bacterianas <i>Evelyne Santana Girão; Pablo Eliack Linhares de Holanda e Francisco José Cândido da Silva</i>	427
Capítulo 46 – Infecções Fúngicas <i>Evelyne Santana Girão; Pablo Eliack Linhares de Holanda e Francisco José Cândido da Silva</i>	435

Capítulo 47 – Infecção por Citomegalovirus <i>Evelyne Santana Girão; Pablo Eliack Linhares de Holanda e Francisco José Cândido da Silva</i>	441
Capítulo 48 – Rejeição Celular Aguda <i>José Telmo Valença Júnior e Lívia Melo Carone Linhares</i>	449
Capítulo 49 – Rejeição Crônica no Transplante Hepático <i>João Ivo Xavier Rocha e Ítalo Cordeiro Moreira</i>	457
Capítulo 50 – Disfunção do Enxerto Hepático <i>Dirk Schreen e Humberto de Freitas Campos Costa</i>	465
Capítulo 51 – Complicações Biliares <i>Amaury de Castro Filho, Miguel Ângelo Nobre e Sousa, Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza e Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro</i>	475
Capítulo 52 – Profilaxia de Reinfecção e Hepatite de Novo pelo Vírus B <i>Elodie Bomfim Hyppolito, Crislene Santos de Oliveira Brasil e Adalgisa de Souza Paiva Ferreira</i>	487
Capítulo 53 – Diabetes Melitus após Transplante Hepático <i>Daniel Duarte Gadelha, Virgínia Oliveira Fernandes, Manuela Montenegro Dias de Carvalho e Renan Magalhães Montenegro Júnior</i>	497
Capítulo 54 – Doença Renal Crônica após Transplante Hepático <i>Yago Sucupira Amaral, Felipe Guedes Bezerra e Claudia Maria Costa de Oliveira</i>	505
Capítulo 55 – Transplante Hepático e Covid 19 <i>Dirk Schreen, Glaydson Assunção Ponte e José Huygens Parente Garcia</i>	517
Capítulo 56 – Neoplasias de Órgãos Sólidos de Novo após Transplante Hepático <i>Caroline Celestino Girão Nobre, Raquel Lima Sampaio e José Huygens Parente Garcia</i>	525
Capítulo 57 – Analise Crítica do Transplate Hepático pelo Mundo <i>Bem-Hur Ferraz- Neto e Darius f. Mirza</i>	533

PREFÁCIO

Este livro evidencia a personalidade do seu autor e confirma que nada resiste ao trabalho. Nos últimos 20 anos, sua liderança cirúrgica no estado do Ceará foi capaz de modificar conceitos históricos.

Até há pouco predominava a noção de que a cirurgia de ponta somente poderia ser exercida no Brasil em alguns centros para os quais os pacientes eram transferidos à custa do SUS.

Entretanto, graças a alguns pioneiros, como o Prof José Huygens Garcia, este conceito tem sido substituído por outro, motivo de orgulho para todos nós.

De fato, em 2019, antes da pandemia, realizaram-se no Ceará 229 transplantes de fígado frente a uma necessidade estimada de 227 procedimentos. Nesse ano, essa meta foi também atingida somente no Distrito Federal, onde várias características regionais permitiram que fosse atendida a demanda de 74 transplantes de fígado/ano.

Agora, comemorando 2000 transplantes de fígado realizados por sua equipe em Fortaleza, o autor apresenta, de forma exemplar, a experiência adquirida por sua equipe numa especialidade aceita como uma das mais complexas da cirurgia moderna.

Em 56 capítulos, ricamente ilustrados, discutem-se aspectos gerais e as principais indicações desse procedimento, comentando particularidades dos casos mais raros.

Essa realização deve constituir-se em estímulo para todos os que acreditam em um Brasil igualmente desenvolvido em todo seu território, preparado para participar dos fascinantes progressos previstos na área da medicina, em particular em relação ao transplante de órgãos.

Silvano Raia

APRESENÇÃO

Em 18 de maio de 2002, realizamos, com sucesso, o primeiro transplante hepático (TH) do Ceará, no Hospital Universitário Wálter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará. A partir de 2015, ultrapassamos a marca de 100 TH por ano e, em 2019, alcançamos o recorde com 163 TH.

Em pouco tempo, houve uma inversão da migração. Pacientes de outros Estados das regiões nordeste e norte, que habitualmente eram encaminhados principalmente para São Paulo, passaram a ser transplantados no Ceará. Atualmente, cerca de 60% dos pacientes transplantados no serviço são procedentes de outros Estados.

No dia 25 de agosto de 2021, atingimos a marca histórica de 2.000 transplantes hepáticos, realizados pela nossa equipe e assim distribuídos: 1.341 no HUWC, 641 no Hospital São Carlos e 18 no Hospital São Camilo. Dezenas de artigos científicos foram publicados em periódicos nacionais e internacionais, assim como dissertações de mestrado e teses de doutorado, a partir dos dados do serviço e seguindo o rigor da pesquisa clínica.

Mas, faltava um livro prático, de leitura agradável, que fosse útil para estudantes, residentes, médicos e demais profissionais da saúde.

Temos a honra de apresentar esse livro, baseado em casos clínicos reais, composto por 57 capítulos, onde são abordadas as principais doenças hepáticas que podem evoluir com necessidade de transplante. De forma padronizada, os capítulos são compostos pela apresentação objetiva do caso, seguido de introdução com revisão da literatura abordando a doença específica e, por fim, a discussão integrada.

Esperamos assim, levar o conhecimento de forma aplicada, unindo o que há de mais atual na literatura, às dificuldades e surpre-

sas do mundo real, onde, por vezes, nos deparamos com um grande ponto de interrogação. A experiência acumulada em 2 mil transplantes nos traz um novo olhar para as doenças hepáticas. Nossa vocação acadêmica nos move a compartilhar esse conhecimento.

Participam 105 colaboradores, incluindo cirurgiões, anestesiologistas, clínicos e equipe multiprofissional. Não poderia ser diferente, uma vez que nosso fazer médico está em constante interface com múltiplas especialidades.

O prefácio foi escrito pelo Prof. Silvano Raia, professor emérito da USP, que realizou com sucesso o 1º TH da América do Sul em 1985, e o 1º TH intervivos do mundo em 1988, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Agradecemos ao reitor Cândido Albuquerque e ao vice-reitor Glauco Lobo pelo incentivo as pesquisas e publicações.

Agradecemos as direções anteriores e a atual do HUWC, pelo apoio e compromisso, na missão de viabilizar o transplante hepático como tratamento curativo para pacientes com doenças hepáticas terminais.

Agradecimento especial aos autores dos capítulos e ao Prof. Joaquim Melo, diretor das Edições UFC, e sua equipe, pelo empenho na formatação dessa obra.

Por fim, nossa gratidão ao Hospital São Carlos da Rede D'or, que aderiu de forma incondicional a causa dos transplantes e, durante todo esse tempo, sempre disponibilizou leitos SUS para que mais pacientes fossem beneficiados. Agradecemos ainda pelo patrocínio essencial para impressão dessa obra.

Huygens Garcia



SEÇÃO 1

**Pré-operatório, o transplante
e o pós-operatório**

CAPÍTULO 1

TRANSPLANTE HEPÁTICO EXPERIMENTAL

Manoel Odorico de Moraes Filho

João Batista Marinho Vasconcelos

Maria Elisabete Amaral de Moraes

CASO EXPERIMENTAL

Suíno da raça Landrace, do sexo feminino, com peso de 25 Kg. A indução anestésica foi realizada com midazolam, fentanil e pancurônio. Em seguida fez-se a intubação orotraqueal e anestesia inalatória com enflurano.

Após cateterização de uma veia dos membros superiores, indução anestésica e intubação endotraqueal, foi realizada uma cervicotomia esquerda com canulação da veia jugular externa e artéria carótida para monitorização da pressão arterial média. A hepatectomia do doador foi realizada por meio de laparotomia mediana ampla. Esta intervenção foi executada procurando-se reduzir ao mínimo o trauma cirúrgico, manuseando-se com extremo cuidado as estruturas viscerais. Foi efetuada, inicialmente, a dissecção da veia cava inferior infra-hepática com ligadura dos vasos colaterais, seguindo-se o reparo da veia porta. O colédoco e os vasos pilóricos foram ligados juntos ao duodeno. A aorta infrarrenal foi isolada, colocando-se um cateter neste vaso para posterior perfusão com ringer lactato a 4° C. A aorta supracelíaca foi dissecada e reparada. A veia cava supra-hepática foi a última estrutura a ser dissecada para se evitar alterações do retorno venoso com consequente lesão do órgão. A veia porta foi, a seguir, canulada. A perfusão do fígado foi realizada simultaneamente pelas cânulas da aorta e da veia

porta com ringer lactato a 4º C. Em seguida, o órgão foi retirado e reperfundido pela veia porta com solução de Collins e imerso nesta solução de preservação a 4º C (Foto 1).

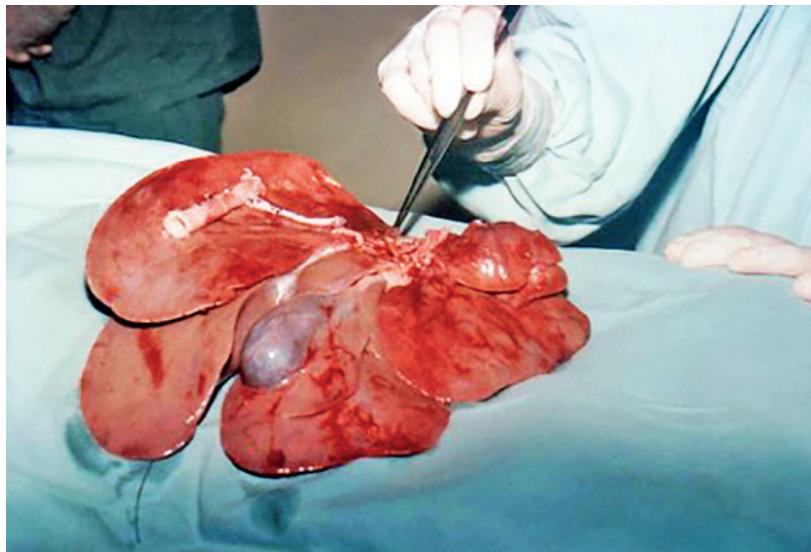


Foto 1 – Enxerto na banca para perfusão *ex situ*

A intervenção no receptor foi simultânea a do doador. No receptor, a técnica cirúrgica seguiu os mesmos princípios da cirurgia do doador, no sentido de se manusear o mínimo possível os tecidos intra-abdominais. As estruturas que entram e saem do fígado foram isoladas, sendo a veia cava supra-hepática a última a ser dissecada. O colédoco foi ligado, bem como os ramos hepáticos da artéria hepática comum. A veia porta foi ligada e seu coto distal canulado, para iniciar a derivação porta-jugular. O desvio de sangue do território portal para a circulação sistêmica era auxiliado por uma bomba de rolete usada convencionalmente nos procedimentos hemodialíticos. O fígado foi retirado, após dissecção e secção da veia cava infra e supra-hepática. Pinças vas-

culares foram utilizadas para ocluir a veia cava e artéria hepática. O fígado do doador foi posicionado no mesmo local, iniciando-se pela anastomose da veia cava supra-hepática do enxerto com a veia cava infradiafragmática do receptor. Em seguida, as anastomoses arterial e da veia porta foram realizadas. Após a retirada da derivação porta-jugular, o fígado foi revascularizado e as anastomoses cava-cava infra-hepática e colédoco-coledocociana término-terminal concluídas (Foto 2). O animal teve uma boa evolução pós-operatória, com dieta oral no 1º dia e deambulando sem dificuldades (Foto 3). Mesmo sem nenhum tipo de imunossupressão, sobreviveu por 10 dias.



Foto 2 – Equipe implantando o enxerto de forma ortotópica



Foto 3 – Animal saudável no 7º dia de pós-operatório de TH

INTRODUÇÃO

Com a introdução de imunossupressores mais efetivos no final da década de 1970, as pesquisas no campo do transplante hepático (TH) em animais, tomaram maior impulso, promovendo grandes avanços na área cirúrgica, clínica e imunológica, os quais possibilitaram a caracterização do TH como único tratamento curativo das doenças hepáticas terminais. Entretanto, a alta mortalidade dos pacientes neste estágio, afigurou-se como um desafio a ser vencido. Esse problema, associado à preservação dos órgãos para transplante, foram os principais motivos que levaram às pes-

quisas na área experimental a se tornarem imprescindíveis, mesmo naqueles centros que já dominavam a metodologia de transplante em seres humanos.

O transplante de fígado é um dos procedimentos mais complexos da cirurgia moderna, sobretudo a técnica cirúrgica e o manejo per-operatório. Seu sucesso depende de uma equipe multiprofissional altamente treinada. É, portanto, na atualidade, um dos maiores desafios que podem ser enfrentados na área cirúrgica. Devido a esta complexidade, a grande maioria dos centros que desenvolveram, com êxito, um programa de transplante de fígado, passou por um período prévio de experimentação animal. O transplante experimental tem sido a base inicial para a formação de equipes de transplante, desenvolvimento de soluções de preservação, teste de novos fármacos imunossupressores e o incremento de novas técnicas cirúrgicas. Por isso, atualmente, muitos centros de transplante de fígado continuam mantendo os seus laboratórios de cirurgia experimental.

Para a pesquisa em transplante de fígado são basicamente utilizados o rato, o cão e o porco. Cada qual com suas vantagens e peculiaridades, de acordo com os objetivos a serem investigados e com os custos da pesquisa.

A primeira descrição de um transplante experimental de fígado foi feita por Welch e colaboradores em 1955, através da colocação de um fígado auxiliar em situação heterotópica, em um cão. Experimentos com transplantes hepáticos heterotópicos foram importantes para o início dos estudos da fisiologia hepática, hepatotrofia e da fisiopatologia da rejeição, embora muitas dúvidas permanecessem com relação a esta posição não ortotópica e a atrofia do órgão, bem como quanto à rejeição e a imunossupressão na presença de dois fígados. No ano seguinte foi descrito por Cannon o primeiro transplante ortotópico também em um cão. Porém, os primeiros cães transplantados não sobreviveram. Somente no final da década de

1950 houve relatos de sobrevivência no transplante hepático experimental ortotópico em cães. Somente a partir de 1965, foi iniciado o desenvolvimento do transplante ortotópico de fígado em suínos.

No Brasil, os primeiros transplantes experimentais de fígado foram realizados em cães a partir de 1965, pelo grupo de Metabologia Cirúrgica da Faculdade de Medicina da USP, tendo à frente o professor Marcel Cerqueira Machado.

DISCUSSÃO

O porco é o animal que tem a maior semelhança anatômica, fisiológica e hemodinâmica com o homem. O transplante de fígado nesses animais, pode ser feito tecnicamente da forma mais semelhante possível ao realizado em seres humanos. Por esses motivos, o porco é o animal de eleição para o treinamento e, principalmente, aperfeiçoamento da técnica operatória do transplante de fígado. Além disso, é um animal omnívoro, não apresentando esfíncteres nas veias hepáticas como o homem; apresenta facilidade na instalação da derivação sanguínea extracorpórea entre as veias ilíaca, esplênica e jugular e os parâmetros bioquímicos a serem analisados são comparáveis aos do homem. O peso ideal do animal deve se situar entre 25 e 30 Kg.

O transplante de fígado em porcos apresenta rejeição menor e mais lenta do enxerto do que em cães, mesmo sem imunossupressores, o que facilita o estudo de forma crônica do animal transplantado. Apesar destes animais serem mais estáveis no per-operatório do que os cães, ambas as espécies apresentam complicações comuns ao transplante como hipoalbuminemia e hemorragia gastrointestinal por ulceração ou erosão da mucosa gastroduodenal.

O modelo heterotópico, em porcos, atualmente é muito pouco utilizado em função da dificuldade de se colocar outro fígado dentro da cavidade abdominal e do prejuízo na movimentação diafragmática pelo aumento de volume no abdome. Como consequência,

ocorre aumento da frequência de infecção do trato respiratório, da atrofia do órgão devido a ausência de fatores hepatotróficos presentes na circulação porta, e dos obstáculos à drenagem biliar que levam a colangite ascendente. No entanto, este modelo tem suas aplicações nos experimentos agudos para estudos da fisiologia hepática, no que se refere à produção enzimática, metabolismo da glicose e produção de bile, e nos experimentos de imunologia. Adicionalmente, este modelo é interessante para estudos da micro e macrocirculação hepática. A avaliação das lesões de preservação, após utilização de diferentes soluções existentes (Euro-Collins, de Belzer - Universidade de Wisconsin e a de Bretschneider - HTK), e das lesões de reperfusão são facilitadas pela realização de biópsias hepáticas sob visão direta.

O modelo atualmente mais utilizado é o ortotópico, onde ocorre a retirada do fígado do animal com substituição por outro no mesmo local, preservando-se as relações anátomo-fisiológicas desse órgão. Dessa forma, obtém-se maior fidedignidade nos estudos da fisiologia e fisiopatologia hepática, inclusive na investigação em estudos crônicos, com relação à circulação hepática propriamente dita com seus componentes portal e arterial. As lesões de isquemia e reperfusão, a avaliação da rejeição, a identificação de complicações e das possíveis causas de óbito podem ser bem estudadas com este modelo. As desvantagens, quando comparadas com o transplante heterotópico, são poucas e incluem mais dificuldade técnica na realização das anastomoses, sendo necessário um melhor treinamento cirúrgico para a sua execução.

“É inverossímil que alguém tente um transplante de fígado clínico sem, pelo menos, alguma experiência anterior em suínos ou cães” (Thomas Earl Starzl, 1926-2017). A equipe da Universidade Federal do Ceará seguiu as orientações do Prof. Starzl, pioneiro e maior líder da transplantação mundial.

A técnica empregada no transplante ortotópico experimental pela equipe do laboratório de cirurgia experimental da Uni-

versidade Federal do Ceará (LABCEX) utilizou 22 porcos da raça Landrace do sexo feminino, com peso entre 20 e 25 Kg.

Assim, podemos afirmar que o Programa de Transplante de Fígado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará teve seu início com a implantação do LABCEX, onde foi realizado o treinamento da primeira equipe de transplante de fígado, utilizando o modelo do transplante ortotópico experimental em porcos.

REFERÊNCIAS

CALNE, R.Y, WHITE, H.J, YOFFA, D.E, *et al.* Prolonged survival of liver transplants in the pig. **Br. Med. J.**, v.4, n.580, 1967 dec., p.645-8.

COOPER, D.K, DOU, K.F, TAO, K.S, *et al.* Pig Liver Xenotransplantation: A Review of Progress Toward the Clinic. **Transplantation**, v.100, n.10, 2016 oct., p. 2039-47.

ESMAEILZADEH, M., NICKKHOLGH, A., MAJLESARA, A., K, *et al.* Technical guidelines for porcine liver allo-transplantation: a review of literature. **Ann Transplant.**, v.17, n.2, p.2012 apr-jun., p.101-110.

GARCIA, J.H.P. **Implantação do Transplante Ortotópico de Fígado Humano no Estado do Ceará**. (Dissertação). Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2002.98 p.

TERBLANCHE, J., PEACOCK J.H., BOWES J.B., *et al.* The use of pig as an experimental animal for orthotopic liver homotransplantation. **Brit. J. Surg.**, v. 54, p.231, 1967.

TERBLANCHE, J., PEACOCK, J.H., BOWES, J., *et al.* The technique of orthotopic liver homotransplantation in the pig. **J. Surg. Res.**, v.8, n.4, p.151-160, 1968.

STARZL, T.E., KAUPP, H.A, BROCK, D.R, *et al.* Reconstructive

problems in canine liver homotransplantation with special reference to the post-operative role of hepatic venous flow. **Surg Gynecol Obstet.**, v.111, p.733-43, 1960.

WELCH, C.S. A note on transplantation of the whole liver in dogs. **Transplant Bull.** 1955, v.2, p.54-55.

CAPÍTULO 2

LEGISLAÇÃO E TRANSPLANTE HEPÁTICO

Eliana Régia Barbosa de Almeida
Anna Yáskara Cavalcante Carvalho de Araújo
Ana Beatriz Almeida da Cunha

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 32 anos, grupo sanguíneo A, natural da Venezuela, residindo em Roraima, sem visto de permanência no Brasil. Estava internada na capital Boa Vista, sob ventilação mecânica, com quadro clássico de hepatite fulminante, de etiologia indeterminada, caracterizada por encefalopatia grau IV, RNI > 6 e hiperbilirrubinemia, sem antecedentes de doença hepática ou uso abusivo de drogas lícitas ou ilícitas. Diante do quadro, a referida paciente preenchia os critérios do *Kings College*, necessários para priorização para transplante hepático (TH). A equipe do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) foi contactada e aceitou receber a paciente. Em seguida, foi solicitada autorização à Central Estadual de Transplantes (CET) do Ceará e ao Sistema Nacional de Transplantes /Ministério da Saúde. Em 02/11/2019, paciente chegou a Fortaleza através de UTI aérea, sendo internada na unidade pós-operatória do HUWC. Após avaliação da equipe, foi inscrita com priorização na CET do Ceará. Em 04/11/2019 foi ofertado enxerto de doador falecido de 47 anos, grupo O, cuja morte encefálica foi ocasionada por Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH). Durante o procedimento cirúrgico de remoção dos órgãos doados, foi constatada a boa qualidade do enxerto hepático. O TH foi realizado pela técnica de *piggyback*

precedido de um *shunt* portocava provisório (Foto 1), uma vez que a paciente não apresentava hipertensão portal. O fígado nativo apresentava sinais de doença crônica agudizada (Foto 2). O tempo de isquemia fria foi de 6,35 horas e o tempo de isquemia quente de 29 minutos. A reperfusão do enxerto foi homogênea e rápida, sem instabilidade hemodinâmica. Paciente foi extubada no 1º dia de pós-operatório, evoluindo com normalização progressiva da função hepática e com disfunção renal não dialítica, recebendo alta hospitalar no 18º dia. A análise anatomo-patológica do explante foi sugestiva de hepatite autoimune. Em acompanhamento ambulatorial, a paciente foi diagnosticada com citomegalovirose, sendo tratada com Ganciclovir. Imunossupressão atual com tacrolimo e everolimo. Recentemente, foi diagnosticado estenose da anastomose biliar e está em tratamento endoscópico com dilatação e aposição de endoprótese.

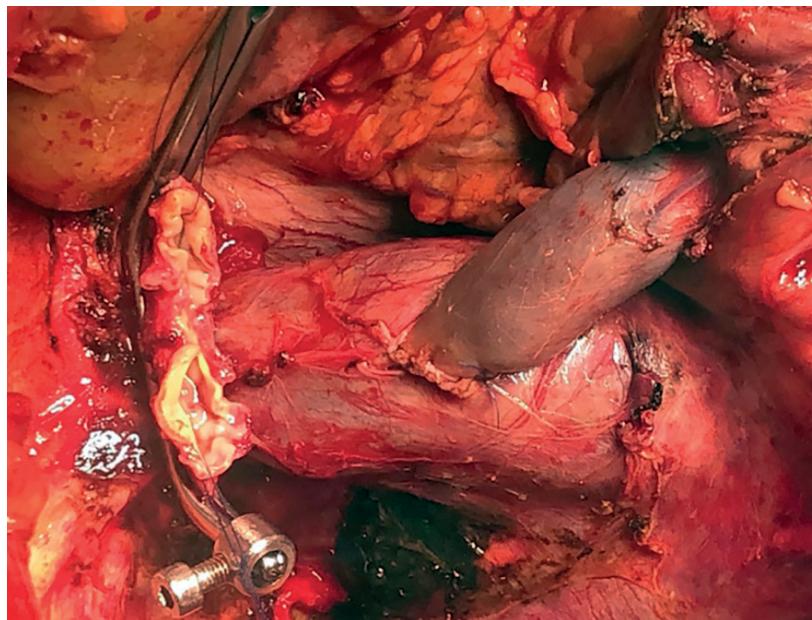


Foto 1 – Shunt portocava temporário



Foto 2 – Explante com textura heterogênea

INTRODUÇÃO

O Brasil possui o maior sistema público de transplante de órgãos e tecidos do mundo e, atualmente, é o segundo país em número absoluto de transplantes hepáticos e renais, ficando atrás apenas dos Estados Unidos.

A Política Nacional de Transplantes está fundamentada na Lei nº 9.434/1997, que instituiu o Sistema Nacional de Transplantes (SNT) e na Lei nº 10.211/2001. Atualmente, a Lei nº 9.434/1997 é regulamentada pelo Decreto nº 9.175/2017.

O sistema brasileiro de transplantes tem como diretrizes a gratuidade da doação, o repúdio ao comércio de órgãos, a beneficência em relação aos receptores e a não maleficência em relação aos doadores vivos. O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece atenção integral e gratuita, incluindo exames preparatórios, procedimento cirúrgico, acompanhamento pós-transplante e fornecimento de medicamentos aos receptores de transplante.

No âmbito federal, o Ministério da Saúde exerce as funções de órgão central do SNT por meio da Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT). Em nível estadual, as Centrais Estaduais de Transplante (CET) são as unidades executivas das atividades do SNT nos Estados e no Distrito Federal.

Também integrando o SNT, há as estruturas especializadas que compõem a rede de procura e doação de órgãos e tecidos, cujo funcionamento é organizado pelas CETs. Esta rede de procura se organiza com base em um modelo misto, através das Organizações de Procura de Órgãos (OPO), que seguem o modelo de procura norte-americano e das Coordenações Hospitalares de Transplante, que seguem o modelo espanhol. Seguindo preceitos técnicos e éticos, a legislação brasileira trata da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, a partir de doadores vivos e falecidos, incluindo os critérios de distribuição de órgãos e tecidos.

No que diz respeito à utilização de doadores falecidos (*post mortem*), a doação somente poderá ser efetuada após o diagnóstico de Morte Encefálica (ME), com o consentimento expresso da família. O diagnóstico da ME deverá ser confirmado com base na Resolução nº 2.173/2017 do Conselho Federal de Medicina (CFM), que estabelece os procedimentos para sua determinação.

Em relação à autorização para a doação a partir de doadores falecidos, o Brasil adota o modelo de consentimento informado. Assim, a retirada de órgãos e tecidos somente poderá ser realizada com o consentimento livre e esclarecido da família do falecido, através do cônjuge, do companheiro ou de parente consanguíneo, de maior idade e juridicamente capaz, na linha reta ou colateral, até o segundo grau.

Os transplantes são indicados em casos de doença progressiva ou incapacitante, irreversível por outras técnicas. Os potenciais receptores de transplante integram o Sistema de Lista Única, que consiste no conjunto de potenciais receptores brasileiros, natos ou

naturalizados, ou estrangeiros residentes no país. Os candidatos são inscritos para recebimento de cada tipo de órgão ou tecido e regulados por um conjunto de critérios específicos para a distribuição, constituindo o Cadastro Técnico Único (CTU).

A inscrição dos potenciais receptores no CTU é realizada pela equipe responsável pelo seu atendimento. A troca de estabelecimento de saúde, equipe transplantadora e CET poderá ocorrer mediante solicitação do potencial receptor e encaminhamento pela equipe que passará a atendê-lo. Nestes casos, prevalecerá a data do primeiro cadastro para fins de classificação e pontuação.

Para potenciais receptores estrangeiros, não residentes no Brasil, é vedada a inclusão em lista de espera para transplante proveniente de doadores falecidos, exceto se houver tratado internacional com promessa de reciprocidade. A doação entre indivíduos vivos é permitida nos casos em que o doador seja comprovadamente cônjuge, companheiro ou parente consanguíneo do receptor até o quarto grau, em linha reta ou colateral.

A distribuição dos órgãos de doadores falecidos é realizada pelas CET e pela Central Nacional de Transplantes (CNT), obedecendo ao CTU. A alocação é estadual na maioria dos estados e para sua operacionalização utiliza-se o Sistema Informatizado Gerenciamento (SIG) do SNT. Não sendo utilizados nos estados, órgãos e tecidos deverão ser ofertados à CNT, que gerenciará a distribuição com base na lista única macrorregional e nacional.

A seleção dos receptores para transplante observará critérios de gravidade, compatibilidade e ordem de inscrição. No caso do transplante hepático, consideram-se os critérios de identidade/compatibilidade ABO, faixa etária e compatibilidade anatômica do doador, critérios de gravidade segundo o modelo MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), urgência e tempo de espera.

Quanto à identidade ABO, deverá ser observada a compatibilidade/identidade entre doador e receptor. Ressalta-se que

potenciais receptores com MELD elevado do grupo B, concorrerão também aos órgãos de doadores do grupo sanguíneo O, e potenciais receptores com MELD elevado do grupo AB, também concorrerão aos órgãos de doadores do grupo A. No tocante à faixa etária e compatibilidade anatômica, ressalta-se que potenciais receptores menores de 18 anos terão prioridade para receber o enxerto quando o doador também for menor de 18 anos ou pesar menos de 40 quilos.

A gravidade do potencial receptor de fígado com idade a partir de 12 anos é refletida pelo cálculo do MELD, que leva em consideração critérios objetivos para predizer a mortalidade do portador de doença hepática, a partir da dosagem sérica de bilirrubinas, RNI (Relação Normatizada Internacional da atividade da protrombina) e creatinina. Em 2019, por meio da Portaria nº 2.049 do Ministério da Saúde, foi implantado o MELD sódio como critério de alocação do enxerto hepático. O valor atribuído ao MELD varia de 6 a 40, quantificando a gravidade para o transplante de fígado. Para crianças menores de 12 anos, utiliza-se o modelo PELD (*Pediatric End-stage Liver Disease*), valor numérico similar ao MELD. Com a finalidade priorizar o grupo infantil, no Brasil, o escore PELD calculado é multiplicado por 3, de tal forma que, na maioria das situações, as crianças ocupem as primeiras posições nas listas de espera.

Para o transplante hepático, há ainda urgências e situações especiais. São considerados critérios de urgência: 1. insuficiência hepática aguda grave; 2. não funcionamento primário do enxerto; 3. pacientes anepáticos por trauma. A situação de urgência permanecerá por 30 dias. Dentre as situações especiais, tem-se o carcinoma hepatocelular, a síndrome hepatopulmonar e outras. Nestes casos, os potenciais receptores receberão pontuação MELD mínima de 20. Após três meses, se não transplantados, receberão pontuação MELD 24 e em seis meses MELD 29.

DISCUSSÃO

A paciente em discussão é estrangeira, sem visto permanente no país, portadora de insuficiência hepática fulminante de etiologia indeterminada, preenchendo os critérios de indicação para priorização de TH. A insuficiência hepática aguda grave enquadra-se como situação de urgência, quando preenchem os critérios do *Kings College* ou *Clichy*.

Apesar de não possuir visto permanente no país, seu quadro clínico configurava-se com risco de morte iminente. Apesar de vedar a inscrição de potenciais receptores estrangeiros, não residentes no país, na lista de espera para transplante, o Decreto nº 9.175/2017, em seu capítulo VI, Art. 42 (§ 2º), prevê que na hipótese de indicação aguda de transplante com risco de morte iminente em potencial receptor estrangeiro em que se verifique que a remoção para o seu país seja comprovadamente impossível, o SNT poderá autorizar, em caráter excepcional, a sua inscrição em lista de espera para transplante ou enxerto.

Em acordo com a legislação, a equipe de transplante hepático do HUWC encaminhou o caso para apreciação da CET - Ceará, anexando documentação comprobatória do quadro clínico da paciente, solicitando sua inscrição para transplante hepático em situação de urgência. A CET – Ceará, por sua vez, considerando a situação de urgência e risco de morte iminente, encaminhou ofício para CGSNT, que deferiu a solicitação de inscrição em lista de espera com base no artigo 42 Decreto nº 9.175/2017.

Mediante autorização e inscrição, a paciente foi transferida para a cidade de Fortaleza, recebida pela equipe de transplante hepático do HUWC e submetida ao transplante cerca de 48 horas após sua admissão, com resultados satisfatórios e reversão do quadro crítico.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. Regula-menta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. **Diário Oficial da União**.19 out 2017; p.2.

BRASIL. Lei nº 10.211, de 23 de março de 2001.Alterar dispositi-vos da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que “dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento”. **Diário Oficial da União**, 24 mar 2001, (Seção 1), p.6.

BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 5 fev 1997, (Seção 1), p.2191.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doação de órgãos**: transplantes, lista de espera e como ser doador [2013-2020]. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, 03 out 2017b, Seção 1, p.288.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 2.049, de 09 de agosto de 2019. Altera a Portaria de Consolidação nº 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para atualizar o Anexo 10 do Anexo I do regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, 12 ago 2019; Seção 1, p.49.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 2.173. Define os critérios diagnósticos de morte encefálica. **Diário Ofi-cial da União**,15 dez 2017, (Seção 1), p.274.

CAPÍTULO 3

EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Clébia Azevedo de Lima

Erika Vasconcelos Vidal Pinheiro

Leda Fátima Rocha Miranda

Louyse Teixeira de Souza Freitas

Maria Edna de Sousa Cardoso

Maria José Efigênia Maia Nascimento

Patrícia Carvalho Bezerra

Rafaela Tavares Nóbrega

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 25 anos, grupo sanguíneo A. Em julho de 2004 foi admitida no Hospital São José de Doenças Infecciosas, com quadro de icterícia, vômitos, desorientação e edema de membros inferiores. Evoluiu com encefalopatia hepática grau IV, necessitando de ventilação mecânica. Família negava etilismo, tabagismo ou comorbidades. Foi transferida para o HUWC e inscrita no cadastro técnico para TH por hepatite fulminante com prioridade regional. Submetida a TH com doador falecido de 29 anos, grupo sanguíneo O, vítima de traumatismo cranioencefálico. TH sem intercorrências. No 8º dia do TH foi reoperada para correção de fistula biliar. Recebeu alta hospitalar no 14º dia, com programação para o acompanhamento clínico, multiprofissional e laboratorial. Após os primeiros meses de seguimento ambulatorial,

passou a não colaborar com o tratamento, faltando às consultas e com história de etilismo e tabagismo. Relatava ainda uso irregular dos imunossupressores, uso de drogas ilícitas e comportamento sexual de risco. A equipe seguiu persistindo no acompanhamento com ênfase na conscientização da necessidade de adesão e participação ativa no tratamento. Houve diversas hospitalizações para tratar infecção de trato urinário, sangramento transvaginal, múltiplas transfusões sanguíneas, realização de biópsias hepáticas e peritonite bacteriana. Paciente evoluiu com rejeição crônica sem resposta às terapias de resgate, que levou a perda progressiva da função hepática e necessidade de retransplante. Após extensa discussão do caso e intervenções por todos os componentes da equipe multidisciplinar, a paciente foi considerada elegível para retransplante. Em janeiro de 2020 foi submetida ao seu 2º TH, com sucesso. Passados quase 2 anos, encontra-se em seguimento ambulatorial regular, excelente adesão ao tratamento, com função e enzimas hepáticas normais.

INTRODUÇÃO

O Serviço de TH do HUWC conta com atuação de equipe multidisciplinar para prestar assistência de alto nível aos seus pacientes. A equipe é composta por médico, enfermeiro, técnico de enfermagem, psicólogo, fisioterapeuta, assistente social, farmacêutico e nutricionista. A atuação multiprofissional tem por objetivo a promoção da saúde biopsicossocial e ocorre em todas as etapas do processo, desde o pré-transplante até o pós-transplante tardio.

Atuação do Enfermeiro no transplante de fígado

O Conselho Federal de Enfermagem, através da Resolução 611/2019, regulamenta a atuação da equipe de enfermagem no processo de doação e transplante de órgãos, que atribui ao enfer-

meiro executar a sistematização da assistência de enfermagem, em todas as etapas do processo de transplante de órgãos e tecidos que compreende o acompanhamento pré, intra e pós-transplante em ambiente ambulatorial e hospitalar.

Os elementos-chave para a atuação dos enfermeiros envolvem: a educação de pacientes; a implementação de intervenções que mantenham ou melhorem a saúde fisiológica, psicológica e social; o uso de intervenções que facilitem e promovam modificação de comportamento e aderência da terapêutica; bem como, dar amparo aos pacientes e familiares no delineamento do plano de cuidados, implementação e verificação do cuidado; e propiciar sistemas de apoio que visem os melhores resultados dos transplantes de órgãos.

O acolhimento no serviço de TH do HUWC é realizado pelo enfermeiro e assistente social. Ocorre na sala de espera, na consulta inicial, com objetivo de estabelecer vínculo e esclarecer a situação como possível candidato a TH, informando normas e rotinas. A indicação do TH acontece a partir da avaliação clínica e laboratorial realizada pelo médico na consulta de triagem. Abrange a identificação de condições biopsicossociais favoráveis à adesão ao acompanhamento ambulatorial e às terapêuticas medicamentosas por tempo prolongado.

Na sequência, o enfermeiro realiza palestra para grupos de pacientes. Nesta etapa, o paciente recebe informações sobre doação de órgãos, sua doença, compreensão da indicação do TH, inscrição no cadastro técnico, funcionamento da lista de espera, atualização dos exames e MELD, procedimento cirúrgico e possíveis complicações, orientações sobre o tratamento contínuo pós-operatório. Em seguida, o paciente segue para a consulta individual de enfermagem. Na avaliação inicial, o enfermeiro implanta o processo, realiza a anamnese, exame físico, elenca os diagnósticos, realiza o planejamento, implementação das intervenções e avaliação dos

cuidados. Orienta o preparo para cirurgia, exames e imunização, assinatura do termo de consentimento formal, procedimento anestésico, cuidados após a cirurgia, o uso dos imunossupressores, sinais e sintomas de rejeição.

Para a educação em saúde, considerando as necessidades e limitações individuais dos pacientes, a equipe lança mão de recursos tecnológicos e lúdicos, como cartilhas e folhetos, além de vídeos animados, dentre eles, um passo a passo ensinando a consultar sua posição na fila.

O enfermeiro também é responsável por encaminhar os pacientes para avaliação de especialistas, conforme protocolo do serviço: hemoterapia, odontologia, ginecologia, oftalmologia, psiquiatria. Além disso, avalia as respostas do paciente frente às intervenções, verifica a adesão ao plano de cuidados e a assimilação das orientações. Os cuidados permanecem em todo o pós-operatório.

Atuação do Fisioterapeuta no transplante de fígado

O fisioterapeuta atua na promoção e preservação da independência funcional e autonomia do paciente, identificando fatores de risco respiratórios, osteomusculares e neurológicos. A abordagem fisioterapêutica instituída nas fases do pré-operatório e pós-operatório tem como objetivos principais manter e restabelecer a funcionalidade, além de tratar possíveis complicações.

A avaliação pré-operatória tem como objetivo otimizar a condição clínica com a finalidade de reduzir a morbidade e a mortalidade perioperatória. Além de estabelecer vínculo, ela diminui níveis de ansiedade e estimula a colaboração do paciente com o tratamento, o que contribui, de forma significativa, para sua recuperação no pós-operatório. De acordo com o protocolo do serviço de TH do HUWC, é feita avaliação fisioterapêutica pré-operatória dos pacientes listados. Os pacientes com cirrose hepática de diferentes etiologias apresentam-se desnutridos e susceptíveis a in-

fecções, o que pode debilitar sua função muscular e respiratória. Podem ainda apresentar ascite e derrame pleural, decorrentes da hipertensão portal e baixo nível de albumina, bem como alteração postural e estrutural, produzidas pela ascite.

A intervenção fisioterapêutica no pós-operatório imediato tem como finalidade a prevenção de complicações pulmonares, circulatórias e musculoesqueléticas. É iniciada na UTI, com o controle e ajuste da ventilação mecânica até o desmame, manutenção da oxigenação e ventilação adequada. Para Forgiarini et al, a fisioterapia respiratória realizada no pós-operatório imediato diminui a perda da função pulmonar e força muscular respiratória, diminuindo o tempo de internação hospitalar. A mobilização precoce constitui uma terapia segura e fundamental para restabelecer as capacidades funcionais e a independência.

Após a alta hospitalar, além de atender eventuais necessidades específicas, o fisioterapeuta orienta e incentiva a prática de atividade física, promovendo ganho de força, preservação da funcionalidade, qualidade de vida e retorno precoce às atividades laborais e pessoais do paciente.

Atuação do Farmacêutico no ambulatório de transplante de fígado

A atuação do farmacêutico tem papel importante no cuidado aos pacientes transplantados, favorecendo a adesão, a compreensão e o uso racional dos medicamentos, bem como minimizando erros de administração. Colabora para a autonomia e melhor qualidade de vida do paciente, assim como para melhor função do enxerto e mesmo melhor sobrevida.

A complexidade da terapia medicamentosa, as frequentes alterações posológicas iniciais e as dificuldades individuais de compreensão podem interferir na adesão ao tratamento. A polifarmácia é frequente em pacientes transplantados que, além dos fármacos imunossupressores, utilizam também medicamentos profiláticos,

pois ficam mais propensos a infecções por vírus, bactérias e fungos. Em alguns casos, há ainda tratamento para doenças crônicas, como hipertensão e diabetes. Portanto, o risco de ocorrência de reações adversas, interações medicamentosas e de dificuldades na utilização dos medicamentos aumenta consideravelmente, sendo necessário um acompanhamento mais intensivo.

No ambulatório de TH do HUWC, o farmacêutico atua desde o acolhimento do paciente, avaliando a prescrição, verificando possíveis interações com outros medicamentos e alimentos, orientando o uso correto de cada medicamento e elaborando formulário personalizado, com todos os aprazamentos. É realizada ainda orientação relacionada à aquisição dos imunossupressores (documentação para cadastro e recebimento), profiláticos e demais medicamentos, orientação quanto ao uso nos dias de exame de sangue, além de cuidados de armazenamento e administração.

Atuação do Serviço Social no transplante de fígado

A atuação do Serviço Social no TH do HUWC está voltada para que os usuários tenham acesso às políticas públicas e aos direitos sociais, organizando a sua rotina de forma a garantir o bom acolhimento do usuário e de suas demandas. Nesse sentido, o primeiro contato com o paciente acontece, geralmente, no pré-transplante, durante o acolhimento ambulatorial. Em seguida, é realizada a entrevista para compor o estudo social. Essa entrevista tem a finalidade de conhecer o contexto social, o que inclui condições socioeconômicas e de habitabilidade, rede de apoio, acesso às políticas públicas, dentre outros aspectos relevantes.

A partir dessa análise preliminar, o serviço social busca intervir para assegurar condições mínimas para a realização do TH, sobretudo em relação a quatro aspectos: garantia de renda, garantia de rede de apoio para os cuidados, condições de habitabilidade, e uso de substâncias, pois considera-se que esses aspectos podem in-

terferir na adesão e na boa recuperação do paciente em relação ao procedimento. É certo que, a partir do estudo social, outros aspectos relevantes serão trabalhados, tais como: acesso aos serviços de saúde e demais serviços públicos, acompanhamento de situações de violência/negligência, encaminhamentos diversos para acesso às políticas públicas e/ou serviços ligados ao terceiro setor.

A família é a principal componente da rede de apoio, apesar de haver outras redes: comunitária e religiosa.

No que se refere à garantia de renda, os hepatopatas graves podem requisitar alguns benefícios: previdenciários (auxílio-doença, aposentadoria por invalidez) ou assistenciais (Benefício de Prestação Continuada Pessoa com Deficiência).

O uso de substâncias psicoativas, sobremaneira o álcool, é capaz de trazer consequências graves à saúde como um todo. O alcoolismo pode ser considerado um transtorno mental e comportamental que tem como ação direta a ingestão de bebida alcoólica interferindo, na maioria dos casos, nas relações sociais, familiares, de trabalho e de saúde do indivíduo, podendo levá-lo à fila de TH. Há uma grande preocupação de toda a equipe quando o candidato a TH apresenta quadro cirrótico em decorrência do uso de álcool, principalmente quanto à possibilidade de recidiva. A equipe multiprofissional de transplante do HUWC não trabalha com a reabilitação do paciente cirrótico por álcool, mas desenvolve um trabalho de fortalecimento de vínculos, de reconhecimento do adoecimento, para encaminhamento ao serviço de referência para o devido acompanhamento, nesse caso, o CAPS AD, e continua acompanhando sistematicamente os pacientes, na tentativa de evitar a recorrência.

Atuação do Psicólogo no transplante de fígado

Em geral, o primeiro contato do paciente com a psicologia acontece pela Avaliação Psicológica pré-TH, cujo objetivo é facili-

tar o fluxo de emoções e reflexões, identificar pontos de urgência, estratégias de enfrentamento, compreensão, capacidade de autocuidado, motivação e expectativas do sujeito.

O roteiro de avaliação psicológica também tem função terapêutica, assim sendo, pode contribuir no processo de elaboração e preparação do paciente. Informações pré-transplante podem contribuir para o planejamento de intervenções educativas, promotoras de adesão e melhoria da qualidade de vida. Riscos psicossociais, abuso de substâncias e menor conscientização sobre a doença no pré-transplante são fatores de não adesão pós-transplante.

Após o TH, é disponibilizado atendimento psicológico ambulatorial por demanda espontânea ou através do encaminhamento de outros profissionais. Tem como foco o adoecimento ou tratamento. Pontos de urgência são identificados e trabalhados com a técnica da Psicoterapia Breve. Caso a queixa seja extra-focal, por exemplo, relacionada a questões familiares ou laborais, o paciente é acolhido através da escuta terapêutica e encaminhado para a rede de atenção psicossocial externa.

Há aspectos psicológicos que justificariam a contraindicação ao TH, tais como: déficit cognitivo e neurológico importante, permanente e irreversível; transtorno psiquiátrico não tratado; consumo ativo de álcool ou outras drogas; suporte familiar e social limitado; baixa habilidade de autocuidado e motivação inadequada. Os casos devem ser discutidos em equipe com o intuito de buscar encaminhamentos e condutas para solucionar tais questões de maneira a beneficiar e preparar o paciente da melhor forma possível para o TH. É necessário salientar que o objetivo do TH é preservar a vida do paciente com qualidade. Estratégias de preparação nessas situações são: mais informações, elucidação de dúvidas, encaminhamentos para neurologista, psiquiatra e serviços especializados (por exemplo: Centro de Atenção Psicossocial - CAPS), fortalecimento do suporte familiar, além de trabalhar a motivação e os planejamentos de vida do paciente.

DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra, de forma inequívoca, como a atuação da equipe multidisciplinar pode ser essencial para o sucesso do TH.

No primeiro TH, a paciente não foi submetida ao protocolo institucional multiprofissional, em consequência da gravidade do caso e da falta do tempo hábil. A má adesão terapêutica pós-transplante foi a causa principal da perda do enxerto em questão. Quando o retransplante foi indicado, uma nova e intensa abordagem multidisciplinar foi instituída com a finalidade de assegurar adesão ao tratamento e proporcionar melhor qualidade de vida.

Após o retransplante, a paciente teve consultas regulares de enfermagem, com enfoque na promoção da autonomia e protagonismo do autocuidado. O compromisso da paciente em seguir medidas terapêuticas fomentou sucesso no tratamento e mudança no estilo de vida.

O acompanhamento fisioterapêutico iniciou ambulatorialmente, antes do retransplante. A paciente apresentou-se debilitada devido a restrição alimentar, com massa muscular comprometida, ascite volumosa e lombalgia. Entretanto, a força muscular respiratória estava preservada e não havia alteração neurológica. Recebeu intervenção educativa de forma enfática, com esclarecimentos quanto a hábitos de vida saudável, alimentação balanceada, necessidade de atividade física e cuidados posturais. Também foram dadas informações sobre o novo procedimento cirúrgico, incisão abdominal, os efeitos da anestesia no sistema respiratório, a necessidade de intubação orotraqueal e os riscos de complicações pulmonares no pós-operatório. No retransplante, a paciente foi admitida na UTI hemodinamicamente estável e em ventilação mecânica, sendo extubada no mesmo dia da admissão. Permaneceu 18 dias em internação hospitalar e recebeu atendimento fi-

sioterapêutico respiratório e motor diariamente, preconizando-se a deambulação o mais breve possível. O tratamento fisioterápico utilizado foi baseado em avaliações periódicas ao longo do período de hospitalização e os recursos fisioterapêuticos instituídos de acordo com a necessidade da paciente.

A assistência farmacêutica iniciou com o acolhimento, onde foi identificada a experiência da paciente com seus medicamentos e sua dificuldade prévia em manter a farmacoterapia de forma adequada durante um período mais prolongado. Foi percebida a rotina e o nível de entendimento da paciente. De acordo com essa avaliação, foi elaborada uma estratégia personalizada, firmando uma relação de confiança entre paciente e farmacêutico para atingir resultados positivos no cuidado após o retransplante. O acompanhamento farmacêutico seguiu ambulatorialmente após a cirurgia. A farmacoterapia da paciente incluía, além dos imunossupressores, (tacrolimo, everolimo e prednisona), medicamentos para tratamento da *diabetes mellitus* (insulina NPH e regular), medicamentos profiláticos (nistatina e sulfametoxazol + trimetropina) e omeprazol.

O primeiro contato do Serviço Social aconteceu quando já havia a necessidade de um segundo transplante. Apesar de demonstrar importante resistência inicial, a paciente foi se disponibilizando progressivamente ao diálogo e permitiu a realização da entrevista social. Foi identificada uma boa rede de suporte familiar, ancorada na figura materna e em outros familiares que se revezavam com os cuidados diretos. Verificou-se ainda que os aspectos relativos à renda estavam parcialmente garantidos, uma vez que a paciente já recebia um Benefício de Prestação Continuada (BPC) e havia outros familiares que coabitavam e também apresentavam suporte de renda. Não apresentava critérios sociais e econômicos para requisição de benefícios adicionais, pois não era segurada do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) e sua renda *per capita*

era superior à preconizada pela Lei Orgânica da Assistência Social (LOAS) para concessão de BPC. Em relação às condições de habitabilidade, a paciente residia em imóvel familiar, apresentando bons aspectos de moradia, sobretudo quanto aos critérios de saúde, higiene, funcionalidade e acessibilidade, não havendo necessidade de qualquer readaptação, reforma, ou de o serviço social requerer intervenção do poder público (aluguel social ou inclusão em programa habitacional), portanto, dispondo de habitação adequada. Permanecia, todavia, uma preocupação quanto ao uso de álcool. Nesse sentido, as abordagens do Serviço Social foram direcionadas para que a paciente pudesse buscar apoio no Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS AD), como complemento ao tratamento cirúrgico e medicamentoso, além da continuidade do acompanhamento da equipe multiprofissional do TH.

Diante da urgência do primeiro TH, a atuação da psicologia seguiu um curso *atípico* ao protocolo do serviço. Esse processo de acompanhamento psicológico poderia ter contribuído para que a paciente desenvolvesse recursos de enfrentamento, uma vez que o adoecimento, a cirurgia e o tratamento contínuo podem mobilizar aspectos psíquicos, com os quais a paciente demonstrou não estar preparada para lidar. Em relação à apropriação do adoecimento, vale ressaltar que a paciente entrou no mundo do transplante, sem receber informações e compreender a complexidade do tratamento ao qual seria submetida. Durante o período pós-transplante, houve diversos encaminhamentos, registrados em prontuário, para atendimento psicológico sob a justificativa de má adesão, aos quais a paciente não compareceu. Em período de internação por intercorrência, entre os transplantes, foi possível abordar a paciente, que se mostrou cooperativa e confirmou resistência ao suporte psicológico oferecido previamente. Os atendimentos no período de espera pelo retransplante favoreceram para que ela reelaborasse diversos aspectos de sua vida. Ao relatar sua história, ela demonstrou ava-

iliar a relação de seu estilo de vida com a rejeição do órgão, perda progressiva de qualidade de vida e autonomia, além de alterações na imagem corporal. Expressou sentimentos de arrependimento, medo, culpa, esperança e motivação para viver. Foi possível identificar alterações na configuração do contexto social, como a chegada de filhos, que representaram aspecto significativo na motivação para enfrentar o retransplante, além do apoio familiar. Dessa vez, houve tempo hábil para realizar a avaliação psicológica pré-transplante e abordar tais questões.

Demonstrou-se, portanto, que a construção de vínculo desde o início do tratamento entre equipe de saúde, família e paciente amplia o olhar dos profissionais para identificar necessidades e fragilidades do paciente. As intervenções realizadas pela equipe multidisciplinar contribuíram para a melhor apropriação e engajamento da paciente. Dessa forma, a paciente foi incluída como sujeito ativo no processo e na adaptação do seu estilo de vida, o que pode ser constatado no acompanhamento ambulatorial tardio. A atuação da equipe multidisciplinar foi essencial para adesão ao tratamento e recuperação plena da saúde da paciente.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, J.S., LIMA, A.A, SILVA, A.S, Miranda JWFB. Revisão integrativa: adesão e não adesão ao regime terapêutico de imunossupressores após transplante hepático. **JBT J. Bras. Transp.** [Internet].2015 [cited 2016 Aug 30];18(2):34-64. Available from: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/JBT/2015/2.pdf>.
- BITTENCOURT, P.L, SILVA, F.M.Q, ANDRADE, G.M. Insuficiência Hepática Aguda Grave. In: BITTENCOURT, P.L., ZOLLINGER CC, LOPES EPA, (Editores). **Sociedade Brasileira de Hepatologia a Associação de Medicina Intensiva Brasileira:** manual de cuidados intensivos em hepatologia. São Paulo: Manole; 2017.p.278-288.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. Resolução COFEN nº 611/2019. **Atualiza a normatização referente à atuação da Equipe de Enfermagem no processo de doação de órgãos e tecidos para transplante, e dá outras providências** [Internet]. 2019 [cited 2021 may 26]: Available from: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-611-2019_72858.html.

CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA. Resolução nº 06, de 29 de março de 2019. **Institui regras para a elaboração de documentos escritos produzidos pela (o) psicóloga (o) no exercício profissional e revoga a Resolução CFP nº 15/1996, a Resolução CFP nº 07/2003 e a Resolução CFP nº 04/2019** [Internet]. 2019 [2021 may 26]. Available from: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/69440957/do1-2019-04-01-resolucao-n-6-de29-de-marco-de-2019-69440920.

FONTANA, K.R, ANDRADE, S.S. **Cuidados de enfermagem ao paciente no perioperatório no transplante hepático: uma revisão integrativa** [TCC]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.127 p.

MARTINS, B.C.C., SOUZA, T.R., LUNA, A.M.P.T., *et al.* Pharmaceutical care in transplant patients in a university hospital: pharmaceutical interventions. **RBCF**. 2013, v. 49, n.4, p.659-668.

MIOTO, R.C.T. Estudos socioeconômicos. In: Conselho Federal de Serviço Social (CFESS); Associação Brasileira de Ensino e Pesquisa em Serviço Social (ABEPSS) (Orgs.). **Serviço social: direitos sociais e competências profissionais**. Brasília: CFESS/ABEPSS, 2009.

OLIVEIRA, P.C., PAGLIONE, H.B, SILVA, V.S. Mensuração da não-adesão aos medicamentos imunossupressores em receptores de transplante de fígado. **Acta Paul Enferm.** v.32, n.3, p.319-326, 2019. Available from:<https://www.scielo.br/j/ape/a/F7G5xshDL>

49pHDW6cCzxFKd/abstract/?lang=pt. [cited 2021 jun 03]doi:
<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201900044>.

PINHEIRO, M.V.A., ANDRADE, M.C.C., GUIMARÃES, I.G. Atuação da equipe multiprofissional no transplante: experiência do serviço. In: BRASIL, I.R., PAIVA, J.H.H.G.L., MEDEIROS, V.N. (Org.). **Transplante hepático**: diagnósticos e condutas baseados em casos clínicos. Fortaleza: Ed UECE;2019. p.77-82.

SILVA, V.F.A, ROCHA JUNIOR, J.R. A Atuação Do Psicológo Junto A Equipe De Saúde Em Unidades De Transplantes. **Cader-
nos de Graduação**, 2014 [cited v.2, 2, p.153-164. 2021 jun 30; Available from: <https://periodicos.set.edu.br/index.php/fitsbio-saude/article/viewFile/1782/1051>.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Marcelo Lima Mont 'Alverne Rangel

Antonio Rubens Cordeiro Filho

Roger Benevides Montenegro

Francisco Rômulo Sampaio Lira

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 68 anos, com diagnóstico de cirrose alcoólica, MELD 14, acompanhado no serviço há 2 (dois) anos. Na última avaliação com o hepatologista, foi identificado em exame de imagem contrastado, nódulo de 3,5 cm, compatível com carcinoma hepatocelular (CHC). Seguindo o protocolo, foram solicitados eletrocardiograma e ecocardiograma em repouso além de exame provocativo de isquemia miocárdica. Por se tratar de paciente sem história prévia de coronariopatia e sem sintomas específicos, não foi solicitado, de início, cineangiocoronariografia. Um teste ergométrico também foi descartado como método diagnóstico, pois durante avaliação clínica, identificou-se baixa aptidão física do paciente. Apesar do acesso a ecocardiografia de estresse comdobutamina, esse método também foi excluído, pois paciente fazia uso de betabloqueador (propranolol 40 mg/dia), o que poderia tornar esse exame ineficaz. Pelo exposto, nesse caso, foi optado pela cintilografia miocárdica em repouso e com estresse farmacológico. Paciente retornou, 21 dias após a primeira avaliação, ao ambulatório de anestesia com resultado dos exames. Eletrocardiograma apenas

com alteração da repolarização ventricular. Ecocardiograma de repouso com fração de ejeção dentro da normalidade, sem acinesia e/ou hipocinesia e sem critérios para hipertensão pulmonar. Entretanto, a cintilografia mostrava hipoperfusão em parede anterior e anteroseptal de moderada intensidade. Revisado o caso e, em comum acordo com a cardiologia, foi realizado cateterismo que evidenciou 3 (três) lesões coronarianas: obstrução de 80% no terço médio da artéria descendente anterior e 70% em circunflexa, além de lesão de 50% em artéria marginal. Devido à complexidade do TH, é essencial otimizar a condição clínica do paciente e somente liberar para a cirurgia com menor risco possível. Havia indicação de tratar as duas lesões principais por angioplastia com *stent* e somente depois liberar para transplante. Paciente submetido a angioplastia com implante de *stent* revestido com medicamento (*stent* farmacológico), necessita de antiagregação plaquetária dupla por períodos longos. O uso de antiagregantes aumenta o sangramento transoperatório, sendo necessária a suspensão em cirurgias programadas. No caso em questão, o paciente apesar de não ter MELD alto, apresentava CHC, com risco de crescimento tumoral e de ultrapassar os Critérios de Milão com tempo de lista longo, caso fosse tratado com angioplastia com *stent* farmacológico. Por essa razão, foi submetido a angioplastia com *stent* convencional em descendente anterior e circunflexa, seguido de antiagregação com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel por 45 dias. Após esse período, foi suspenso o clopidogrel e mantido o AAS. Essa condução permitiu a realização do transplante com baixo risco de sangramento adicional e com boa segurança para a doença coronariana. Paciente transplantado em uso de AAS e propranolol. Durante o ato anestésico, foi realizada monitorização cerebral com BIS (adequação plano anestésico), aferição invasiva da pressão arterial e débito cardíaco, pressão venosa central e variação de volume sistólico utilizando monitor EV 1000® durante a cirurgia e no pós-opera-

tório imediato. Cardioscopia, oximetria, capnografia, controle de temperatura, monitorização da diurese e débito gástrico conforme rotina. Gasometrias, dosagem de hematócrito, fibrinogênio, eletrólitos e plaquetas foram realizadas durante o transplante, visando manter hematócrito acima de 27%, plaquetas acima de 50 mil e fibrinogênio acima de 150 mg/dl. Nesse caso, não houve a necessidade de transfusão. Nos 2 (dois) primeiros dias de pós-operatório, foram acrescidos dosagem de troponina e ECG seriados. Paciente recebeu alta da unidade de terapia intensiva, sem evento coronariano agudo detectado.

INTRODUÇÃO

Uma parte fundamental para o sucesso do transplante hepático (TH) é a correta preparação do paciente para o ato cirúrgico. No nosso serviço, essa avaliação é multidisciplinar e inclui a consulta pré-anestésica como parte importante no preparo pré-operatório.

O adequado manejo pré-operatório, a correta condução transoperatória e cuidados intensivos no pós-operatório são fundamentais e contribuem para aumentar a sobrevida dos pacientes transplantados.

Um paciente corretamente avaliado e otimizado eleva as chances de sobrevida. Identificar patologias e/ou disfunções, visando tratar ou pelo menos compensar antes da cirurgia, reduz de forma significativa a morbidade e mortalidade do TH.

O serviço de TH do HUWC começou a realizar transplantes em 2002, contando com o ambulatório de anestesia desde o início. O objetivo, além de estratificar risco e identificar patologias, tem sido também explicar ao paciente e família sobre o ato anestésico, esclarecer dúvidas e tentar minimizar angústias.

Semanalmente, atendemos pacientes que serão ou já estão listados para TH. O protocolo de atendimento do receptor de TH do serviço inclui sempre a avaliação ambulatorial. Muitas vezes, esses

pacientes são atendidos mais de uma vez. Excepcionalmente, alguns pacientes não são avaliados em regime ambulatorial, por apresentarem escore MELD elevado e serem transplantados em tempo muito curto. Esses casos são avaliados durante o internamento.

Todos os pacientes que serão submetidos a TH realizam eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma com doppler (ECO), raio X de tórax, US abdominal total com doppler do sistema porta. São submetidos ainda a fenotipagem sanguínea, dosagem de eletrólitos, provas de função renal, hepática, hematimetria e dosagem de fibrinogênio.

No primeiro atendimento, além da avaliação de via aérea e rede venosa, analisamos exames e explicamos ao receptor e à família o ato anestésico. O atendimento é registrado no prontuário e o resumo no folhão do receptor (documento que resume a história, registro de exames e pareceres multidisciplinares). Dessa forma, o anestesiologista que fará o procedimento, terá acesso a avaliação que foi previamente realizada.

Devido à complexidade e gravidade clínica dos receptores, é comum a solicitação de exames específicos para diagnóstico e seguimento de doenças preexistentes. Os mais frequentes são os testes de isquemia miocárdica, espirometria e ecocardiograma com microbolhas. Pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar são encaminhados para estudo hemodinâmico.

De acordo com protocolo do serviço, devem ser submetidos a teste de isquemia todos os diabéticos insulinodependentes acima de 35 anos, diabéticos não insulinodependentes acima de 40 anos com mais de 5 (cinco) anos de tratamento medicamentoso, maiores de 65 anos, pacientes com doença arterial coronariana (DAC) prévia, além de maiores de 50 anos com pelo menos 3 (três) fatores de risco (tabagismo, DM, HAS, vasculopatias periféricas, história familiar para DAC).

Devido às características próprias desses pacientes e medicamentos em uso contínuo, para avaliação de DAC no hepatopata crônico, cintilografia miocárdica é o exame preferido.

Durante a avaliação, podemos identificar a necessidade de interconsulta com outra especialidade. As mais frequentes são com a cardiologia, pneumologia e hematologia.

Uma vez avaliado pelo anestesiologista, o candidato a TH pode ser de imediato liberado ou necessitar retorno para apresentar parecer ou outro exame. Uma vez otimizado é, então, liberado.

DISCUSSÃO

O correto processo de avaliação pré-operatória deve incluir história clínica completa, exames laboratoriais e métodos complementares diagnósticos. O objetivo principal é diagnosticar e tratar disfunções/distúrbios previamente e, dessa forma, minimizar riscos.

Sempre que possível, essa avaliação deve ocorrer em regime ambulatorial. No entanto, devido à gravidade e instabilidade dos pacientes com cirrose hepática descompensada, é mandatória reavaliação quando o paciente é admitido no hospital para a realização da cirurgia.

Devemos repetir o exame físico, avaliar os exames colhidos na admissão, planejar a terapia transfusional e checar a quantidade de hemocomponentes disponibilizados. Importante alertar a agência transfusional, caso haja o risco de transfusão maciça, como nos receptores com trombose de veia porta e/ou cirurgias prévias no andar superior do abdome.

O desfecho positivo no TH começa na avaliação pré-operatória, como no caso em discussão, em que uma doença coronariana grave pode ser tratada com sucesso antes do transplante. A avaliação multidisciplinar é etapa imprescindível para o sucesso dos procedimentos de alta complexidade, especialmente o transplante hepático.

REFERÊNCIAS

BARJAKTAREVIC, I., LOPEZ, R.C, STEADMAN, R., *et al.* Perioperative considerations in liver transplantation. **Semin Respir Crit Care Med.** v.39, n.5, p.609-624, 2018.

BONOU, M., MAVROGENI, S., KAPELIOS, C.J., *et al.* Pre-operative evaluation of coronary artery disease in liver transplant candidates: many unanswered questions in clinical practice. **Diagnostics**, v.11, n.1, p.75, 2021.

DALAL, A. Anesthesia for liver transplantation. **Transplant Rev.** 2016, v.30, n.1, p.51-60.

FINDLAY, J.Y. Patient selection and preoperative evaluation for transplant surgery. **Anesthesiology Clin.** v.31, n.4, p.689-704, 2013.

MOLINARI, M, JORGENSEN, D, AYLOO, S. *et al.* Preoperative stratification of liver transplant recipients: validation of the LTRS. **Transplantation**. v.104, n.12, p. e332-e341, 2020.

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E INSCRIÇÃO EM LISTA

*Karla Brandão Pereira
Heloisa Vidal Alves Pereira
Leandro Regis Melo Alves
Kátia Suelly Ferreira Amorim*

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 68 anos, encaminhada com quadro de ascite volumosa, fadiga e dispneia aos esforços. Após avaliação, teve diagnóstico de cirrose por esteatohepatite não alcoólica e ascite refratária – disfunção renal e hiponatremia relacionadas ao uso de diuréticos. Evoluiu com episódios de hemorragia digestiva por ectasia vascular de antro. Era hipertensa e diabética. Não tinha história de etilismo ou tabagismo. Histerectomia prévia. História familiar de diabetes. Tinha boa aderência ao tratamento e ótimo suporte familiar. À admissão, apresentava-se com EGR, consciente e orientada, chamando atenção a ascite volumosa e a sarcopenia. Na avaliação laboratorial, apresentava escore Child-Pugh B8 e MELD-Na 17 (bilirrubina 1,82mg/dl; INR 1,14; creatinina 1,3 mg/dl; sódio 132 mEq/L; albumina 3,0 g/dL); plaquetas 100.000 /uL; HbA1c 6,5%; sódio urinário de 24h < 10 mEq. Foram descartadas infecções virais e bacterianas. TC abdome mostrava sinais de hepatopatia crônica e trombose parcial na veia porta (grau I). Na avaliação cardiopulmonar, cintilografia miocárdica demonstrou hipocaptação ífero-basal

em VE, com fração de ejeção normal. Realizou então cateterismo cardíaco que revelou lesão obstrutiva de 95% em óstio de CD. Após discussão do caso com a cardiologia, optou-se por angioplastia coronária percutânea antes do transplante. Realizou ligadura elástica de varizes esofágicas e coagulação de ectasias vasculares com plasma de argônio para controle de sangramento. Posteriormente, realizou angioplastia com implante de *stent* convencional, mantendo AAS e clopidogrel. Foi solicitada situação especial para transplante hepático por ascite refratária (MELD 20). Três meses depois, foi suspensa a terapia antiplaquetária e o transplante foi realizado. Atualmente, após 2(dois) anos de transplante, segue em acompanhamento ambulatorial, mantendo ótimas funções hepática e renal, em uso de dose baixa de tacrolimo.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) revolucionou o tratamento da doença hepática terminal, da insuficiência hepática aguda e das neoplasias hepáticas. Engloba um conjunto complexo de atitudes e procedimentos, com necessidade de recursos humanos especializados, infraestrutura e ambiente adequados para o sucesso do processo multidisciplinar, que se inicia bem antes no pré-operatório e continua após o transplante.

A complexidade da cirurgia em receptores muitas vezes debilitados por causa da doença avançada pode levar a complicações técnicas, além dos efeitos adversos da imunossupressão terapêutica. Portanto, a decisão de listar um paciente para transplante é uma análise de risco e benefício na qual os riscos inerentes à cirurgia, recorrência da doença de base e imunossupressão a longo prazo devem ser pesados contra os benefícios do transplante. Na maioria dos casos, os riscos associados à doença não superam os benefícios do TH, que incluem aumento da sobrevida, prevenção de complicações a longo prazo e melhoria da qualidade de vida.

A avaliação dos candidatos visa confirmar a indicação do TH, investigar possíveis contraindicações, além de identificar e tratar situações que possam ser importantes durante e após a cirurgia.

As indicações gerais para o TH são: doença hepática crônica avançada e irreversível, insuficiência hepática aguda grave e doença hepática metabólica congênita (Quadro 1).

Quadro 1 – Indicações de transplante de fígado

Insuficiência hepática aguda grave
Cirrose não colestática Hepatites crônicas pelos vírus B e C, doença hepática alcoólica crônica, hepatite autoimune, cirrose criptogênica
Cirrose colestática Colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, atresia de vias biliares, doença de Alagille
Doenças metabólicas que causam cirrose Esteatohepatite não alcoólica, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, hemocromatose hereditária, tirosinemia, glicogenose tipos I e IV, fibrose cística
Doenças metabólicas que causam grave morbidade extra-hepática Polineuropatia amiloidótica familiar, hiperoxalúria primária
Tumores primários do fígado Carcinoma hepatocelular, carcinoma fibrolamellar
Outros Síndrome de Budd-Chiari, doença hepática policística, metástase hepática de tumor neuroendócrino

Fonte: MARTIN *et al*, 2013.

A avaliação para TH deve ser considerada quando um paciente com cirrose evolui com piora da função hepática ou apresenta complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), encefalopatia hepática (EH), hemorragia digestiva alta (HDA) refratária, síndrome hepatorenal (SHR), carcinoma hepatocelular (CHC), pois são importantes preditores de diminuição da sobrevida, com elevada mortalidade.

Os critérios clínicos e laboratoriais, representados pelos escores de Child-Pugh e MELD são amplamente utilizados (Quadro 2). O escore MELD (bilirrubina, INR, creatinina e sódio) é uma escala contínua de gravidade que prediz a mortalidade em três meses e é utilizado como parâmetro para a alocação do fígado. A incorporação do sódio sérico no escore MELD foi proposta para priorizar a alocação de órgãos para candidatos com hiponatremia, visto ser um marcador de aumento da mortalidade na lista de espera.

O paciente pode ser encaminhado ao centro transplantador uma vez que tenha MELD > 10. Isto permite uma avaliação pela equipe em tempo adequado antes do desenvolvimento da doença terminal. O momento correto para a indicação do TH é fundamental para maior taxa de sucesso, nem tão precoce o que levaria a um risco desnecessário, e, nem tão tardio o que aumentaria as complicações e a mortalidade. Pacientes cirróticos são tipicamente candidatos ao TH quando o escore MELD for ≥15.

Quadro 2 – Classificação Child-Pugh (CP) de gravidade da cirrose

PARÂMETROS	1	2	3
ENCEFALOPATIA	Ausente	Grau 1 - 2	Grau 3 - 4
ASCITE	Ausente	Leve	Moderada
BILIRRUBINAS (mg/dL)	< 2,0 mg/dL	2,0 – 3,0 mg/dL	> 3,0 mg/dL
ALBUMINA (g/dL)	> 3,5 g/dL	2,8 – 3,5 g/dL	< 2,8 g/dL
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

Fonte: ROSEN; MARTIN,1999.

Notas: 5-6: CP A (doença compensada) 7-9: CP B (disfunção significante) 10-15: CP C (doença descompensada). Correlação com sobrevida entre 1(um) e 2(dois) anos: CP A: 100 e 85%; CP B: 80% e 60%; CP C: 45% e 35%.

Algumas condições ou complicações devem ser analisadas de maneira especial, pelas suas peculiaridades e por não se enquadrarem na regra geral. Estas situações, em que o prognóstico depende de outros fatores ou a sobrevida é prejudicada, recebem pontuação MELD que varia 20 a 29, independentemente do escore calculado (Quadro 3), como no caso de ascite refratária relatado.

Quadro 3 – Situações especiais para transplante

Ascite refratária (MELD 29)
Encefalopatia persistente
Carcinoma hepatocelular / Fibrolamellar / Hemangioendotelioma epitelioide
Colangite recorrente
Prurido intratável
Síndrome hepatopulmonar
Polineuropatia amiloidótica familiar
Hiperoxalúria primária
Doença hepática policística
Metástase hepática de tumor neuroendócrino

Fonte: BRASIL, 2009.

Considera-se uma contraindicação absoluta aquela que torna o TH tecnicamente impossível de ser realizado ou que determina uma sobrevida inaceitável pós-transplante (Quadro 4). Já uma contraindicação relativa determina um resultado pós-transplante pior que o esperado. Idade avançada e obesidade mórbida são exemplos de contraindicações relativas que são analisadas caso a caso.

Quadro 4 – Contraindicações ao Transplante de Fígado

Trombose completa do sistema porta
Alcoolismo ativo ou abuso de drogas ilícitas: período de abstinência < 6 meses; deterioração neuropsicológica importante; parecer desfavorável da psicologia/psiquiatria e/ou do serviço social
Doença cardíaca ou pulmonar grave
Doença infecciosa ativa, sepse
Obesidade mórbida – IMC ≥ 40 (relativa)
Colangiocarcinoma intra-hepático
Neoplasias extra-hepáticas < 5 anos
Tumores metastáticos, exceto neuroendócrinos
Falta de aderência ou de adequado suporte social

Fonte: MARTIN et al, 2013.

Não há consenso quanto ao limite de idade para a realização do TH. Recomenda-se que pacientes com mais de 70 anos sejam submetidos a cuidadosa avaliação, para descartar comorbidades, tais como doenças cardiopulmonares, neurológicas e neoplásicas. Estes casos devem ser analisados e autorizados pela Câmara Técnica Estadual de Transplantes mediante envio de relatório médico.

DISCUSSÃO

O objetivo da avaliação pré-transplante é identificar e tratar as complicações da cirrose, a desnutrição e infecções em geral, abordar possíveis comorbidades e avaliar a capacidade do paciente de tolerar o estresse da cirurgia. Este acompanhamento servirá também para avaliação psicossocial, e esclarecimento ao paciente das suas dúvidas. As consultas são realizadas pela equipe multiprofissional (hepatologista, cirurgião, anestesista, enfermagem, nutrição, psicologia, serviço social).

Uma série de exames laboratoriais para avaliar a função hepática e renal, bem como exames virológicos e bacteriológicos são indispensáveis para a detecção de infecções ou de contatos prévios com vírus ou bactérias que potencialmente são reativados pelo uso da imunossupressão. Exames específicos variam dependendo da idade, sexo, etiologia da cirrose e comorbidades do paciente. Alguns exames servirão também como parâmetros na evolução sequencial a que devem se submeter os pacientes (Quadro 5).

Imagens abdominais (US abdominal com doppler, TC multifásica ou RM de abdome) são necessários para avaliar a patência dos vasos do sistema porta e como rastreamento para CHC. Realizamos US doppler a cada 6(seis) meses no seguimento.

Quadro 5 – Exames Pré-Transplante

Exames laboratoriais
Tipagem sanguínea ABO-Rh, hemograma completo, glicemia, perfil lipídico
Testes bioquímicos e de função hepática (ALT, AST, FA, GGT, Bilirrubinas, Albumina, INR), alfa-fetoproteína
Ureia, creatinina, clearance de creatinina, sódio, potássio
Sumário de urina e urinocultura
Avaliação de doenças infecciosas
Sorologias para hepatites A, B, C, D, HIV, CMV, EBV, varicela-zoster
Toxoplasmose, sífilis (VDRL ou teste rápido), doença de Chagas
Teste tuberculínico (PPD)
Parasitológico de fezes para áreas endêmicas de estrongilóides
Avaliação cardiopulmonar
ECG e ecocardiograma transtorácico com doppler (ECO)
Teste cardíaco de estresse se idade > 50 anos ou fator de risco (HAS, DM, dislipidemia, tabagismo)
Oximetria de pulso; gasometria arterial se saturação de oxigênio baixa
Raio X de tórax
TC tórax e espirometria para casos específicos
Rastreamento de neoplasias
CHC: US doppler, TC multifásica ou RNM de abdome
Colonoscopia se idade > 50 anos ou portador de colangite esclerosante primária
Exame ginecológico, mamografia para mulheres > 35 anos
Rastreamento de câncer de próstata para homens > 40 anos
Exame dermatológico
Outros
Endoscopia digestiva alta para cirróticos e/ou hipertensão portal
Densitometria óssea

Fonte: DOVE, 2021

Notas: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gammaglutamiltransferase; FA: fosfatase alcalina; INR: international normalized ratio CMV: citomegalovirus; EBV: Epstein-Barr vírus.

A avaliação cardiológica é fundamental, pois alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a cirurgia e após a reperfusão, podem ser mal toleradas em pacientes com patologias cardíacas. A avaliação do risco cardíaco começa com a anamnese, investigando sintomas como dor precordial, dispneia, palpitações, bem como achados do exame físico como ausculta cardíaca alterada e turgência jugular. No entanto, esses achados podem não ser confiáveis, visto que os cirróticos podem sentir fadiga e dispneia aos esforços, além da ascite e edema, que simulam uma insuficiência cardíaca. Além disso, a debilidade desses pacientes pode limitar sua capacidade de exercício de tal forma que eles não o exerçam a ponto de ter angina. Os fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana (DAC) incluem homens acima de 45 anos, mulheres acima de 55 anos, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo, e história familiar de DAC. Estima-se que entre 2,5% e 27% dos pacientes assintomáticos com cirrose têm DAC.

Não há diretrizes claras para determinar quando a DAC é uma contra-indicação absoluta ao TH. Na maioria dos centros, a doença não passível de revascularização percutânea ou cirúrgica, contra-indica o TH, incluindo os pacientes que não podem tolerar a terapia antiplaquetária (trombocitopenia, coagulopatia ou risco significativo de sangramento), bem como pacientes com cirrose Child B ou C que necessitem de revascularização cirúrgica devido à alta mortalidade peri-operatória. Todos os pacientes devem realizar eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma (ECO). O ECO avalia a presença de anormalidades estruturais e a função sistólica ventricular esquerda. Uma fração de ejeção $\leq 45\%$ deve indicar angiografia coronária. No geral, recomenda-se evitar o transplante em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção $\leq 40\%$. O ECO avalia ainda a pressão sistólica ventricular direita, que se estimada acima de 40 mmHg, exigirá cateterismo cardíaco direito para avaliação da pressão na artéria pulmonar. Uma pressão na

artéria pulmonar acima de 40 mmHg, confirma o diagnóstico de hipertensão portopulmonar grave e contraindica o TH. Embora não seja rotina na avaliação, o ECO com contraste salino intrave- noso pode ser necessário em pacientes com dispneia e hipoxemia para avaliar a presença de síndrome hepatopulmonar.

Pacientes com mais de 50 anos ou com fatores de risco para DAC ou com achados anormais no ECG ou ECO devem ser sub- metidos a testes de estresse. Devido à debilidade clínica para teste de estresse físico, recomenda-se teste de estresse farmacológico as- sociado à imagem, que pode ser ecocardiograma com dobutamina ou cintilografia miocárdica com dipyridamol, ambos com excelen- te valor preditivo negativo.

No caso relatado, a evidência de isquemia na cintilografia levou à realização da angiografia, que definiu o diagnóstico de obs- trução coronária. O adequado tratamento com angioplastia foi determinante para que a paciente continuasse na fila e realizasse o transplante.

A insuficiência renal na cirrose aumenta o risco de mortalida- dade e cerca de 50% dos pacientes morrem dentro de um mês após o início da disfunção renal. O diagnóstico diferencial é amplo e inclui hipovolemia, infecções, doença renal parenquimatosa crôni- ca (DRC) e síndrome hepatorenal (SHR). A lesão renal aguda é caracterizada por aumento da creatinina basal $>50\%$ ou $>0,3$ mg/ dL em menos de 48 horas. No caso em questão, a paciente evoluiu com piora aguda da função renal, relacionada ao uso de diuréticos e hipovolemia, mas que foi revertida após estabilização clínica e suspensão de diuréticos.

O transplante simultâneo fígado-rim está indicado se: DRC em estágio terminal com cirrose; insuficiência hepática com DRC e taxa de filtração glomerular <30 mL/min ou biópsia renal com mais que 30% de glomeruloesclerose e fibrose; lesão renal aguda ou SHR com creatinina $\geq 2,0$ mg/dL e diálise ≥ 8 semanas.

Candidatos ao TH têm maior risco de infecções, incluindo PBE, pneumonia e infecções do trato urinário. A infecção ativa precisa ser tratada antes da cirurgia. Como parte da avaliação, devem ser solicitadas diversas sorologias virais, testes para infecções por sífilis e tuberculose latentes (Quadro 5). Avaliação odontológica é essencial, pois infecções dentárias são fontes importantes de infecções após o TH.

Várias vacinas são recomendadas antes do TH, incluindo hepatites A e B, pneumocócica, influenza, difteria, coqueluche, tétano e Covid-19. As vacinas de vírus vivo (sarampo, varicela, febre amarela) são contraindicadas após o transplante e, se necessárias, devem ser administradas pelo menos 2(dois) meses antes da cirurgia.

A avaliação psicossocial tem como objetivo principal identificar problemas que prejudiquem o sucesso do TH, que incluem a falta de discernimento sobre a natureza do procedimento, a incapacidade de adesão aos tratamentos e uso ativo de álcool ou drogas ilícitas. Também devem ser considerados os elementos da família, as condições de moradia, a situação socioeconômica e a localização geográfica com relação ao centro transplantador. O apoio familiar é de suma importância.

Para pacientes com histórico de alcoolismo ou uso de drogas ilícitas, deve ser oferecido tratamento e seguimento psiquiátrico, objetivando um período mínimo de sobriedade antes da listagem para transplante. Para os usuários de álcool, há uma regra geral, embora não haja consenso, da abstinência de 6 (seis) meses para serem listados para TH.

Os casos, depois de completada a avaliação protocolar, são relatados em reunião conjunta do serviço de TH, onde se chega ao consenso de aceitação para a maioria dos avaliados, que serão listados.

O nome do paciente e seus dados pessoais com informações clínicas pertinentes são enviados à Secretaria da Saúde do Estado e farão parte da lista de espera para TH. Após ser listado, o paciente

fará acompanhamento sequencial com o hepatologista por períodos variáveis, de acordo com suas condições clínicas e necessidade de atualização do escore MELD.

REFERÊNCIAS

- DOVE, L.M, BROWN, Jr. RS. **Liver transplantation in adults:** Patient selection and pretransplantation evaluation. UpToDate, WALTHAM, M.A. 2021 Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/online>. Acesso em: 16 maio 2021.
- FOX, A.N., BROWN, R.S Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation? **Clin Liver Dis.** v.16, n.2, p.435-48.
- KITTELESON, M.M. Pretransplantation Evaluation: Cardiac. In: BUSUTTIL, R.W, KLINTMALM, G.B.G. **Transplantation of the Liver.** Philadelphia: Elsevier, 2015. p.411-18.
- LENTINE, K.L, COSTA, S.P., WEIR, M.R., *et al.* Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. **Circulation,** 2012, v.126, n.5, p.617-63.
- MARTIN, P, DI MARTINI, A., FENG, S., *et al.* Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Disease and the American Society of Transplantation. **Hepatology,** 2014, v.59, n.3, p.1144-65.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2600 de 21 de outubro de 2009. **Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.** Brasilia, 2009.
- RAVAL, Z., HARINSTEIN, M.E., SKARO, A.I. *et al.* Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. **J. Am. Coll Cardiol.,** 2011, v.58, n.3, p. 223-31.
- ROSEN, H.R, MARTIN, P. Liver transplantation. In: SCHIFF, E.R., SORRELL, M.F, MADDREY, W.C. (Editors). **Schiff's disease of the liver.** Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers,1999. p.1589-615.

CAPÍTULO 6

EXTRAÇÃO DE ENXERTO DE DOADOR FALECIDO

José Francisco Rêgo e Silva Filho

José Alberto Dias Leite Filho

Bartolomeu Alves Feitosa Neto

Maria José Nascimento Flor

CASO CLÍNICO

Doador do sexo feminino, 64 anos, grupo sanguíneo O, IMC de 30,9 kg/m², falecida por acidente vascular cerebral isquêmico. Sem história de tabagismo ou etilismo. Internado há 8 dias em hospital terciário de cidade localizada a 220 Km do centro transplantador. Estava em uso de vasopressina (3ml/h) e piperacilina-tazobactam iniciado de maneira empírica no terceiro dia de internação. Apresentava os seguintes exames: leucócitos = 9.000/mm³; Hb = 6,2g; creatinina = 0,74mg/dL; ureia = 76mg/dL; Na = 157mmol/L; AST = 27U/L; ALT = 127 U/L; GGT = 441 U/L; bilirrubina total = 0,34mg/dL; RNI = 1,23; glicemia = 353mg/dL; sorologias para hepatite B, hepatite C, HTLV, doença de Chagas, HIV e sifilis não reagentes. O enxerto hepático foi alocado para um receptor de 60 anos com cirrose hepática alcoólica associado a carcinoma hepatocelular, com MELD calculado de 14 e MELD 20 por situação especial. A equipe de captação, composta por 2 (dois) cirurgiões e 1(um) enfermeiro, foi transportada em aeronave da Secretaria

Estadual de Saúde. Foram realizadas as extrações do fígado e dos 2 (dois) rins, com utilização de 4 (quatro) litros de solução de preservação IGL-1, sendo 2 (dois) L infundidos através de cânula posicionada em aorta e 2 (dois) através de cânula em veia porta após cateterização de veia mesentérica inferior. O enxerto apresentou bom aspecto após perfusão, com esteatose estimada menor que 30%, de tamanho médio, com bordas finas e amolecidas. Durante o preparo do enxerto na banca, foram infundidos mais 2 (dois) L de solução de preservação IGL-1, através da porta, artéria hepática e via biliar. Nessa ocasião, foram evidenciadas duas variações anatômicas arteriais: artéria hepática esquerda, ramo da artéria gástrica esquerda; artéria hepática direita, ramo da artéria mesentérica superior, além da artéria hepática própria oriunda do tronco celíaco (Figura 1). A cirurgia do receptor teve início após o pouso da equipe de captação na cidade de origem e transcorreu sem intercorrências, com tempo total de 7:45min, tempo de isquemia fria de 05:30min e isquemia quente de 30min. A reconstrução arterial ocorreu com o implante da artéria hepática direita anômala na artéria esplênica do enxerto e uma anastomose do tronco celíaco do enxerto com a taça da artéria gastroduodenal do receptor. O receptor evoluiu muito bem, sem disfunção de enxerto ou outras complicações, com pico máximo de AST de 1512 U/L e ALT de 1027 U/L no pós-operatório, recebendo alta hospitalar no 6º dia.



Foto 1 – Artéria hepática com variações

INTRODUÇÃO

A extração do enxerto é a primeira e uma das mais importantes etapas do TH. No nosso meio, até o momento, todos os transplantes são realizados com enxertos de doadores falecidos, geralmente utilizando órgãos inteiros e, algumas vezes, reduzidos, para contemplar crianças. Esses doadores, por sua vez, podem ser classificados em doadores com parada circulatória ou doadores com morte encefálica, sendo estes últimos, o principal *pool* de doadores no Brasil.

O critério de morte encefálica inicialmente endossado pelos critérios formais de diagnóstico, proposto pela Universidade de Harvard em 1968, evidencia uma perda permanente e irreversível das funções do sistema nervoso central. No Brasil, a confirmação desse diagnóstico deve ser feita por dois médicos distintos com um intervalo mínimo entre as avaliações (que pode variar de acordo com a idade do doador), e um exame complementar, como um eletroencefalograma com ausência de atividade cerebral ou algum

exame que evidencie ausência de fluxo sanguíneo cerebral, como ultrassonografia com doppler transcraniano ou arteriografia. Após o diagnóstico, é necessário o consentimento escrito da família, autorizando a doação.

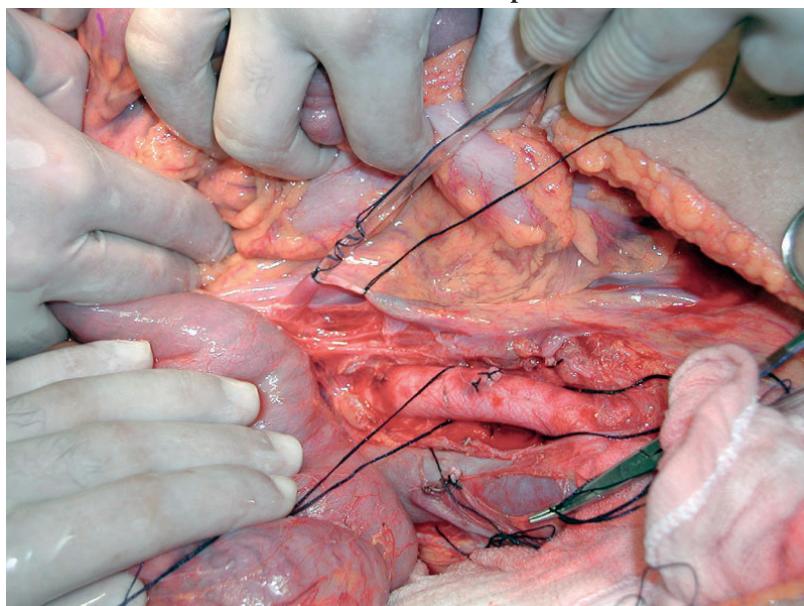
A compatibilidade do enxerto hepático deve levar em consideração, principalmente, dois fatores - grupo sanguíneo ABO e peso do doador e receptor. Mesmo o fígado sendo considerado um órgão com boa tolerância imunogênica, transplantes ABO incompatíveis são associados a episódios de rejeição hiperaguda, trombose de artéria hepática e outras complicações e não é permitido pela legislação atual do Brasil. A compatibilidade do peso entre doador e receptor também deve ser considerada, uma vez que o implante de enxerto muito pequeno para o receptor, pode ocasionar uma síndrome *small-for-size* (insuficiência hepática relativa). O enxerto muito grande pode apresentar complicações severas, como síndrome compartimental abdominal e disfunção.

A cirurgia para retirada de órgãos para transplantes, normalmente ocorre no hospital em que o doador se encontra internado e, o principal objetivo, é a obtenção de enxertos de qualidade. O procedimento é iniciado por uma ampla incisão esterno-pubiana, seguido da inspeção macroscópica dos órgãos tóraco-abdominais e avaliação sobre alguma contraindicação ao transplante (como infecção ativa ou neoplasias). Uma manobra de Cattel-Kocher é feita para se ter acesso aos vasos retroperitoneais.

Ao extrair os órgãos, haverá um tempo em que eles não serão irrigados por sangue arterial ou portal, levando a um período de isquemia. Para diminuir a lesão causada pela isquemia, são utilizados dois principais artifícios: hipotermia e soluções de preservação. A hipotermia é o elemento mais importante da preservação fria e é induzida durante a captação de órgãos pela infusão arterial (através de canulação da aorta próximo à bifurcação das ilíacas) e portal (através da canulação da veia mesentérica inferior ou superior) de solução resfriada e pela aplicação de gelo na cavidade e na superfí-

cie do fígado (Foto 2). Há vários tipos de soluções de preservação, sendo as mais utilizadas em nosso meio, Belzer, IGL-1 e Custodiol, mas todas têm os mesmos objetivos: prevenção do edema celular induzido pela hipotermia, do edema intersticial, do desbalanço de eletrólitos, da acidose intracelular, além de prover substrato para o metabolismo energético celular, entre outros.

Foto 2 – Aorta e cava expostas



Nota: Cateter introduzido pela veia mesentérica inferior até a porta.

Após a perfusão com solução de preservação e colocação de gelo, associada a exsanguinação, tem início a isquemia fria do órgão e uma outra parte da cirurgia de extração, cujo principal objetivo é a retirada rápida do enxerto, iniciada com a dissecção do hilo hepático, do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior, deixando sempre os vasos e a via biliar longas para facilitar o implante do enxerto. O diafragma, os ligamentos hepáticos e a veia cava supra e infra-hepática são então seccionados e o enxerto hepático é retirado da cavidade

abdominal. Em seguida, é colocado em um recipiente plástico estéril e perfundido novamente com 1(um) ou 2 (dois) litros de solução de preservação a depender do tamanho e aspecto do enxerto.

A terceira parte da extração é o preparo do enxerto hepático *ex-situ*, mais conhecido como cirurgia de banca. O enxerto deve permanecer imerso na solução fria de preservação dentro do recipiente. O objetivo é preparar o enxerto para o implante no receptor e identificação de possíveis variações anatômicas, através de dissecção do tronco celíaco, artéria mesentérica superior, veia porta e veia cava. Segmentos de diafragma e gordura peritoneal aderidos ao fígado devem também ser delicadamente removidos.

DISCUSSÃO

A falência de enxerto é uma das complicações mais temidas do transplante hepático, uma vez que ameaça a vida do receptor e está associada a prolongamento do tempo de internação e aumento dos custos hospitalares. Pode ser diferenciada entre aguda e crônica, sendo os casos crônicos causados principalmente por recorrência das doenças hepáticas, complicações biliares ou rejeição crônica. Nos casos agudos, em que são excluídas causas secundárias para tal falência, como trombose de artéria hepática ou veia porta, é chamada de não função primária do enxerto (casos em que o paciente evolui para óbito ou com necessidade de retransplante) ou de disfunção precoce do enxerto (demais casos).

Há vários fatores de risco conhecidos para uma não função primária ou disfunção precoce do enxerto, dentre eles, fatores relacionados ao doador (como idade avançada, esteatose hepática macrovesicular, fibrose hepática), ao receptor (como falência renal pré-transplante, retransplante ou uso de drogas vasoativas em altas doses) e ao transplante (como tempo de isquemia fria ou quente longos).

A disparidade entre a necessidade e a oferta de enxertos, na maioria dos países, incluindo o Brasil, e a elevada mortalidade na fila

de transplante, propiciam o uso de órgãos com critérios expandidos, incluindo enxertos com esteatose macrovesicular leve e moderada, o que coloca os pacientes sob um maior risco de evoluírem com complicações pós-operatórias, entre estas, a não-função primária e a disfunção do enxerto. Esses enxertos com critérios expandidos devem, idealmente, ser alocados em receptores mais estáveis e com escores MELD mais baixos, com previsão de tempo de isquemia fria menor que 6 horas.

No caso relatado, tratava-se de um doador com critério expandido, por vários fatores: idade avançada > 60 anos, sódio acima de 155mEq/L e tempo prolongado de internação em UTI. No entanto, o enxerto apresentava bom aspecto macroscópico com baixa taxa de esteatose macrovesicular (confirmada posteriormente na biópsia), associada a um curto tempo de isquemia fria e quente. A maioria absoluta dos serviços de TH, incluindo o nosso, não dispõe de anatopatológico por congelação para avaliar o grau de esteatose macrovesicular, principalmente porque os transplantes frequentemente são realizados no período noturno e finais de semana. Em publicação recente do serviço, analisando 109 enxertos durante a captação de órgãos por cirurgiões experientes, foi possível estimar o grau de esteatose < 60% em cerca de 90% dos casos. Esses dados foram confirmados depois por exame anatopatológico.

O conhecimento da anatomia é um ponto crucial durante a cirurgia de extração, pois é possível identificar variações dos vasos hepáticos, que se não forem corretamente preservadas, poderão inviabilizar o transplante. No caso do paciente em discussão, foram evidenciadas duas variações no mesmo enxerto, possibilitando uma reconstrução arterial com sucesso.

A organização logística é extremamente importante para a extração de órgãos, havendo necessidade de uma boa interação da central estadual de transplantes com as equipes de captação e transplante, com os membros das comissões intra-hospitalares de captação de órgãos (CIHDOTTs) do hospital em que o doador se encontra e com o sistema de transporte aéreo. Somente dessa forma

é possível extrair órgãos com tempos de isquemias frias adequados e, como consequência, com altas taxas de sucesso dos transplantes. O caso relatado é um exemplo de como essa organização logística é fundamental, e sem a qual, muitos enxertos seriam perdidos, acarretando aumento da mortalidade em lista de espera.

REFERÊNCIAS

- BUSUTIL, R.W., DINORCIA, J., KALDAS, F.M. **Extendend Criteria Donors.** *Transplantation of the Liver.* 3th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2015. p.547-556.
- DUTKOWSKI, P., SCHLEGEL A, SLANKAMENAC, K., OBERKOFLER, C.E., *et al.* The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems. **Ann Surg.** 2012, v.256, n.5, p. 861-869.
- GAO, F., XU, X., LING, Q., *et al.* Efficacy and Safety of Moderately Steatotic Donor Liver in Transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.** 2009, v.8, n.1, p. 29-33.
- MARTINS, A.M.A., COELHO, G.R., MARQUES, G.A., *et al.* Hepatic steatosis assessment: a comparative study between surgeon evaluation and forward histopathologic findings. **Arq Gastroenterol.** 2013, v.50, n.1, p.15-18.
- OTHOFF, K.M., KULIK, L., SAMSTEIN, B., *et al.* Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. **Liver Transpl.** 2010, v.16, n.8, p. 943-949.
- PETROWSKY, H., BUSUTIL, R.W. Graft Failure. In: BUSUTIL, R.W., KLINTMALM, G.B.G., (Editors). **Transplantation of the Liver.** 3th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2014. p.960-974.
- WONG, T.C.L, FUNG, J.Y.Y., CHOK, K.S.H., CHEUNG, T.T., *et al.* Excellent Outcomes of Liver Transplantation Using Severely Steatotic Grafts from Brain-Dead Donors. **Liver Transplant.** 2016, v.22, 2, p. 226-236.

CAPÍTULO 7

TÉCNICA PADRÃO DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Marcos Aurélio Pessoa Barros

Ana Clemilda Marques Ximenes

José Huygens Parente Garcia

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 44 anos, natural e procedente de Eirunopé - Amazonas, portador de cirrose hepática pelo vírus da hepatite B. Há um ano evoluindo com ascite e episódios de hemorragia digestiva. Em julho de 2018, com escore MELD 22 e MELD Na 25, foi submetido a transplante hepático (TH) com doador falecido por trauma crânioencefálico, de 27 anos. Doador com variação anatômica rara, apresentando 3 (três) artérias: artéria hepática esquerda ramo direto da aorta, tronco celíaco ramo da aorta e artéria hepática direita oriunda da artéria mesentérica superior (AMS) (Foto 1). Após anestesia geral e monitorização invasiva, foi realizada hepatectomia com preservação de veia cava inferior (técnica *piggyback*). Na fase anepática, dissecção de artéria hepática comum até a taça da artéria gastroduodenal, para reduzir o tempo de isquemia arterial. Com o enxerto no campo operatório, foi realizada anastomose da veia cava supra-hepática do enxerto com as 3 (três) veias hepáticas do receptor de forma término-lateral. Em seguida, anastomose da veia porta término-terminal com excelente perfusão do enxerto. Devido a ariação arterial rara do enxerto, 3 (três) artérias em direção ao fígado, foi realizada reconstrução arterial anastomosando a artéria

hepática esquerda anômala com artéria esplênica e tronco celíaco na óstio proximal da AMS, já que a artéria hepática direita anômala se originava desse vaso (Figura 2).

No receptor, foi realizada anastomose do óstio distal da AMS do enxerto com “taça” da artéria gastroduodenal do receptor, ou seja, bifurcação da artéria hepática comum com a artéria gastroduodenal (Figura 3).

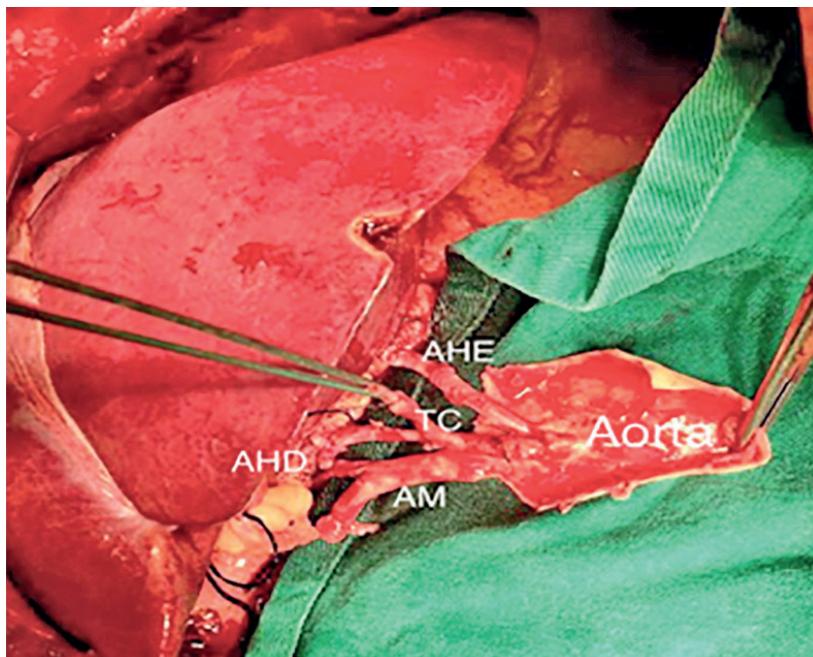


Foto 1 – Enxerto com variação anatômica arterial

Notas: **AHD:** Artéria Hepática Direita (ramo da Mesentérica);
AHE: Artéria Hepática Esquerda (ramo direito da Aorta); **AM:** Artéria Mesentérica; **TC:** Tronco Celíaco (ramo da Aorta).

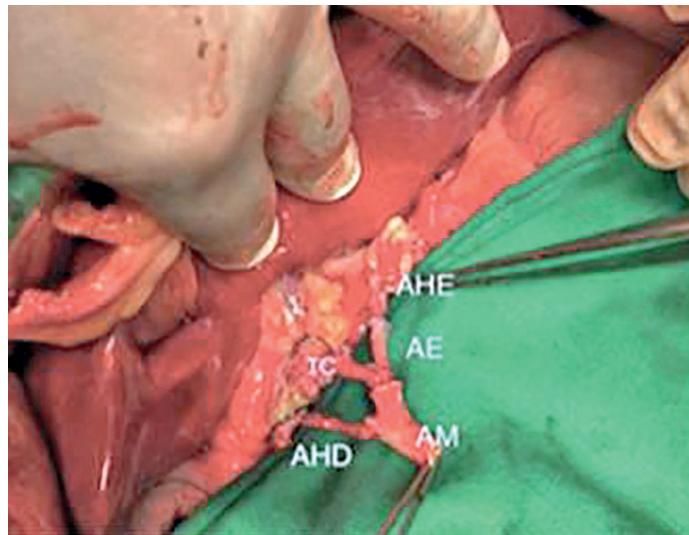


Foto 2 – Reconstrução arterial do enxerto

Notas: Anastomose da AHE em AE (Artéria esplênica); Anastomose do TC com óstio proximal de AM.

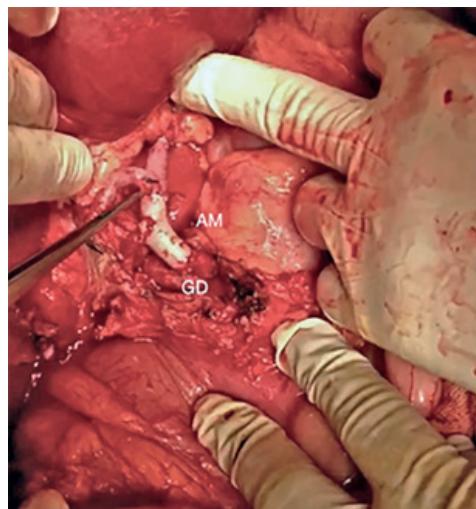


Foto 3 – Anastomose receptor-doador

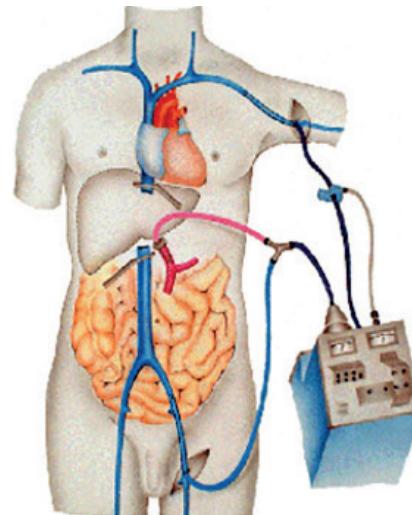
Notas: **AM:** Artéria Mesentérica; **AGD:** Artéria Gastroduodenal. Anastomose do óstio distal da AM do enxerto com a taça da AGD do receptor.

Em seguida, foi realizada revisão da hemostasia e anastomose colédoco-colédoco término-terminal. Durante o transoperatório, foram transfundidas 10 unidades de plaquetas e 10 unidades de CRIOD. Tempos de isquemia quente de 31 minutos e isquemia fria de 5,44 horas. O tempo total de cirurgia foi de 6,4 horas. No pós-operatório, necessitou transfusão de 2 (dois) concentrados de hemácias no 3º dia e recebeu alta hospitalar no 18º dia pós-operatório após tratamento de quadro infeccioso pulmonar, com boa função do enxerto. Dois meses após o transplante, em setembro de 2018, passou a apresentar episódios de icterícia flutuante associados a prurido, sendo identificada estenose da anastomose biliar, tratada com sucesso por via endoscópica. Passados 3 anos do TH, o paciente encontra-se muito bem, em uso apenas de tacrolimo e entecavir.

INTRODUÇÃO

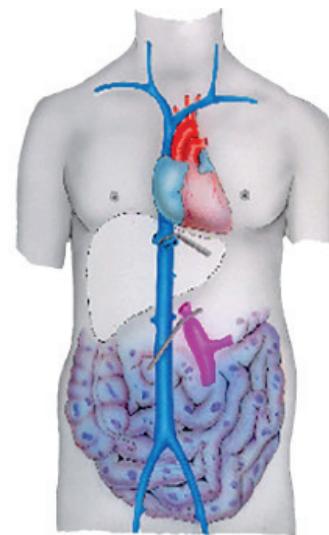
Há 3(três) técnicas operatórias de TH com doador falecido. A primeira, denominada clássica, implica na utilização de circulação extracorpórea após a retirada do fígado nativo em bloco com a veia cava inferior (VCI). Uma bomba drena o sangue proveniente da VCI e veia porta para a veia cava superior através de uma cânula introduzida geralmente na veia jugular esquerda (Foto 4). Esse desvio evita a estagnação sanguínea no território esplâncnico e permite um melhor controle hemodinâmico do paciente.

Foto 4 – Técnica clássica com circulação extracorpórea



Fonte: MIES, 1995.

Foto 5 – Técnica com preservação de veia cava –piggyback



Fonte: MIES, 1995.

A segunda técnica difere da primeira, por não utilizar circulação extracorpórea, mesmo ressecando a veia cava em conjunto com o fígado. Alguns pacientes podem não tolerar o pinçamento da veia cava retrohepática, apresentando instabilidade hemodinâmica. Por outro lado, mesmo os pacientes que suportam a oclusão da veia cava, geralmente necessitam do aporte de grande volume de soluções salinas e coloides, que podem acarretar efeitos adversos após a revascularização do enxerto.

A terceira técnica, descrita por Calne e William em 1968, evita a interrupção do fluxo da VCI, através da dissecação do fígado e sua liberação da veia cava retrohepática até a emergência das veias hepáticas. Após a hepatectomia do órgão nativo, a veia cava suprahepática do enxerto é anastomosada diretamente na união das veias hepáticas esquerda, média e direita. A veia cava infrahepática do enxerto é ligada. Uma variante dessa técnica é o fechamento da veia cava supra e infrahepática do enxerto e confecção de uma ampla anastomose látero-lateral entre as veias cavas do enxerto e do receptor. Esse método, conhecido como *piggyback*, foi difundido principalmente por Tzakis em transplante pediátrico. Essa técnica tem a preferência da maioria dos grupos de transplante por propiciar mais estabilidade hemodinâmica, menor índice de transfusão de hemoderivados e de disfunção renal (Figura 5).

A via de acesso preferida é uma incisão subcostal bilateral com prolongamento xifoidiano. Em 2.000 transplantes realizados no nosso serviço, a hepatectomia do fígado nativo foi realizada com a técnica de preservação da veia cava – técnica de *piggyback* - em mais de 95% dos casos. Nessa casuística, nunca foi instalada circulação extracorpórea. Após a hemostasia adequada, o enxerto hepático é retirado da solução com gelo estéril para o início do implante do órgão. Nesse momento, termina a isquemia fria e comeca a isquemia quente.

O implante do enxerto hepático é realizado com a confecção das anastomoses da veia cava do enxerto com as três veias hepáticas do receptor (em casos selecionados utilizamos somente as veias hepáticas E/M com prolongamento na cava) e da veia porta do enxerto com veia porta do receptor. Após essas duas anastomoses, o fluxo sanguíneo através das veias hepáticas e da veia porta é restabelecido e o enxerto reperfundido, finalizando o tempo de isquemia quente. Após estabilização hemodinâmica e hemostasia, é iniciada a reconstrução arterial. Nos primeiros 105 transplantes, o nosso grupo realizou anastomose contínua com fio polipropileno 7.0 e com auxílio de lupas com uma taxa de 9% de trombose. Em seguida, passou a realizar anastomose arterial com sutura com pontos interrompidos com queda da taxa de trombose para 2%, conforme estudo publicado em artigo recente. A anastomose biliar utilizada de rotina é a colédoco-colédoco termino-terminal sem dreno, com fio absorvível monofilamentar 6.0. Em casos selecionados, é utilizada a colédoco-jejuno anastomose com alça em Y-de-Roux.

DISCUSSÃO

O evento mais temido é o não funcionamento do enxerto após o TH. A trombose da artéria hepática é a complicação vascular mais frequente e mais grave de transplante de fígado, sendo uma das principais causas de perda do enxerto.

Complicações biliares são frequentes em pacientes submetidos a TH com doador falecido. Elas ocorrem principalmente ao longo do primeiro ano após o transplante, mais frequentemente nos primeiros três meses, com incidência entre 11% e 34%. Complicações que ocorrem após procedimentos cirúrgicos são frequentemente atribuídas a questões técnicas. Entretanto, as técnicas de anastomoses biliares são insuficientes para explicar os casos frequentes de estenoses e fistulas, que representam as complicações

que mais ocorrem após transplantes de fígado, acometendo até 34% dos pacientes.

A literatura já demonstrou que o aumento do tempo cirúrgico, o tempo prolongado de isquemia fria e quente aumentam o risco de trombose de artéria. Estudo recente em nosso serviço com mais de 1000 transplantes demonstrou ainda que anastomose em sutura contínua tem 263% a mais trombose quando comparada à sutura interrompida. Além de que o tempo de isquemia quente prolongado, MELD elevado e idade do receptor foram fatores de risco independentes para trombose de artéria hepática após transplante de fígado em adultos. O tempo de isquemia fria prolongada também tem sido apontado como um fator de risco independente de rejeição aguda ao enxerto.

Um limite seguro para o tempo de isquemia fria não foi definido na literatura até o momento, havendo ampla discussão entre os estudos que o avaliam. Alguns grupos têm estabelecido 12 horas como período máximo apropriado para que não haja repercussão na função do enxerto, enquanto outros mais recentes sugerem que a caracterização de um tempo adequado deve obedecer a critérios que individualizem cada paciente de acordo com os outros fatores de risco presentes.

No nosso serviço, individualizamos o tempo de isquemia tolerável, de acordo com os fatores de risco dos nossos receptores. O tempo de isquemia fria em média é abaixo de 8 horas, sendo as mais longas consequente a captações realizadas a distância. Evitamos aceitar enxerto com isquemia presumida maior de 10 horas.

A padronização da técnica em todos os tempos cirúrgicos, incluindo as anastomoses dos vasos e expertise da equipe, tem apresentado excelentes resultados, com menos de 2% de trombose arterial.

Esse caso, com 3(três) artérias desembocando no enxerto hepático, poderia ter acarretado uma maior chance de trombose

arterial, já que resultou em uma reconstrução rara e complexa. Todavia, foi seguido o padrão técnico básico de uma boa anastomose, sem tensão, sem redundância, pontos separados e com uso de lúpas, o que contribuiu para o bom desfecho final.

REFERÊNCIAS

- AKAMATSU, N., SUGAWARA, Y., HASHIMOTO, D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. **Transpl Int.** v.24, n.4, p.379-92, 2011.
- FREITAS, A.C.T., MATOS, D.M.N., MILSTED, J.A.T., *et al.* Efeitos do tempo de isquemia fria sobre os enxertos hepáticos. ABCD. **Arq. Bras. Cir. Dig.** v.30, n.4, p.239-243, 2017.
- LIMA, A.S., PEREIRA, B.B., JUNGMANN, S., *et al.* Fatores de risco para complicações biliares pós-transplante hepático na ausência de complicações arteriais. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.** 2020, v.33, n.3. [s.d.].
- MIES, S. **O doente cirúrgico ictérico.** [s.l.]: Robel, 1995.
- PINTO, V.L.E, GARCIA, J.H.P., COELHO, G.R., *et al.* Risk factors associated with hepatic artery thrombosis: analysis of 1050 liver transplants. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.**, 2020, v.33, n.4, [s.d.].
- SALVIANO, M.E.M., LIMA, A.S., TONELLI, I.S., CORREA HP, CHIANCA TCM. Disfunção e não função primária do enxerto hepático: revisão integrativa. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.46, n.1, [s.d.].
- YOSHIYA, S., YOSHIZUMI, T., ISEDA, N., *et al.* Anastomosis of the Common Hepatic Artery and Round Ligament as Portal Vein Arterialization for Hepatic Artery Occlusion After Deceased Donor Liver Transplantation: A Case Report. **Transplantation Proceedings.** v.52, n.2, p.641-643, 2020.

CAPÍTULO 8

CUIDADOS INTENSIVOS NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

Alberto Hil Furtado Jr.

Dirk Schreen

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 43 anos, acompanhada no serviço por colangite esclerosante primária e já listada para transplante, com histórico de diversas descompensações agudas por hemorragia digestiva alta (HDA) e síndrome hepatorrenal tipo 1 (SHR1). No início de janeiro de 2021 apresentou novo episódio de HDA, sendo admitida em outro serviço, em Fortaleza. Foi necessário a passagem de Balão de Sangstaken-Blakemore para conter o sangramento e intubação orotraqueal para proteção de vias aéreas. Estabilizado o quadro agudo, foi mantida ativa na fila para transplante. Dois dias após sua internação, ainda em ventilação mecânica e com baixa dose de noradrenalina, foi oferecido um órgão de doador falecido de 21 anos, em João Pessoa, Paraíba. Devido à logística de captação, uma das equipes de transplante de Recife, Pernambuco, se prontificou a realizá-la. O órgão foi, então, trazido para Fortaleza por via aérea. Concomitantemente à captação, a paciente foi transportada por equipe do SAMU para o hospital onde seria realizado o transplante. O procedimento foi realizado sem intercorrências importantes. O tempo de isquemia fria foi de 7:11h e de isquemia quente, 30 minutos, com um tempo total de cirurgia de 5:48h. Recebeu 4(quatro) concentrados de hemácias,

3(três) plasmas frescos congelados e 4(quatro) unidades de crio precipitado. Evoluiu no pós-operatório com boa função do enxerto, permitindo desmame das drogas vasoativas e extubação após cerca de 24h. Teve discreta a moderada alteração da função renal, com rápida recuperação. Não teve novas intercorrências, recebendo alta hospitalar no 7º dia de pós-operatório.

INTRODUÇÃO

O pós-operatório do transplante hepático (TH) é a etapa final de um processo que começa na preparação do paciente durante o pré-transplante e é o resultado de todos os eventos ocorridos no período perioperatório. Desta forma, qualquer evento ou intercorrência que ocorra nesse período, ou ainda, na história pregressa recente do paciente, tem impacto também no pós-operatório.

Considerada uma das cirurgias mais complexas da atualidade, devido ao impacto global no organismo do receptor, o TH também tem um pós-operatório com múltiplas especificidades, em que algumas condutas podem determinar o prognóstico do paciente. Como exemplo, a ausência de detecção precoce de disfunção de enxerto ou de sangramentos, pode levar a quadros graves e arrastados e, muitas vezes, ao óbito.

De um modo geral, no entanto, podemos dividir a abordagem do paciente no pós-operatório imediato na UTI, semelhante a outras cirurgias de grande porte, de forma prática, sistematizando e focando o cuidado nos seguintes aspectos:

Manejo ventilatório

Durante o transplante, o objetivo é manter valores fisiológicos normais ou quase normais até o final da cirurgia. Após a chegada do receptor na UTI, o clínico deve avaliar a estabilidade hemodinâmica e ventilatória com o objetivo de extubação precoce do paciente. Normalmente, evitamos sedar os pacientes, tanto

pelo objetivo de extubar precocemente, como para termos parâmetros neurológicos do funcionamento do enxerto.

Alguns critérios para considerar desconexão e extubação do paciente devem ser buscados ativamente:

- $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ com $\text{FIO}_2 \leq 0,4$ e $\text{PEEP} \leq 5 \text{ a } 8 \text{ cm H}_2\text{O}$;
- Hemodinâmica estável, com boa perfusão tecidual, sem ou com doses baixas de vasopressores, ausência de insuficiência coronariana descompensada ou arritmias com repercussão hemodinâmica;
- Paciente capaz de iniciar esforços inspiratórios;
- Balanço hídrico neutro ou negativo nas últimas horas;
- Equilíbrio ácido-básico e eletrolítico normais ou em correção;
- Considerar adiar extubação quando houver possibilidade de reintervenção devido a problemas com a hemostasia.

Outros fatores a serem considerados relacionados ao procedimento são: tempo de sala, hemostasia e história de encefalopatia hepática.

Com a evolução da *expertise* dos anestesiologistas e a sincronia entre a equipe do trans e pós-operatórios muitos pacientes atualmente chegam à UTI já extubados.

Manejo hemodinâmico

Pacientes cirróticos geralmente têm alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica. Esta característica hemodinâmica não se reverte de imediato, podendo estar exacerbada no pós-operatório. Entretanto, com o início do funcionamento do enxerto, a tendência é de rápida reversão da vasodilatação, permitindo o desmame das drogas vasoativas. Por outro lado, com o aumento do tônus vascular e da osmolaridade, o volume intravascular tende a aumentar, levando a quadros de congestão.

Um dos principais objetivos no pós-operatório é garantir a boa perfusão do enxerto. Isto é obtido por uma pressão arterial adequada, mas também, garantindo-se uma drenagem eficiente do sangue através do fígado. Considerando-se que a pressão da veia porta é de 5 a 10 mmHg, a pressão em veia cava (normalmente monitorada através da pressão venosa central), não pode ser superior a ela, caso contrário haverá dificuldade no efluxo sanguíneo hepático e congestão do enxerto, podendo promover ou agravar quadros de disfunção do enxerto.

Assim, a conduta de escolha para a estabilização hemodinâmica nos pacientes em pós-operatório imediato de transplante de fígado é o uso de drogas vasoativas, evitando-se grandes aportes de volume e balanço hídrico positivo. A escolha das drogas vasoativas varia conforme o serviço, mas nós preferimos a noradrenalina, pelo seu efeito vasopressor, e adrenalina, pelo seu efeito vasopressor associado a efeito inotrópico positivo. Em alguns casos, quando a vasoplegia é muito importante e não há resposta aos vasopressores habituais, descartando-se outros motivos de choque, como hemorragia e sepse, utilizamos azul de metileno.

As metas geralmente são garantir pressão arterial média por volta ou acima de 70mmHg e PVC mais baixa possível, com balanço hídrico reduzido. O acompanhamento do lactato é bastante útil, tendo-se em mente que o lactato inicial tende a ser elevado. Mesmo em uso de drogas vasoativas, sua queda reflete, não só uma boa perfusão tecidual, como também o bom funcionamento do enxerto.

Manejo da função renal

A insuficiência renal aguda (antes ou após o transplante) tem um impacto significativo na sobrevivência do enxerto e do paciente. A mortalidade aumenta para 40% nos pacientes com insuficiência renal dialítica perioperatória. Oligúria e alterações leves

a moderadas da função renal são, no entanto, muito comuns nesses pacientes.

O prognóstico dessas disfunções depende, diretamente, da qualidade e bom funcionamento do enxerto. Assim, enxertos com boa função tendem a evoluir com boa função renal ou sua rápida recuperação. Pacientes com disfunção do enxerto hepático evoluem com disfunção renal mais grave, precisando de hemodiálise. Depreende-se, com isso, que garantindo um bom funcionamento do enxerto possivelmente teremos uma evolução renal favorável.

Algumas condições que levam a maior risco de disfunção renal estão listadas no Quadro 1 a seguir.

Quadro 1 – Condições que levam a maior risco de disfunção renal

Fatores Predisponentes para Disfunção Renal no Pós-Operatório do Transplante de Fígado	
Comorbidades pré-transplante	Hipertensão arterial sistêmica, Diabetes mellitus Disfunção renal prévia dialítica ou não
Questões relacionadas ao enxerto	Tempos de isquemia fria e quente
Eventos intra-operatórios	Sangramentos e instabilidade hemodinâmica importante
Condições pós-operatórias	Hipotensão, sangramentos, necessidade de reoperação, disfunção do enxerto, infecções

Fonte: Adaptado de BUSUTTIL; KLINTMALM, 2014.

As condutas mais importantes para prevenir e tratar a disfunção renal estão listadas no Quadro 2 abaixo.

Quadro 2 – Condutas mais importantes para prevenir e tratar a disfunção renal

Condutas para o Prevenção e Tratamento da Disfunção Renal

- Manter PA adequada, garantindo boa perfusão periférica
- Evitar sobrecarga de volume
- Iniciar diuréticos de alça, intermitente ou em infusão contínua, objetivando um balanço hídrico neutro
- Hemodiálise quando não houver resposta com diurético
- Evitar congestão hepática e manter boa perfusão do enxerto
- Evitar medicamentos nefrotóxicos e contrastes intravenosos
- Adequar o esquema imunossupressor, em particular os inibidores de calcineurina, conforme a função renal

Fonte: Adaptado de BUSUTTIL; KLINTMALM, 2014.

O uso de diuréticos, particularmente da furosemida, acaba por ser conduta muito comum nesses pacientes, devido a oligúria frequente. A opção quanto à infusão contínua varia com o grau da disfunção renal, mas tem se demonstrado mais eficaz em casos refratários. Conforme a literatura, doses de até 160mg/h de furosemida podem ser utilizadas, sendo que em nosso serviço não ultrapassamos a dose de 0.5mg/Kg/h. Muitas vezes associamos albumina de horário para esses pacientes, com bons resultados.

Monitorização da hemostasia

Sangramentos são os eventos mais frequentes e deletérios no pós-operatório do transplante. Eventualmente são devidos a coagulopatia desencadeada pela cirurgia, mas, normalmente, quando há instabilidade hemodinâmica importante, a causa é de origem vascular, exigindo reintervenção. Rotineiramente, em nosso serviço, mantemos dreno abdominal até haver segurança em relação a sangramentos e, em casos mais selecionados, por exemplo, quando houver risco aumentado de fístula biliar, por mais tempo. O débito costuma estar elevado em pacientes que tinham ascite importante

antes do transplante, mas o aspecto é de fundamental importância. Débitos serosanguinolentos claros não causam preocupação. No entanto, débitos hemorrágicos persistentes indicam reoperação.

O nível de hemoglobina não deve ser guiado somente por *trigger points*, mas principalmente pela clínica e hemodinâmica do paciente. Apesar de termos sido conservadores em relação a transfusões por muitos anos, ultimamente temos sido mais permissivos. Muitas vezes é preferível transfundir concentrado de hemácias do que fazer volume em forma de cristaloides.

Quanto à correção de distúrbios da coagulação, ela também é guiada pela clínica do paciente. Mesmo apresentando alargamento do TAP, baixo nível de fibrinogênio ou plaquetopenia, normalmente os pacientes só recebem, respectivamente, plasma, crioprecipitado e plaquetas, se houver evidência ou suspeita de sangramento.

Monitorização da função do enxerto

A vigilância quanto à função do enxerto, é um dos aspectos mais importantes no pós-operatório desses pacientes. Os principais parâmetros a serem observados estão listados a seguir (Quadro 3).

Quadro 3 – Principais parâmetros no pós-operatório

Disfunção do Enxerto	
Aspectos clínicos	Aspectos laboratoriais
Neurológico/Despertar	Enzimas hepáticas (AST/ALT)
Hemodinâmica	TAP
Diurese	Lactato
Hipoglicemias	Bicarbonato
	Bilirrubinas

Os aspectos particulares da disfunção do enxerto serão abordados em outro capítulo, mas o seu reconhecimento e intervenção precoce são de fundamental importância para o bom prognóstico do paciente.

DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra uma total interdependência entre os eventos pré, intra e pós-operatórios. Mais do que isso, demonstra que, em um transplante, várias equipes podem estar envolvidas, cada uma delas cumprindo um aspecto fundamental para garantir um bom resultado. Tratada por hemorragia digestiva e intubada em um hospital público terciário, recebeu um fígado captado em João Pessoa pela equipe de Recife, teve esse enxerto enviado a Fortaleza, e finalmente, foi transplantada em nosso serviço, tendo excelente evolução.

Atualmente a paciente tem cerca de 8 meses de transplante, vem em acompanhamento ambulatorial, sem sinais de rejeição ou outras intercorrências.

Casos como este somente são possíveis devido ao comprometimento de diversos serviços, instituições e profissionais, médicos e não médicos.

REFERÊNCIAS

ADAM, R; KARAM, V; CAILLIEZ, V; *et al.* 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. **Transpl. Int.**, v. 31, n.12, p.1293-1317, 2018.

FELTRACCO, P, BARBIERI, S, GALLIGIONI, H, Intensive care management of liver transplanted patients. **World J. Hepatol.**, v.3, n.3, p.61-71, 2011.

FUKAZAWA, K, PRETTO, EA. The effect of methylene blue during orthotopic liver transplantation on post reperfusion syndrome and postoperative graft function. **J. Hepatobiliary Pancreat Sci.**, v.18, n.3, p.406-413, 2011.

INOUE, Y, SOYAMA, A, TAKATSUKI, M, *et al.* Acute kidney injury following living donor liver transplantation. **Clin. Transplant.**, v.26, n.5, p.E530-5, 2012.

LEE, J, KIM, DK, LEE, J.W, *et al.* Rapid correction rate of hyponatremia as an independent risk factor for neurological complication following liver transplantation. **J. Exp. Med.**, Tohoku, v.229, n.2, p.97-105, 2013.

LUCEY, M.R., TERRAULT, N., OJO, L., HAY, J.E., *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. **Liver Transpl.**, v.19,n.1, p.3-26, 2013.

MCKENNA, G.J, KLINTMALM, G.B.G. Postoperative Intensive Care Management in Adults. In: BUSUTTIL, R.W, KLINTMALM, G.B. **Transplantation of the Liver**. 3 ed. Saunders;, p. 866-893, 2014.

CAPÍTULO 9

PÓS-OPERATÓRIO TARDIO E IMUNOSSUPRESSÃO

Karla Brandão Pereira

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 68 anos, foi encaminhado por quadro de cirrose pelo vírus da hepatite B e ascite refratária ao tratamento diurético, com necessidade de paracenteses seriadas. Diagnóstico recente de diabetes com necessidade de insulina. Sem história de etilismo, tabagismo ou cirurgias prévias. À admissão, apresentava-se com EGR, consciente e orientado, emagrecido, com ascite volumosa. Na avaliação laboratorial, apresentava escore Child-Pugh C10 e Meld-Na 17 (bilirrubina 3,85 mg/dL; INR 1,35; creatinina 1,2 mg/dL; sódio 140 mEq/dL; albumina 3,4 g/dL). Glicemia 135mg/dL, HbA1c 6,5%; alfa-fetoproteína normal; taxa de filtração glomerular - TFG (CKD-EPI): 63 mL/min/1,73m². Sódio urinário de 24h: 34 mEq; Proteinúria 24h: 88 mg. Ultrassonografia (US) de vias urinárias normal. Tomografia computadorizada (TC) de abdome mostrava nódulo hepático de 1,2 cm, hipervasicular, em segmento V, veia porta pérvia. Avaliação cardiopulmonar normal. Em reunião multidisciplinar, foi solicitado situação especial por ascite refratária e inscrito para transplante com MELD 20. Após 3(três) meses, realizou o transplante e evoluiu com disfunção grave do enxerto, sendo retransplantado no dia seguinte. Evoluiu com normalização das enzimas e da função hepática, porém, com piora progressiva da função renal (Cr 4,0 mg/dL) e hipercalemia, necessitando de hemodiálise temporária. A imunossupressão foi feita com corticoide e

dose baixa de tacrolimo, pois o paciente evoluiu com infecção por citomegalovírus e mielotoxicidade pelo micofenolato sódico. Após o primeiro mês, foi associado everolimo, mantendo-se dose menor de tacrolimo. A prednisona foi suspensa no quarto mês. Evoluiu com melhora progressiva da função renal. Atualmente, 1 (um) ano e 5 (cinco) meses após o transplante, apresenta enzimas hepáticas normais, Cr 1,0 mg/dL e TFG > 60ml/min/1,73m².

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o tratamento de escolha para pacientes com doença hepática em estágio terminal. A disponibilidade de drogas imunossupressoras (IMS) efetivas melhorou a sobrevida e permitiu a mudança de foco da rejeição celular aguda para o manejo das complicações a longo prazo.

No entanto, o uso contínuo de IMS tem seu custo: maior risco de infecções, complicações metabólicas como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade, gota e doença óssea, doença renal crônica (DRC), doenças dermatológicas e neoplásicas.

Os inibidores da calcinerina (IC), tacrolimo (TAC) e ciclosporina (CYA), tornaram-se a base da IMS no TH. No período pós-transplante imediato é necessária uma IMS significativa. Além desse período, as complicações da IMS excessiva superam o risco cada vez menor de rejeição do órgão. Nossa objetivo é usar o mínimo possível de IMS para minimizar as complicações a longo prazo dessas drogas. Atualmente, uma série de drogas complementares nos permitem individualizar a IMS.

A maioria dos centros usa duas ou três drogas no período pós-transplante imediato. Geralmente, inicia-se com uma combinação de glicocorticoide como a prednisona, um IC, como TAC, e uma terceira droga como o micofenolato mofetil (MMF) ou sódico (MYF). Ao longo dos 6(seis) primeiros meses, a IMS vai sendo reduzida, até ficar em monoterapia, tipicamente com TAC. O

micofenolato ou o everolimus podem ser continuados por longo prazo, em pacientes com risco aumentado de rejeição ou como estratégia para redução de TAC e melhora da função renal.

Todos os agentes imunossupressores têm efeitos colaterais, sendo os mais comuns HAS, DM e disfunção renal (Quadro 1). Além disso, merecem atenção as inúmeras possíveis interações com outras medicações, que podem alterar as concentrações séricas dos IMS, levando a risco de rejeição ou toxicidade (Quadro 2).

Quadro 1 – Drogas imunossupressoras no transplante de fígado

Droga	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Prednisona	Supressão de leucócitos, macrófagos e células T citotóxicas, diminuição de citocinas, prostaglandinas e leucotrienos.	Hipertensão, intolerância à glicose, dislipidemia, osteoporose, úlceras pépticas, doenças psiquiátricas
Tacrolimo (TAC) Ciclosporina (CYA)	Inibe a calcineurina Diminui a produção de IL-2, interferon-gama e a ativação de células T. TAC 100 vezes mais potente que CYA, sendo a droga de escolha. Metabolização hepática via CYP3A4	Hipertensão, resistência à insulina, dislipidemia, distúrbios hidroeletrólíticos, hiperuricemias, insuficiência renal, neuropatia, hirsutismo (CYA), hiperplasia gengival (CYA)
Micofenolato Mofetil/Sódico	Inibe a produção de inosina monofosfatase, impedindo a proliferação de células T e B. Metabolização por glucuronidação e excreção urinária.	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, efeitos gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos e úlceras orais)
Azatioprina	Inibe a produção de adenosina e guanina, inibe a síntese de DNA e RNA e a proliferação de células T	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancreatite, hepatotoxicidade
Everolimus Sirolimus	Inibidor mTOR (alvo da rapamicina), impede a replicação de células T. Metabolismo via CYP3A4, 3A5 e 2C8	Anemia (microcítica), leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia, edema periférico, toxicidade pulmonar, úlceras orais, retardo na cicatrização de feridas

Fonte: Adaptado de GAGLIO et al, 2021.

Quadro 2 – Principais interações medicamentosas dos imunossupressores

Tipo de interação	Drogas
Aumenta o nível dos imunossupressores – risco de toxicidade	Amiodarona, fluconazol, macrolídeos, ritonavir, inibidores de protease, verapamil, diltiazem
Diminui o nível dos imunossupressores – risco de rejeição	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina
Drogas nefrotóxicas com IC – risco de lesão renal	Anti-inflamatórios não esteroides, aminoglicosídeos, anfotericina B, colchicina
Drogas que aumentam o potássio sérico com IC – risco de hipercalemia	IECAs, BRAs, amilorida, espironolactona, triantereno, sulfametoxazol-trimetoprima
Estatinas com ciclosporina – aumento dos níveis de estatina e risco de miotoxicidade	Sinvastatina, rosuvastatina, atorvastatina

Fonte: Adaptado de GAGLIO et al, 2021

DISCUSSÃO

A abordagem inicial inclui avaliação clínica e exame físico a cada consulta. A frequência das consultas varia conforme o tempo de TH e com as particularidades de cada paciente, podendo ser mensal, semestral ou anual.

A dosagem de TAC deve ser individualizada. Inicia-se dose baixa (0,10 mg por Kg de peso/dia com doses divididas a cada 12 horas) com ajuste para atingir nível de 7 a 10 ng/mL até o final da primeira semana. Em pacientes com disfunção renal no pré-operatório, utilizamos dose mais baixa do TAC, em associação com drogas auxiliares (micofenolato e/ou anticorpo monoclonal).

Ao longo dos 6(seis) primeiros meses procede-se à diminuição gradual dos níveis de TAC, até a faixa de manutenção, entre 4 a 6 ng/mL. Alguns pacientes, principalmente os mais jovens e portadores de doenças hepáticas autoimunes, podem necessitar de níveis mais altos.

Devido à insuficiência renal induzida pelos IC, várias estratégias, que incluem drogas como o everolimus (EVR), um inibidor de mTOR, têm sido estudadas como alternativa para IMS a longo prazo. A dose inicial do EVR é de 0,5 a 1mg duas vezes por dia, com um nível alvo de 3 a 8 ng/mL. Estudo multicêntrico aberto demonstrou que a introdução precoce do EVR com níveis reduzidos de TAC melhorou a função renal em dois anos após o TH, principalmente se iniciado quando a TFG estiver entre 40 e 50 mL/min/1,73m².

Como no caso relatado, o paciente já tinha diagnóstico prévio de DM e aumento de creatinina associado à ascite refratária, evoluindo com disfunção renal importante após disfunção do enxerto e retransplante. Neste contexto, a introdução precoce do EVR, permitindo a redução dos níveis de IC foi fundamental para evitar a progressão da doença, visto que esta droga está associada a menor risco de lesão renal em pacientes sem proteinúria.

O tempo ideal de retirada do IC após a associação com EVR não está estabelecido. Estudos que incluíram o EVR, em comparação com a terapia padrão apenas com IC, mostraram benefício nos parâmetros de função renal para os grupos com EVR, porém, a retirada do IC antes de 12 meses foi associada a maior taxa de rejeição celular aguda quando comparada aos pacientes que receberam a associação de EVR e TAC.

O micofenolato não causa nefrotoxicidade ou neurotoxicidade e é utilizado com objetivo de reduzir a dosagem de TAC. Os efeitos adversos mais comuns são mielotoxicidade e queixas gástrico-intestinais, que geralmente melhoram com redução da dose ou suspensão da droga. A dosagem habitual é de 1 a 2g por dia para o MMF e 720 a 1440mg para o MYF, com doses divididas a cada 12 horas.

Alguns pacientes desenvolvem tolerância imunológica após o TH e poderiam prescindir de IMS. No entanto, não há marca-

dores que indiquem tolerância e a interrupção da IMS não pode ser recomendada na prática clínica.

A seguir, discutiremos as principais complicações crônicas da IMS e suas respectivas estratégias de prevenção, vigilância e manejo.

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é comum entre pacientes submetidos ao TH e está relacionada ao aumento da mortalidade. É definida por uma combinação de HAS, resistência à insulina/diabetes, dislipidemia e obesidade. Estudo realizado com 252 pacientes transplantados revelou que 52% tinham síndrome metabólica após o transplante, em comparação com apenas 5% antes do TH.

Aproximadamente 65% a 70% dos receptores desenvolvem HAS após o TH e a aferição da pressão arterial deverá ser realizada em todas as consultas. A causa é multifatorial, mas está principalmente relacionada ao uso dos IC. Os IC atuam aumentando tanto a resistência vascular sistêmica quanto a resistência vascular renal. O tratamento engloba dieta, redução dos níveis de IC elevados e anti-hipertensivos, visando pressão arterial menor que 125 a 130/80 mmHg. O tratamento medicamentoso é iniciado com um bloqueador de canal de cálcio, uma vez que parte do mecanismo da hipertensão é devido à vasoconstrição arteriolar renal. Anlodipina e nicardipina são drogas de primeira linha, uma vez que pouco interagem com os IC. Bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem) podem inibir o citocromo P450, aumentando os níveis de IC, e devem ser evitados. Até 30% dos pacientes precisarão de mais de uma droga para controle da HAS. Se necessário, sugere-se a associação de um bloqueador beta cardioseletivo, como metoprolol ou atenolol. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina 2 (BRA) também podem ser usados, com atenção para o potencial de hipercalemia.

Os fatores diabetogênicos após o TH incluem corticosteroides, ICs (TAC mais do que CYA), infecção pelo vírus C e síndrome metabólica. Pelo risco aumentado de DM realizamos triagem a cada consulta com glicemia de jejum ou hemoglobina glicada (HbA1c). Os pacientes diabéticos devem realizar microalbuminúria e exame oftalmológico anualmente. O DM não afeta negativamente a sobrevida no primeiro ano após o TH, mas está associado à diminuição da sobrevida após 5 a 10 anos. O tratamento engloba dieta, perda de peso e medicação padrão, com objetivo de manter uma HbA1c < 7%. No período pós-operatório, a insulina é geralmente necessária com ou sem hipoglicemiantes orais. Além disso, a redução ou suspensão do corticoide, bem como a redução dos níveis de TAC, pode ser benéfica. A troca de TAC por CYA pode ser uma opção em pacientes com DM de difícil controle.

Aproximadamente um terço dos pacientes com peso normal no momento do TH se tornará obeso nos anos seguintes. O peso corporal tende a aumentar durante os dois primeiros anos após o TH e depois estabilizar. A prevenção da obesidade por meio de orientação nutricional e atividade física é importante para reduzir a morbidade pós-transplante. Se essas medidas não forem suficientes, tratamento medicamentoso e cirurgia bariátrica devem ser considerados.

A dislipidemia é comum após o TH e os pacientes devem ter um perfil lipídico solicitado anualmente. Hipercolesterolemia se desenvolve em 16% a 43% dos pacientes e hipertrigliceridemia em 40% a 47%. A redução do HDL também é comum. O TAC parece ter um efeito menos proeminente no perfil lipídico do que a CYA. O tratamento inclui orientação dietética e, se necessário, hipolipemiantes. Pravastatina e fluvastatina são preferidas devido à menor interação com imunossupressores.

Risco cardiovascular

Os receptores de TH têm maior risco de morte cardiovascular e eventos isquêmicos como demonstrado por estudo que comparou

1312 receptores de TH com controles de mesma idade e sexo. O risco relativo de morte por doenças cardiovasculares em receptores de TH foi de 2,6 (IC95% 1,5-4,0) em comparação aos controles. Os fatores associados a doenças cardiovasculares incluem idade avançada no TH, sexo masculino, HAS e DM pós-transplante, esteatohepatite não alcoólica e histórico de DAC. Recomendamos testes de estresse (exercício ou farmacológico) a cada cinco anos em pacientes com fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e com maior frequência em pacientes com DAC pré-existente. A modificação dos fatores de risco é essencial para melhores resultados.

Doença renal aguda e crônica

Lesões renais agudas e crônicas são comuns no TH. Estudo de coorte que acompanhou quase 37000 receptores de TH por 36 meses revelou incidência de DRC de 18% em 5 anos e 25% em 10 anos. A causa da lesão renal é multifatorial com destaque para: DRC pré-existente, insuficiência renal antes do TH, HAS, DM e toxicidade devido ao IC. A insuficiência renal aguda relacionada ao IC deve-se à vasoconstrição renal e melhora com a redução da dose. A DRC também pode ser induzida por essas drogas, provavelmente por fibrose intersticial e lesão tubular. A cada consulta, solicitamos creatinina sérica, e a cada 3 ou 6 meses, um sumário de urina e medida da TFG. O manejo da IMS, com associação de drogas não nefrotóxicas como EVR ou MMF/MYF, permite a diminuição ou mesmo substituição do IC e deve ser feito de forma precoce. É importante evitar causas adicionais de lesão renal, como anti-inflamatórios não esteroides, aminoglicosídeos e anfotericina B. Hipertensão e diabetes também precisam ser adequadamente controlados.

Doença óssea metabólica

A perda óssea é importante causa de morbidade em receptores de TH, principalmente nos que apresentavam doença hepá-

tica colestática. Recomenda-se uma densitometria óssea antes do TH e, posteriormente, a cada dois anos, para avaliar a osteopenia ou osteoporose. A maioria das fraturas ocorrem nos primeiros seis meses, geralmente envolvendo a coluna vertebral. A osteopenia resulta principalmente do uso de corticoides, embora estudos em animais sugiram que os IC também aumentam a reabsorção óssea. Outros fatores incluem imobilidade, hipogonadismo, colangite biliar primária ou hepatite autoimune tratada com glicocorticoides e doença hepática relacionada ao álcool. O tratamento é feito com um bifosfonato, reposição de cálcio e vitamina D.

Malignidade de novo

Tanto o câncer de pele quanto outras malignidades são mais comuns em receptores de TH do que na população geral. A incidência acumulada de câncer de novo aumenta de 5% aos 3(três) anos para 11% a 20% aos 10 anos após o TH. Os cânceres de pele são os mais comuns. Outros tipos incluem as doenças lifoproliferativas, os cânceres de colón, cabeça e pescoço, pulmão, mama, cervical, próstata, rim e bexiga. A vigilância inclui exame físico anual, incluindo exame da orofaringe e exame dermatológico completo. Alguns centros realizam anualmente toque retal e antígeno específico próstático em homens, papanicolau e mamografia em mulheres. Em pacientes com hepatite viral recorrente que progridem para cirrose e em pacientes que foram transplantados por CHC, a vigilância para CHC deve ser feita com ressonância magnética anual e/ou ultrassom abdominal a cada seis meses associadas a medidas de alfa-fetoproteína. Seguimos as diretrizes padrões para rastreamento de câncer colorretal, com colonoscopia a cada cinco anos se não houver alterações ou mais frequente (a cada um a dois anos) em pacientes com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn. Pacientes com histórico de tabagismo e alcoolismo podem necessitar de avaliação otorrinolaringológica periódica e/ou uma endos-

copia digestiva alta, dependendo dos fatores de risco específicos individuais. Os pacientes devem ser instruídos a usar protetor solar e suspender o tabagismo. Todos os pacientes devem ser aconselhados a evitar o consumo de álcool após o TH, principalmente aqueles com doença hepática alcoólica. Estudos demonstram que o consumo excessivo de álcool após o TH está relacionado à menor sobrevivência independentemente da causa de indicação do transplante.

REFERÊNCIAS

- CHAK E, SAAB S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. **Liver Int.**, p.30, n.9, p.1247-58, 2010.
- CHARLTON, M, LEVITSKY, J, AQEL, B., *et al.* International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. **Transplantation.**, v.102, n.5, p.727-743, 2018.
- DE SIMONE, P., NEVENS, F., DE CARLIS, L., *et al.* Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. **Am. J. Transplant.**, v.12, n.11, p.3008-20, 2012.
- FISCHER L, KLEMPNAUER J, BECKEBAUM S, METSELAAR HJ, NEUHAUS P, SCHEMMER P, *et al.* A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. **Am. J. Transplant.**, v.12, n. 7, p.1855, 2012.
- FUSSNER, LA, HEIMBACH JK, FAN C, DIERKHISING R, COSS E, LEISE MD, *et al.* Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. **Liver Transpl.**, v. 21, n.7, p.889, 2015.
- LAISH I, BRAUN M, MOR E, SULKES J, HARIF Y, ARI ZB. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk

factors, and association with cardiovascular events. **Liver Transpl.**, v.17, n.1, p.15-22, 2011.

LUCEY, M.R, TERRAULT, N., OJO., L. et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. **Liver Transpl.**, v.19, n.1, p.3-26, 2013.

SALIBA, F., DUVOUX, C., GUGENHEIM, J., et al. Efficacy and Safety of Everolimus and Mycophenolic Acid With Early Tacrolimus Withdrawal After Liver Transplantation: A Multicenter Randomized Trial. **Am. J. Transplant.**, v.177, p.1843-1852, 2017.



SEÇÃO 2

**Principais indicações de
transplante hepático**

CAPÍTULO 10

FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

*Cyntia Ferreira Gomes Viana
Maria Carolina Nunes Albano*

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 15 anos, previamente hígida, há cerca de 8(oito) semanas da internação iniciou quadro de icterícia, colúria e comprometimento de estado geral. Há 4(quatro) semanas, passou a apresentar ascite e edema de membros inferiores e, há 1(uma) semana, associaram-se desorientação, voz empastada e *flapping*. À admissão, apresentava alteração de aminotransferases (aproximadamente 3(três) vezes acima do valor da normalidade), fosfatase alcalina (FA) normal, bilirrubinas (BT) 6,2mg/dl, razão normatizada internacional (RNI) de 2,9, sódio sérico (Na) de 135mEq/l, creatinina sérica (Cr) de 0,7mg/dl e albumina sérica de 1,6g/dl, além de sinais de hepatopatia crônica à ultrassonografia. Negava etilismo, medicações, suplementos ou fitoterápicos. Possuía irmão com história de icterícia na infância. Marcadores para hepatites virais e autoimunidade negativos. Evidenciados anemia hemolítica Coombs negativo, ceruloplasmina reduzida e presença de anéis de Kayser Fleischer ao exame oftalmológico. Evoluiu com rápida piora clínica (encefalopatia grau IV) e laboratorial (BT = 31,7mg/dl, RNI > 6, Na = 134mEq/l e Cr = 1,4mg/dl no 8º dia de internação), sendo transferida em ventilação mecânica para o HUWC. Como preenchia os critérios do King's College, foi priorizada e submetida a transplante hepático (TH) de urgência com doador falecido. Evoluiu com completa recuperação de função hepática, tendo apresen-

tado tardiamente, 2(dois) episódios de rejeição por má adesão ao uso dos imunossupressores. Após 8(oito) anos do TH, passou por uma gestação natural e sem intercorrências, gerando criança saudável, a termo. Hoje, após 19 anos do TH, encontra-se em seguimento regular, em uso de tacrolimo e micofenolato mofetil, mantendo amiotransferases e função hepática normais.

INTRODUÇÃO

A Falência Hepática Aguda (FHA) é caracterizada por perda de função hepática de instalação rápida, em paciente sem doença hepática conhecida previamente. O paciente, em geral, cursa com sintomas inespecíficos como mialgia, febrícula, desconforto abdominal, náuseas e icterícia. Para a caracterização de FHA, dois marcadores de insuficiência hepática são essenciais: encefalopatia hepática (EH) e alargamento do RNI.

O intervalo entre o início da *injúria* hepática (icterícia) e o início da *disfunção* hepática (EH) varia de acordo com a etiologia da doença e tem importância prognóstica. Quanto mais curto o intervalo de instalação, maior a chance de recuperação da função hepática, desde que garantidos os cuidados intensivos; já os casos mais subagudos apresentam pior prognóstico. Podemos classificar a FHA como *hiperaguda*, quando o intervalo entre início da icterícia e início da EH é de até 1(uma) semana, podendo ser até em horas, como é comum na FHA por paracetamol ou na FHA isquêmica. Quando o intervalo é de 1(uma) a 4(quatro) semanas, trata-se de FH *aguda*, forma comum de apresentação da FHA por hepatites virais. Finalmente, a FHA é dita *subaguda*, quando intervalo de instalação varia entre 5 a 24 semanas, sendo essa a apresentação mais comum da FHA por hepatite autoimune, doenças metabólicas e por medicamentos (não paracetamol).

Nos países desenvolvidos, a intoxicação por paracetamol é a principal causa de FHA, principalmente após ingestão de do-

ses superiores a 8-10 gramas, podendo ocorrer em doses menores quando associada a fatores como desnutrição, uso de drogas e álcool. Outras medicações estão associadas ao desenvolvimento de FHA, como antibióticos, com atenção especial para amoxicilina/clavulanato e antituberculostáticos, anti-inflamatórios não hormonais (AINES), anti-tireoideanos, chás, suplementos e fitoterápicos.

Nos países em desenvolvimento, as hepatites virais são importantes causas de FHA: hepatite A em adultos e idosos; hepatite B, seja em infecção aguda, superinfecção com vírus delta ou em reativação viral por imunossupressão; hepatite E em gestantes. Hepatite C isoladamente é uma causa pouco provável de FHA. Vírus não hepatotrópicos também podem causar FHA: herpes simples, varicela zoster, Epstein-Barr, adenovírus, citomegalovírus, parvovírus B19.

Diversas outras condições podem causar FHA: hepatite autoimune (HAI), síndrome de Budd Chiari, doença veno-oclusiva, doença de Wilson (DW), intoxicação pelo cogumelo *Amanita phalloides*, esteatose hepática aguda da gravidez, hepatectomia parcial, infiltração neoplásica.

É importante salientar que a hepatite alcoólica aguda, mesmo sendo reconhecida em até 24 semanas, é sempre considerada *acute-on-chronic liver failure* e não FHA.

A rápida identificação de possível etiologia para a FHA é importante para estabelecimento de medidas específicas, a saber: N-acetilcisteína preferencialmente nas primeiras 8(oito) horas após intoxicação por paracetamol; carvão ativado após ingestão de *Amanita phalloides*; análogo nucleosídeo para hepatite B; aciclovir para herpes simples; desobstrução de veias hepáticas na síndrome Budd-Chiari; realização do parto na esteatose aguda da gravidez. O uso de corticóide na FHA por HAI pode aumentar o risco de sepse e não tem benefício comprovado, sendo de uso controverso e nunca por períodos maiores que 1(uma) a 2(duas) semanas. O

uso de quelantes na DW não está indicado, sendo a plasmaférrese possivelmente utilizada como ponte para o TH.

Independentemente da etiologia, comprehende-se FHA como entidade que envolve inflamação sistêmica, vasodilatação periférica, edema cerebral e potencial evolução para falência de múltiplos órgãos, sendo essencial seu pronto reconhecimento e condução em centro com unidade de terapia intensiva e serviço de TH. Os avanços no reconhecimento da FHA, nas medidas de cuidados intensivos e na realização do TH aumentaram de forma dramática a sobrevida dos pacientes nas últimas 3(três) décadas.

As medidas de suporte incluem pronto estabelecimento do equilíbrio hemodinâmico (expansão com cristalóide e uso de nora-drenalin para manutenção de pressão arterial média de 75mmHg) e hidro-eletrolítico (corrigir lentamente Na para valores entre 145 a 150mEq/l, por exemplo) além de monitorização da glicemia várias vezes ao dia. Garantir aporte nutricional, com atenção ao risco de aumento da pressão intracraniana (PIC) pela passagem sonda nasoenteral, além do risco de aspiração e hiperamonemia com alimentação enteral. Note-se que, apesar da presença de EH, deve-se fornecer um mínimo de 60g/proteína/dia para evitar o catabolismo proteico; ademais, não há evidências de benefício no uso de lactulona ou rifaximina na EH da FHA.

Sepse é uma importante causa de óbito na FHA. Atenção à vigilância e rápido reconhecimento de infecções, inclusive fúngicas. Não há consenso sobre antibioticoterapia profilática de rotina, podendo esta ter mais benefícios em pacientes com SIRS, hipotensão refratária, piora da EH sem motivo evidente e nos pacientes com indicação urgente de TH.

A transfusão profilática de plasma fresco congelado ou outros componentes sanguíneos é contraindicada. O alargamento do RNI é critério para diagnóstico e prognóstico de FHA por refletir a diminuição de síntese hepática dos fatores pró-coagulantes, mas não é preditor de sangramento, pois não reflete o real estado

de coagulação do paciente (melhor avaliado por métodos como o tromboelastograma). Na ausência de contraindicações, está inclusiva recomendada tromboprofilaxia. É importante realizar prevenção de úlcera de estresse gástrica em todos os pacientes com FHA.

A insuficiência renal é comum em pacientes com FHA e pouco representada pelos níveis sérios de ureia e creatinina. A terapia contínua de reposição renal deve ser precocemente instituída e os níveis de amônia rigorosamente monitorizados (amônia sérica > 150 mcg/dL está relacionada a risco de herniação cerebral).

O edema cerebral tem papel central na gravidade e prognóstico da FHA, sendo todos os esforços necessários para controle da PIC e prevenção da herniação cerebral. Monitorização do nível de consciência, com atenção para sinais clínicos de hipertensão intracraniana, como aumento da pressão arterial, associado a bradicardia e bradipneia (tríade de Cushing). Há controvérsias quanto ao benefício da monitorização sistemática da PIC, que deve permanecer abaixo de 20 a 25 mmHg, mantendo a pressão de perfusão cerebral acima de 50 a 60 mmHg. Medidas como controle de estímulos sensoriais, elevação da cabeceira a 30 graus, indução cautelesa de hipernatremia e hemodiálise precoce devem ser universais. Uso de manitol e barbitúricos são úteis para diminuição da PIC, enquanto a hiperventilação deve ser usada com cautela pelo risco de isquemia cerebral com piora do edema. A hipotermia e o uso de indometacina não têm benefício claro. O uso de corticóide está contraindicado, por ser ineficaz e aumentar risco de sepse.

A presença de convulsões é frequente e muitas vezes de difícil reconhecimento nos pacientes em FHA, podendo aumentar PIC e hipóxia cerebral. Recomenda-se a realização de EEG e uso de sedativos com ação anticonvulsivante de rotina. Para tratamento de convulsões, a fenitoína é a droga de escolha.

O uso de dispositivos extracorpóreos de suporte hepático têm sido testados há anos na FHA, porém, ainda sem resultados convincentes.

Os avanços na terapia intensiva levaram ao questionamento do papel do TH na FHA, notadamente em casos hiperagudos como na intoxicação por paracetamol. Se por um lado, alguns irão recuperar a função hepática espontaneamente e seguir uma vida sem imunossupressores e outras complicações após TH; por outro lado, muitos evoluirão para falência de múltiplos órgãos e perda do tempo hábil para o TH, a despeito de todas as medidas de suporte disponíveis. O desafio é identificar os pacientes com menor probabilidade de recuperação espontânea da função hepática e viabilizar um enxerto o mais rapidamente possível.

Muitos critérios para indicação de TH na FHA são propostos, sendo os mais utilizados o do King's College (Quadros 1 e 2) e o de Clichy (Quadro 3). O valor de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) acima de 32, além de índices como SOFA, APACHEII ou nível sérico de lactato também são utilizados. No geral, os índices apresentam excelente valor preditivo positivo, porém baixo valor preditivo negativo. Ou seja, preenchidos os critérios, o TH está bem indicado, porém, mesmo nos pacientes sem critério, a mortalidade sem TH pode ser significativa.

Quadro 1 – Critérios King's College

Critérios King's College para indicação de TH na FHA por Paracetamol
pH< 7,30 ou
3 dos critérios abaixo
Encefalopatia Hepática > grau III Creatinina> 3,4 mg/dl RNI > 6, 5

Fonte: O'GRADY *et al*, 1989.

Notas: TH, transplante hepático; FHA, falência hepática aguda.

Quadro 2 – Critérios King's College

Critérios King's College para indicação de TH na FHA por outras etiologias
<ul style="list-style-type: none">• INR > 6, 5 ou• 3 dos critérios abaixo<ul style="list-style-type: none">○ Idade <10 anos ou >40 anos○ Etiologia hepatite não-A, não-B; reação idiossincrásica a drogas, DW○ Intervalo icterícia- encefalopatia > 7 dias○ RNI > 3, 5○ BT > 17, 5

Fonte: O'GRADY *et al*, 1989.

Notas: TH, transplante hepático; FHA, falência hepática aguda; DW, doença de Wilson.

Quadro 3 – Critérios de Beaujon-Paul Brousse (Clichy)

Critérios de Beaujon-Paul Brousse (Clichy) para indicação de TH na FHA
<ul style="list-style-type: none">• Encefalopatia Grau 3 ou 4 e• Fator V <20% do normal se idade <30 anos ou• Fator V < 30% se idade > 30 anos

Fonte: WENDON *et al*, 2017.

Notas: TH, transplante hepático; FHA, falência hepática aguda.

No Brasil, os pacientes que preenchem os critérios de King's College ou Clichy são alocados prioritariamente, por compatibilidade ABO, para TH de urgência. Embora a sobrevida de 1(um) ano após TH por FHA seja aproximadamente 10% menor que em outras etiologias, ela é maior que 80%, e o TH segue como única terapia eficaz para grande número de pacientes com FHA.

DISCUSSÃO

Para diagnóstico de FHA é fundamental que não haja doença hepática *conhecida previamente*. Sabe-se, no entanto, que al-

gumas enfermidades como HAI, DW e síndrome de Budd-Chiari podem ter um curso silencioso durante anos e abrir a apresentação clínica de forma fulminante, apesar de ter um fígado acometido cronicamente. Assim, a definição de FHA é clínica e não ultrassonográfica ou histológica, sendo o caso apresentado caracterizado como FHA, apesar dos achados sugestivos de doença hepática crônica à ultrassonografia e confirmados no explante.

Tratava-se de paciente com FHA *subaguda*, pois o intervalo entre o início da icterícia e o início da encefalopatia foi de 7(sete) semanas. Como descrito, os casos subagudos podem cursar com ascite e sinais de hipertensão portal e tendem a evoluir de forma mais grave, necessitando com mais frequência de TH. A partir da manifestação da EH, o curso da paciente foi galopante, preenchendo os critérios do King's College para indicação de TH e atingindo MELD 35. Pode-se inferir que, caso não houvesse recebido TH naquele momento, provavelmente teria evoluído para óbito, como ocorreu com os demais pacientes do nosso serviço que preencheram critérios, mas não conseguiram órgão a tempo.

Considerando-se, por fim, o diagnóstico etiológico, a DW é descrita como doença genética rara causada por variantes no gene transportador de cobre (ATP7B), que cursa com acúmulo de cobre inicialmente em tecido hepático e, posteriormente, em tecido cerebral. Tem amplo espectro clínico, inclusive com manifestações neurológicas ou psiquiátricas, isoladamente. A maioria dos casos, no entanto, se apresenta com alterações hepáticas de início até os 16 anos de idade, sendo até 22% desses com FHA.

A tríade laboratorial clássica da DW é formada por diminuição de cobre e ceruloplasmina séricos com aumento de cobre urinário. No caso supracitado, o histórico de doença hepática em irmão e os achados de anemia hemolítica Coombs negativo, amiotransferases pouco elevadas com fosfatase alcalina normal, além da presença de anel de Kayser Fleischer, corroboraram o diagnóstico de DW. A possibilidade de alterações neurológicas próprias da DW pode ser um fator de confusão com EH.

Nas formas de FHA por DW, o TH é a terapêutica de escolha, pois a recuperação espontânea da função hepática não é esperada e o uso de quelantes ou zinco não tem indicação. Ademais, o TH promove o restabelecimento da proteína ATP7B hepática, sendo curativo para a DW.

O rápido reconhecimento da FHA por DW e pontuação dos critérios revisados do King's College (Quadro 4) igual ou superior a 11 devem levar à priorização para TH. Os resultados a longo prazo são excelentes, chegando a sobrevida de até 88% em 5(cinco) anos.

Quadro 4 – Critérios revisados do King's College

Critérios modificados do King's College para indicação de TH na FHA por DW					
Escore	BT	RNI	AST	Leucócitos	Albumina
0	0-100	0-1,29	0-100	0-6,7	>45
1	101-150	1,3-1,6	101-150	6,8-8,3	34-44
2	151-200	1,7-1,9	151-300	8,4-10,3	25-33
3	201-300	2,0-2,4	301-400	10,4-15,3	21-24
4	>301	>2,5	>401	>15,4	<20

Fonte: DHAWAN *et al*, 2005.

Notas: Escore ≥ 11 está associado a alta mortalidade sem TF. TH, transplante hepático; FHA, falência hepática aguda; DW, Doença de Wilson; BT; bilirubinas (mmol/L); AST, alanina-aminotransferase (U/L); leucócitos ($10^9/L$); albumina (g/L).

REFERÊNCIAS

BERNAL W, WILLIAMS R. Acute liver Failure. **Clinical liver Disease.**, v. 16, p.45-55, 2020.

BERNAL W, LEE WM, WENDON J, LARSEN FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? **J. Hepatol.**, v.62, p.112-120, 2015.

GAROUFALIA, Z.; PRODROMIDOU, A.; MACHAIRAS, N; *et al.* Liver Transplantation for Wilson's Disease in Non-adult Patients: A Systematic Review. **Transplant Proc.**, v.51, n.2, p. 443-445, 2019.

JAYALAKSHMI, V.T.; BERNAL, W. Update on the management of acute liver failure. **Wolters Curr Opin Crit Care.**, v.26, n.2, p.163-170, 2020.

MENDIZABAL, M; SILVA, MO. Liver transplantation in acute liver failure: a challenging scenario. **World J gastroenterol.** 2016, v. 22, n.4, p.1523-1531.

PALUMBO, C.S.; SCHILSKY, M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. **Ann transl med.**, v.7(Suppl 2), 2019.

SANTOS, G.; FIGUEIRA, E.R.R.; D'ALBUQUERQUE, L.A.C. *et al.* **Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil:** Ann Hepatol. 2021, p. 23.

SQUIRES JE, MCKIERNAN P, SQUIRES RH. Acute Liver Failure an Update. **Clin. Liver Dis.**, v.22, n.4, p.773-805, 2018.

VIANA, CFG, ROCHA, TDS, CAVALCANTE, FP, Liver Transplantation for Acute Liver Failure – a 5 years experience: **Arq. Gastroenterol.**, v.45, n.3, p.192-194, 2008.

WENDON, J, CORBODA, J, DHAWAN, A, *et al.* EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. **J. Hepatol.**, 2017, v.66, n.5, p.1047-1081.

CAPÍTULO 11

CIRROSE ALCOÓLICA

Rodrigo Vieira Costa Lima

Danni Wanderson Nobre Chagas

Bruna Freitas Aguiar

Hércules Amorim Mota Segundo

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 53 anos, diabético, encaminhado ao serviço de transplante hepático (TH) em 2011 por cirrose alcoólica, CHILD B e MELD 13, em abstinência há 16 anos. Foi diagnosticado aos 47 anos, após episódio de hemorragia digestiva alta. Apresentava ascite significativa, com relato de episódios de flutuação do sensório e hipotensão associados ao uso de diuréticos. No entanto, tinha má adesão à dieta hipossódica, sendo observado sódio urinário sempre elevado. Durante o seguimento, necessitou de vários internamentos por descompensação de ascite, encefalopatia hepática e sangramento por gastropatia hipertensiva com necessidade transfusional. Em 2020, apresentou-se em consulta ambulatorial com nova piora da ascite, queixando-se de desconforto abdominal e dispneia. Na investigação, foi evidenciado, em tomografia computadorizada de abdome com contraste, nódulo hepático hipervasculardizado, com *washout*, no segmento VIII, medindo 2,8 cm, além de trombose crônica parcial de veia porta. Foi deferida situação especial por carcinoma hepatocelular (CHC), uma vez incluído nos critérios de Milão, e transplantando com doador falecido. Histopatológico confirmou a presença de tumor (3,0 x 2,0 cm), solitário, estádio pT1a pNX, compatível

com carcinoma hepatocelular (G2) em fígado com cirrose micronodular em moderada atividade. Pós-operatório transcorreu sem maiores intercorrências. Decorrido 1(um) ano do TH, encontra-se em seguimento regular, com função hepática normal, recebendo imunossupressão com tacrolimo e micofenolato.

INTRODUÇÃO

O álcool está entre as principais etiologias de doença hepática, contribuindo com aproximadamente 25% das mortes por cirrose. Seu uso excessivo induz amplo espectro de desordens no fígado, como esteatose, esteato-hepatite e cirrose. A esteatose simples está presente em mais de 90% dos usuários de álcool em excesso. Já a hepatite alcoólica cursa, além de esteatose, com infiltrado polimorfonuclear, balonização e necrose hepatocelular. Na cirrose, ocorre a distorção do parênquima hepático por extensas áreas de fibrose, com septos fibróticos, nódulos de regeneração e capilarização dos sinusóides. A deposição de colágeno se dá tipicamente em torno da veia hepática terminal e ao longo dos sinusóides, levando ao padrão fibrótico de *chicken wire* ou tela de galinheiro.

Entre 10-35% dos usuários crônicos de álcool chegam à fase cirrótica, tendo como principais fatores de risco a quantidade e frequência de consumo. Entretanto, fatores genéticos (polimorfismos no gene *PNPLA3*) e fatores ambientais, como sexo, tabagismo, síndrome metabólica e infecções virais (HBV/HCV/HIV) associadas, influenciam na patogênese da doença. Importante ressaltar que o padrão *binge drinking*, definido como ingestão etílica episódica em grande quantidade, tem correlação com progressão para cirrose, afetando particularmente pacientes com síndrome metabólica.

A apresentação clínica pode variar de pacientes assintomáticos a diferentes manifestações de disfunção hepática e hipertensão portal. Ao exame físico, além dos estigmas comuns às demais hepatopatias crônicas, pode-se observar a contratura de Dupuytren.

A maioria dos pacientes admitidos com doença alcoólica descompensada apresentam sinais de desnutrição, com hipoalbuminemia, sarcopenia e deficiências vitamínicas, notadamente de tiamina. A ascite, uma das apresentações clínicas mais prevalentes, pode ser controlada em aproximadamente 90% dos pacientes com restrição de sódio e uso de diuréticos. Alguns pacientes podem evoluir com ascite resistente ao uso de diuréticos ou com ascite intratável com diuréticos, na qual o paciente desenvolve complicações associadas à diureticoterapia, que impedem o aumento de dose.

Em pacientes com anamnese compatível, pode-se fazer o diagnóstico sem a necessidade de biópsia hepática, que é o padrão-ouro, restrita aos casos duvidosos. Métodos não invasivos, como a elastografia hepática, estimam a fibrose com boa acurácia e têm ganhado espaço na propedêutica.

Importante atentar para outras condições associadas ao consumo de álcool, como cardiomiopatia alcoólica, pancreatite, nefropatia por IgA, neuropatia periférica, encefalopatia de Wernick e síndrome de abstinência.

Pacientes com cirrose alcoólica têm risco aumentado de desenvolver CHC, com incidência estimada em 2,06% ao ano. Seu rastreio é formalmente indicado com exame de imagem (habitualmente, ultrassonografia) a cada 6 meses em pacientes CHILD A e B, como também CHILD C listados em fila de transplante. A dosagem de alfafetoproteína pode ser utilizada em conjunto, embora não haja consenso nas diretrizes internacionais.

O transplante hepático é a única opção terapêutica eficaz para pacientes com doença hepática terminal. O escore MELD-Na é o preditor de escolha, tendo boa acurácia em estimar sobrevida após o TH. Algumas condições que prejudicam a sobrevida nos cirróticos podem ser utilizadas para priorização em lista, conforme legislação, como CHC e ascite refratária.

DISCUSSÃO

Na cirrose alcoólica, a ascite é o padrão predominante de descompensação, como visto no caso clínico relatado. A ascite refratária é associada a prognóstico ruim, com sobrevida média de 6 meses, devendo o paciente ser referenciado imediatamente para um centro de TH.

Wiegand *et al*, comparando os padrões de descompensação da cirrose por etiologia, mostraram maior prevalência de ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE) e outras infecções bacterianas nos quadros de origem alcoólica, enquanto o CHC predominou nos demais casos. Não houve diferença significativa na prevalência de encefalopatia hepática e sangramento varicoso.

O fator independente com maior influência na morbimortalidade da hepatopatia alcoólica é a persistência do consumo de álcool. O álcool é um gatilho para descompensação clínica, através de mecanismos associados ao aumento da inflamação hepática, devido a translocação bacteriana. Mesmo o consumo moderado de álcool piora a hipertensão portal de forma significativa.

A abstinência sustentada é o ponto chave do tratamento, sendo benéfica em qualquer estágio da doença. Tratar comorbidades associadas, especialmente síndrome metabólica, desnutrição e tabagismo, influencia o prognóstico. É parte importante do manejo realizar rastreio, tratamento e profilaxias primárias e secundárias das complicações, como em outras etiologias.

A cirrose alcoólica está entre as três principais indicações de TH na Europa e EUA. Esta proporção tende a aumentar com a queda esperada do número de cirróticos por Hepatite C. No HUWC, nos últimos 5 (cinco) anos (2016-2020), foram realizados 744 transplantes hepáticos, sendo 195 (26,2%) por etiologia alcoólica. Segundo revisão recente publicada na revista *Lancet* em 2020, a taxa de sobrevida de pacientes com doença hepática por álcool após 1(um) ano de TH alcança 80-85%.

Apesar da crescente prevalência, o transplante por hepatopatia alcoólica persiste sendo uma área controversa em relação à opinião pública, influenciada por julgamentos morais pelos que ainda acreditam ser uma doença autoinfligida. Durante a seleção dos candidatos ao TH é crucial uma abordagem multidisciplinar da adicção ao álcool, da rede de apoio familiar e dos transtornos psiquiátricos frequentemente associados, a fim de garantir adesão terapêutica e manutenção da abstinência pós-transplante.

A maioria dos centros requer um período mínimo de abstinência alcoólica. Usualmente, aplica-se a regra dos 6 meses de abstinência como pré-requisito. Ainda que este seja um critério amplamente utilizado, não há evidência que suporte o uso isolado deste dado como preditor de recaída, bem como, há benefício de sobrevida no TH precoce em pacientes com hepatite alcoólica que não respondem à terapia clínica. A UNOS (*United Network for Organ Sharing*) e a EASL (*European Association for the Study of the Liver*) não recomendam esse critério formalmente. No Estado do Ceará, a regra dos 6 meses de abstinência é aplicada como rotina. Em contrapartida, a literatura mostra que a menor duração da sobriedade pré-transplante, a falta de apoio social, o tabagismo e o histórico familiar de alcoolismo possuem maior correlação com recaída pós-transplante. No seguimento pós-transplante, estima-se que a taxa de recaída (definida como qualquer consumo de álcool) varie entre 10-50% e que 10% retornem ao consumo excessivo.

Por fim, o uso abusivo de álcool é responsável direta ou indiretamente por milhões de mortes anuais. Daí a importância de se discutir e implementar políticas públicas que tenham como alvo desencorajar o consumo abusivo.

REFERÊNCIAS

ASHWANI KS, MATHURIN P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: a review. **JAMA**, v. 326, n.2, p.

165-176.2021[cited 2021 jun 16]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2781852> doi:10.1001/jama.2021.7683.

MATHURIN P, LUCEY MR. Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease: current status and future directions. **Lancet Gastroenterol Hepatol.**, 2020, v.5, n.5, p.507–514. [cited 2021 jun 15] Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(19\)30451-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(19)30451-0/fulltext) doi:[doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30451-0).

PESSIONE, F, RAMOND, MJ, PETERS, *et al.* Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. **Liver Int** 2003, v.23, n.1, p.45-53. [cited 2021 jun 18]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x> doi:[10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x).

SINGAL AK, BATALLER R, AHN J, KAMATH PS, SHAH VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. **Am J Gastroenterol.**, v.13, n.2, p.175-194. [cited 2021 jun 15]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/02000/ACG_Clinical_Guideline_Alcoholic_Liver_Disease.9.aspx doi:[10.1038/ajg.2017.469](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469).

TARAO K, NOZAKI A, IKEDA T, *et al.* Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. **Cancer Med.**, 2019, v.8, n.3, p.1054-1065. [cited 2021 jun 03] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1998>. doi:[10.1002/cam4.1998](https://doi.org/10.1002/cam4.1998).

THURSZ M, GUAL A, LACKNER C, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. **Journal of Hepatology**, v.69, n.1, p.154–181.2018, [cited 2021 jun 19]; Available from: <https://www.journal-of-hepatology.eu/>

article/S0168-8278(18)30214-9/fulltext doi:doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018.

WIEGAND, J., KÜHNE, M., PRADAT P. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. **Aliment Pharmacol Ther**, v.35, n.12, p.1443-1450. 2012 [cited 2021 jun 17]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2012.05108.x> doi:doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05108.x.

CAPÍTULO 12

CIRROSE POR VÍRUS C

*Antônio Haroldo de Araújo Filho
Fabrizio Gondim Gurgel Ramalho Lima*

CASO CLÍNICO

Paciente de 54 anos, sexo masculino, proveniente de Macau-RN, com diagnóstico de hepatite C após investigação de quadro de perda ponderal e hiporexia em 2012. Histórico de etilismo, já em abstinência há mais de 3(três) anos. Foi internado em 2014, descompensado por encefalopatia hepática e ascite. Ultrassonografia abdominal (US) evidenciou sinais de hepatopatia crônica e endoscopia digestiva alta (EDA) varizes de fino calibre. Classificado como Child C12 e MELD 18, optou-se por não realizar tratamento específico para hepatite C sendo encaminhado para transplante hepático (TH). Foi submetido a TH com doador falecido de 48 anos, em outubro de 2014, com tempo de isquemia fria de 4:31 horas. Pós-operatório sem complicações. Iniciou imunossupressão 3(três) dias após o TH, com micofenolato, tacrolimo e prednisona, com boa evolução, tendo apresentado quadro de herpes-zoster adequadamente tratado na ocasião. Aproximadamente 4 meses após TH, evoluiu com elevação progressiva de aminotransferases, apesar de imunossupressores em níveis terapêuticos e US com doppler normal. Realizada investigação para possível recidiva de hepatite C: carga viral (PCR HCV) de 7.656.642 cópias/ml (log 6,88), genótipo 1a. e biópsia hepática evidenciando sinais histológicos de hepatite viral (Metavir A2F0), sem sinais de rejeição. Decidido, então, por iniciar interferon peguiulado e ribavirina, tratamento disponível na época. Paciente apresentou hiporexia, adinamia e prurido intenso durante tratamento antiviral, além de anemia, necessitando ajuste de dose da

ribavirina e uso de eritropoietina. Foi realizado PCR HCV com 4 e 12 semanas que mostrou redução parcial da carga viral, mas sem negativação. Em decorrência dos efeitos colaterais significativos e da baixa chance de cura, decidiu-se por suspender o tratamento. Diante da disponibilidade dos novos antivirais de ação direta e persistência da replicação viral, foi iniciado sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina em janeiro de 2016. Paciente evoluiu clinicamente bem, com redução das aminotransferases e de enzimas canaliculares, apresentando apenas leve prurido em face e couro cabeludo e queda de hemoglobina, que foram contornados com a redução da dose de ribavirina de 750 mg/dia para 250 mg/dia. Realizou PCR HCV com 4 semanas de tratamento, já com carga viral indetectável. Concluiu o tratamento antiviral com 12 semanas, com obtenção de resposta virológica final (carga viral indetectável ao final do tratamento) e resposta virológica sustentada (RVS), carga viral indetectável 12 semanas após o final do tratamento. Decorridos 7(sete) anos do TH, paciente encontra-se com enzimas hepáticas normais, carga viral indetectável e boa qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da hepatite C corresponde a importante causa de doença hepática crônica em todo o mundo, estando entre as principais indicações de TH. No manejo desses pacientes, a erradicação do vírus é peça fundamental no tratamento, tanto no sentido de evitar as formas mais avançadas de doença hepática, onde o TH surge com única modalidade terapêutica possível, quanto no contexto do paciente já transplantado.

A utilização dos novos antivirais de ação direta (AAD) aumentou bastante a efetividade do tratamento, com taxas de cura bem mais elevadas que os esquemas antigos com interferon e ribavirina, permitindo ainda terapia em pacientes com cirrose descompensada, com a possibilidade inclusive de retirar pacientes da fila de TH, uma vez que a erradicação do vírus pode levar a melhora clínica e de função hepática, com redução significativa do MELD

em alguns pacientes. De modo geral, o tratamento é guiado com base no genótipo viral, presença de cirrose e de disfunção renal, com esquemas que variam de 8 a 12 semanas em sua maioria.

Uma vez o paciente evoluindo com falência hepática e sendo indicada a realização de TH, o estado de replicação viral é ponto crucial na avaliação desse paciente, fazendo-se necessária uma programação do momento ideal de erradicação do vírus.

Embora o tratamento pré-transplante seja desejado, prevendo a infecção do enxerto, pode não ser a melhor estratégia para alguns pacientes, tanto por uma maior dificuldade de erradicação em pacientes com cirrose descompensada, quanto pela possível alteração no MELD, por vezes não desejada.

Sabe-se que com o tratamento e a aquisição de uma resposta virológica sustentada (RVS), podemos adquirir uma estabilização da função hepática e, na grande maioria dos pacientes, uma regressão do MELD, porém, nem sempre seguida por uma melhora clínica significativa, podendo essa redução, no entanto, inviabilizar o transplante.

Em pacientes com cirrose avançada e com MELD elevados, a redução não é significativa, em torno de 1-3 pontos, sem a garantia de estabilidade desse valor a longo prazo. Dessa forma, o tratamento prévio pode até atrasar o transplante hepático, uma vez que reduzirá o MELD, porém, sem melhora do estado clínico (situação conhecida como purgatório do MELD).

Havendo replicação viral no momento do TH, a reinfecção do enxerto é quase universal, ocorrendo já durante a reperfusão. Se não houver erradicação do vírus, a reinfecção pode ser a principal causa de falha do enxerto, levando a dano histológico em cerca de 20-40% dos pacientes e cirrose em 10-20% nos primeiros 5(cinco) anos pós-TH. Uma parcela pequena dessas recidivas pode ainda evoluir de maneira bastante agressiva, com um padrão de hepatite colestática, com altos índices precoces de perda de enxerto e mortalidade. Os fatores de risco para essa progressão, ainda não bem estabelecidos, inclui características do

doador (idade avançada), do receptor (status imune e inflamatório) e do vírus (carga viral, genótipo).

No contexto do pós-transplante, os esquemas terapêuticos são semelhantes ao tratamento pré-transplante, com as mesmas doses e alta eficácia, porém, exigindo maior atenção devido a possibilidade de interação dos inibidores de protease com imunossupressores. Essa possibilidade de tratamento pós-transplante com AAD mudou consideravelmente o panorama da hepatite C após realizado o transplante. Antes da disponibilidade dessas drogas, tínhamos curvas de sobrevida do enxerto e do paciente claramente inferiores quando comparados com pacientes transplantados por outras causas de doença hepática, fato esse não mais evidente.

DISCUSSÃO

Desde o início do uso dos antivirais de ação direta (AAD), em substituição ao interferon, a proporção de pacientes na fila de transplante por cirrose induzida pelo vírus C vem reduzindo gradativamente. Isso decorre tanto da menor quantidade de pacientes que evoluirão para doença hepática terminal, quanto da possibilidade de tratamento de alguns pacientes já com doença avançada, que tratados mesmo nessa fase, obterão ganhos clínicos, dispensando a realização do TH.

Em 2014, quando o paciente em questão foi transplantado, o tratamento disponível, com interferon e ribavirina, mostrava índices de cura quase proibitivos, o que nos fez considerar o tratamento viral apenas após o transplante. Se na ocasião da avaliação e listagem para fila de transplante, fosse disponível o uso de DAA esse paciente poderia ter sido tratado naquele momento e talvez a realização do transplante não tivesse sido necessária.

Várias sociedades e consensos buscam fatores e pontos de corte do MELD que sejam preditores de uma melhor resposta ao tratamento prévio ao TH. Conforme orientação da *International Liver Transplantation Society*, o tratamento prévio ao TH está indicado em pacientes com cirrose descompensada com MELD abaixo

de 20. Deve-se considerar, no entanto, o valor de MELD estimado para TH em cada centro transplantador, o que representa, em outras palavras, o tempo de espera em fila em cada centro. Quanto maior for o MELD médio necessário para TH, maior deve ser o MELD definido como limite para tratar antes do transplante.

Como é de conhecimento amplo, a recidiva do vírus C é universal após transplante, quando o paciente é transplantado com replicação viral. No caso apresentado, essa recidiva foi evidenciada precocemente, com importante elevação de amiontransferases e biópsia hepática evidenciando recidiva histológica com atividade inflamatória moderada (A2 na classificação de Metavir) já no quarto mês de transplante. Foram excluídos fatores como rejeição ou alterações biliares. O tratamento antiviral prontamente estabelecido permite a erradicação do vírus na imensa maioria dos casos, sem efeitos colaterais importantes e contribuindo de forma contundente para a sobrevida do enxerto e do paciente a longo prazo.

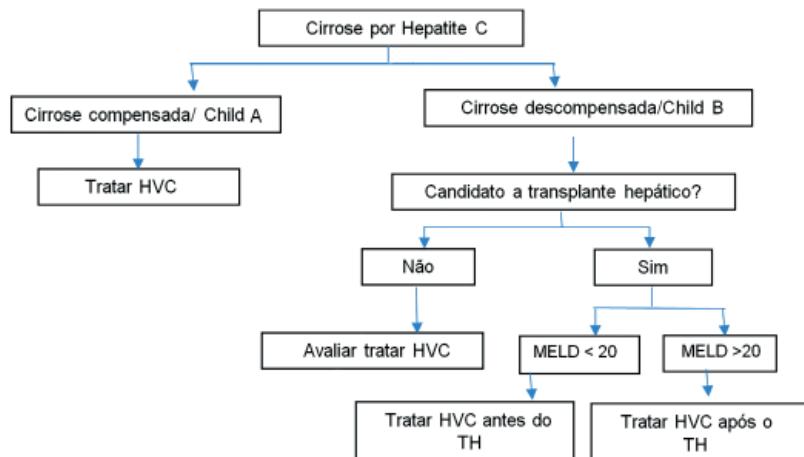


Figura 1 – Sugestão de abordagem do tratamento da hepatite C em cirróticos e candidatos ao transplante hepático

Fonte: Elaborado pelo autor.

Notas: HVC: vírus hepatite C, TH: Transplante Hepático.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD); INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA). **Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C.** AASLD; [cited 2021 jun 12]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>.

DANIEL KE, SAID A. Considerations When Treating Hepatitis C in a Cirrhotic Transplant Candidate. **Current Gastroenterol Reports.** v. 20, n.5, p.20, 2018.

EKPANYAPONG S, REDDY KR. Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: Outcomes and challenges. **Gastroenterol J.**, United European, v.7, n.5, p. 642–650, 2019.

LITTLE, E.C., BERENGUER, M. The New Era of Hepatitis C: Therapy in Liver Transplant Recipients. **Clin Liver Dis.** v.21, n.2, p. 421-434, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância. **Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV:** Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 68 p. 2019.

TERRAULT, N.A, MCCAUUGHAN, G.W, CURRY, M.P, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. **Transplantation.** v.101, n.5, p.945-955, 2017.

CAPÍTULO 13

ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA (NASH)

Alice Albuquerque Figueirêdo

Ingrid de Almeida Costa

Lúcio Côrtes dos Anjos

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 60 anos, natural de Rondonópolis, Mato Grosso, parda, com diagnóstico de cirrose hepática por esteatohepatite não alcoólica há 10 anos. Há relato de ascite, tratada com diuréticos e varizes esofágicas, tratadas com ligadura elástica. Recentemente, evoluindo com edema progressivo em membros inferiores, icterícia leve, dor abdominal em hipocôndrio direito e prurido intenso. Paciente obesa (IMC de 33,7 kg/m²), com ateromatose coronariana evidenciada em exame de imagem, sem outras comorbidades. Negava tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Sorologias virais, autoanticorpos e demais pesquisas de doença hepática específica foram negativas. A história familiar conta com mãe diabética e dislipidêmica, irmão diabético, dislipidêmico e hepatopata, que realizou transplante hepático por cirrose alcoólica, além de irmã falecida por cirrose hepática por vírus C. Realizou TH em 08/07/2020, com escore MELD 25, sem trombose venosa portal pré-transplante. Recebeu fígado de doador falecido de 10 anos de idade, com tempo cirúrgico de 6 horas e isquemia fria de 4,58 horas. Anatomopatológico do explante identificou cirrose hepática com moderado processo inflamatório septal e de interface e moderada proliferação ductal, sem esteatose. Evoluiu no

pós-operatório com disfunção renal, manejada com ajuste da imunossupressão, apresentando hoje Cr entre 1,2 a 1,5 mg/dL, em uso de everolimo associado a nível baixo de tacrolimo. Segue obesa, passou a apresentar diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica pós-TH, bem controladas com metformina e losartana, respectivamente. Enzimas hepáticas normais, sem sinais de esteatose hepática ao exame ultrassonográfico.

INTRODUÇÃO

Doença hepática não alcoólica (ou **NAFLD - do inglês *non-alcoholic fatty liver disease***) é um termo que se refere a um grupo de doenças que engloba as doenças hepáticas por depósitos gordurosos, relacionadas ou não à síndrome metabólica, e que na ausência de outras complicações sistêmicas podem agravar o prognóstico do paciente no pré e pós-transplante hepático. Um novo termo tem sido proposto recentemente para designar a NAFLD, sendo ele ***disfunção metabólica associada a doença gordurosa do fígado***, porém ainda segue em discussão.

Já a esteatohepatite não alcoólica (**NASH - do inglês: *non-alcoholic steatohepatitis***), representa um grau avançado de NAFLD, que ocorre após a esteatose e antes da cirrose, com um risco 16.2% maior de evoluir para carcinoma hepatocelular (**CHC**), segundo referências internacionais, ocorrendo em um contexto no qual o número de casos de carcinoma devido à doença alcoólica do fígado ou hepatite C permanecem estáveis. Ressalta-se a importância de diferenciar estes conceitos (NAFLD x NASH), tantas vezes usados como sinônimos, para melhor definir o prognóstico dos pacientes. Segundo dados de incidência norte-americanos, atualmente a NASH é a segunda causa de indicação de TH em adultos, em torno de 24%, assim como na Europa, onde gira em torno de 23%. Estima-se que os casos de carcinoma hepatocelular relacionados a NASH/NAFLD aumentem 137% entre 2015 e 2030.

Nesse contexto, ressalta-se que uma das maiores incidências é descrita na América do Sul, onde o crescimento da indicação de TH por NASH foi de 30% nos últimos anos, em concomitância com a redução das taxas de TH por hepatite C, devido ao maior sucesso terapêutico do tratamento desta condição. No sexo feminino, NASH já representa a principal causa de TH.

Dados mais recentes apontam que NASH afeta 3% a 10% da população pediátrica geral e já emergiu como a causa mais comum de doença hepática crônica em crianças, o que é agravado pelo fato de que comumente esses pacientes se apresentam assintomáticos, tendo um diagnóstico acidental em média entre 11-13 anos de idade.

Em geral, percebe-se que há uma discordância entre os dados, de acordo com o método utilizado para o diagnóstico da doença hepática. Um estudo realizado no Brasil, com 250 pacientes biopsiados durante cirurgia bariátrica, revelou uma prevalência de 90% de esteatose e 70% de esteatohepatite dentre os avaliados. Entretanto, a estatística brasileira é ainda escassa e de difícil análise, permitindo apenas estimar uma prevalência anterior de 19%, que não aparenta ser condizente com a realidade atual.

Os principais fatores associados ao seu desenvolvimento são: polimorfismos genéticos (mutações nos genes PNPLA3 e TM6SF2), sedentarismo, alta ingestão calórica, resistência à insulina e obesidade.

Devido ao exposto, os pacientes listados para TH por NASH são, em geral, mais obesos (ainda que a doença possa ocorrer na ausência de obesidade), mais idosos, em sua maioria do sexo feminino e com maior quantidade de comorbidades sistêmicas, notando-se uma discrepância importante entre regiões e etnias. Além disso, pacientes transplantados por doença gordurosa têm maior chance de desenvolver complicações perioperatórias, como infecções, e podem apresentar um risco mais elevado de óbito durante

o primeiro ano de cirurgia decorrente de enfermidades cardíacas ou cerebrovasculares. Entretanto, curiosamente, a mortalidade em 5(cinco) anos e as taxas de complicações maiores não apresentam uma discrepância tão significativa quando comparada aos transplantados por outras etiologias.

O diagnóstico de NAFLD idealmente deve ser realizado com identificação de esteatose hepática em exame de imagem ou em biópsia hepática após exclusão de outras causas prováveis, com evidência de acúmulo excessivo de triglicerídeos nos hepatócitos. Já o diagnóstico de NASH requer, necessariamente, uma biópsia hepática e a identificação de 3 (três) achados patognomônicos obrigatórios: *ballooning* hepatocelular (aumento das glândulas hepatocitárias com lesão adjacente); inflamação lobular e esteatose. No entanto, por conta da dificuldade de padronização e acesso aos meios diagnósticos, a avaliação dos candidatos pré -TH ainda apresenta dados controversos, podendo inclusive, estarem subestimados.

O TH deve ser considerado quando o paciente portador de cirrose devido a NASH tiver desenvolvido complicações como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia varicosa ou disfunção hepatocelular com escore MELD maior ou igual 15 ou escore Child-Pugh maior ou igual a 7.

DISCUSSÃO

Segundo as principais referências, o valor do escore MELD dos pacientes listados por NASH tende a ser menor quando comparado ao daqueles listados por outras causas e esses mesmos pacientes têm, em geral, uma menor chance de receber transplante hepático, devido às suas altas taxas de redução anual do MELD e de abandono da lista devido ao óbito por outras causas.

Em nosso serviço, foram realizados 45 transplantes hepáticos que tiveram NASH como causa base de indicação entre os anos de 2002 e 2020, sendo o primeiro deles registrado em 2014.

Nota-se significativo número de TH realizados anteriormente com diagnóstico de base de cirrose criptogênica, entidade de diagnóstico de exclusão, nos permitindo inferir a possibilidade de que os dados sobre os TH por NASH tenham sido subestimados. Quando comparados aos pacientes transplantados por outras etiologias, aqueles com doença hepática gordurosa apresentaram uma média de escore MELD maior. Dentre estes, registramos um óbito no 7º dia após o TH, que ocorreu em uma paciente do sexo feminino com escores iniciais CHILD C 10 e MELD 24.

Os princípios do manejo pós-TH destes pacientes são sempre permeados pelas mudanças de estilo de vida, imunossupressão ou imunomodulação e tratamento medicamentoso das condições metabólicas. Devido ao alto risco de NASH após TH, exames de imagem e elastografia têm sido comumente usados para monitorizar os pacientes com maior risco, porém, ainda não dispomos de dados suficientes para a definição de um seguimento específico para esses casos.

É importante ressaltar que a obesidade, por si só, não é contraindicação ao TH, mas a perda de peso ainda continua sendo o tratamento padrão ouro para a NASH e, nesse contexto, a cirurgia bariátrica tem se mostrado como uma aliada eficaz naqueles pacientes refratários a medidas comportamentais e farmacológicas, ainda no período pré-transplante.

A sobrevida dos pacientes após TH com e sem NASH tem se mostrado similar, fato que poderia ser explicado pela menor chance de falha do enxerto quando comparado com os transplantados por outras indicações.

Vale ressaltar que NASH é um fator de risco independente para o desenvolvimento de disfunção renal tanto antes quanto após o TH, sendo recomendado pela Sociedade Latino-Americana de Estudo do Fígado (ALEH), o seu rastreio, diagnóstico precoce e manejo adequado. Apesar de tantas referências à obesidade, a

sarcopenia é o achado mais comumente encontrado em pacientes com NASH e se associa com uma maior mortalidade durante a espera por TH.

O TH cura a doença hepática, mas não remove os fatores de risco. Os dados disponíveis atualmente sobre a recorrência de doença hepática gordurosa ainda são controversos e apresentam certos vieses de amostragem e diagnóstico. A recorrência de NAFLD ou NASH *de novo* parece estar presente em aproximadamente 50% dos receptores após 1 (um) ano, sendo o IMC e o perfil lipídico os principais preditores independentes de prognóstico. Alguns estudos, inclusive, observaram uma recorrência de 100% de NAFLD em 5 (cinco) anos. Ademais, já se foi identificado que os receptores de fígados esteatóticos podem apresentar resolução completa da condição com alguns meses após a cirurgia, ressaltando o caráter multifatorial da doença, que envolve a interação entre variáveis ambientais e não ambientais.

A crescente ocorrência de NASH em doadores, falecidos ou vivos, pode afetar a elegibilidade dos mesmos, mas atualmente não há nenhum escore detalhado para avaliar tal acometimento, sendo recomendada a exclusão de enxertos com mais de 60% de macroesteatose. O padrão ouro seria a avaliação histopatológica, no entanto, a biópsia hepática não está disponível, em tempo viável para o TH, na grande maioria dos centros do país. Segundo a literatura revisada, esteatose presente no fígado do doador não parece influenciar os resultados pós-transplante, diferentemente do observado em casos de NASH comprovada por exame histopatológico.

Em associação, o aumento da sobrevida devido às novas técnicas operatórias e terapias imunossupressoras mais eficazes faz com que ocorra também maior chance de desenvolver doenças crônicas após o TH que não necessariamente estivessem presentes antes, sendo inclusive mais comum a ocorrência de NODAT (*new diabetes after transplant*) em indivíduos com fatores de ris-

co pessoais e familiares e com uso de inibidores da calcineurina. Curiosamente, essa ocorrência foi percebida em maior número em pacientes com doença hepática alcoólica quando em comparação com outras etiologias.

Diante do exposto, torna-se evidente não só o crescimento da importância da doença hepática gordurosa não alcoólica como etiologia de base para o transplante hepático, mas também a sua emergência como questão de saúde pública, principalmente quando se leva em consideração que estes pacientes após o TH apresentam uma maior expectativa de vida apesar das suas comorbidades. Os dados nacionais disponíveis ainda são inconsistentes e escassos, culminando em subdiagnóstico, manejo pouco estruturado e resultados enviesados. A determinação de protocolos científicos embasados para o diagnóstico precoce, o manejo das comorbidades e o acompanhamento destes pacientes transplantados é urgente e deverá impactar diretamente os desfechos dos TH no Brasil e no mundo nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, ARCFD; COTRIM, HP; BITTENCOURT, PL; *et al*, Boa Sorte NCA. Nonalcoholic steatohepatitis in posttransplantation liver: Review Article. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v.2, n.64, p.187-194. [Internet].2017 [cited 2021 jun 8]; Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/pxZWNjG5XrKYmfxvZXTJNy-q/?lang=en.doi: dx.doi.org/101590/18069282.64.02.187>.
- ARAB JP, DIRCHWOLF M, ÁLVARES-DA-SILVA MR, *et al*. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Ann Hepatol.** v.1,n.19, p.674-690. 2020 [cited 2021 jun 8];Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0.doi: 10.1016/j.aohep.2020.09.006>.

BURRA, P; BECCHETTI, C; GERMANI, G. NAFLD and liver transplantation: disease burden, current management and future challenges. **JHEP Reports** v.2, n.1001192, p.1-12. 2020 [cited 2021 jun 8] Available from: [https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(20\)30126-9/fulltext.doi:doi.org/10.1016/j.jhep.2020.1001192](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(20)30126-9/fulltext.doi:doi.org/10.1016/j.jhep.2020.1001192).

HALDAR, D; KERN, B; HODSON, J; *et al.* Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. **J Hepatol.** 2019, v.71, n.1, p.313-322.

LIMA JMDC, COSTA JIFD, SANTOS AAD. **Gastroenterologia e hepatologia:** sintomas sinais diagnóstico tratamento. 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2019. 651-661 p.

YOUNOSSI, Z; STEPANOVA, M; ONG, JP; *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis is the fastest growing cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver transplant candidates. **Clin. Gastroenterol Hepatol.** v.17, n.4, p.748-754. [Internet]. 2020 [cited 2021 jun 8]; Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)30611-6/fulltext.doi: doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)30611-6/fulltext.doi: doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057).

CAPÍTULO 14

COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA (CBP)

Cynthia Ferreira Gomes Viana

Maria Carolina Nunes Albano de Meneses

José Telmo Valença Júnior

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 41 anos, ex-tabagista, iniciou quadro de prurido no terceiro trimestre gestacional, que se intensificou no puerpério, associando-se a icterícia, colúria, hiporexia e perda de peso. O diagnóstico de colangite biliar primária (CBP) foi confirmado, 5(cinco) meses após o parto, por meio de antimitocôndria (AMA) reagente e biópsia hepática (BxH) compatível com CBP estágio II. Fez uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC), colestiramina e anti-histamínicos sem melhora clínica ou laboratorial, sendo então encaminhada ao nosso serviço. À admissão, apresentava-se icterica, desnutrida, com múltiplas escoriações, xantelasmbras e xantomatas. Exames laboratoriais destacaram bilirubinas totais (BT) de 35,7mg/dl, com aumento importante gammaglutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA), 30 e 17 vezes acima do valor da normalidade, respectivamente. Verificado ainda hipoalbuminemia (2,4g/dl) e dislipidemia (colesterol total de 762mg/dl e triglicérides de 340 mg/dl). Ultrassonografia de abdome (US) mostrou sinais de hepatopatia crônica e esplenomegalia. Com MELD 22 e sem resposta após 19 meses de tratamento clínico, paciente foi submetida a transplante hepático (TH) com sucesso. Após 1(um) ano do TH, apresentava aumento persistente de GGT e FA, AMA 1/320 e BxH confirmou recidiva de CBP

(Figura 1), sendo iniciado uso de AUDC. Evoluiu com enzimas hepáticas flutuantes, transtorno depressivo, recaída do tabagismo e dificuldades de adesão medicamentosa. Decorridos 9(nove) anos do TH necessitou de retransplante por perda do enxerto (MELD 24). Após 1(um)ano do retransplante, nova recidiva de CBP foi confirmada por BxH (Figura 2), sendo reintroduzido AUDC, porém sem resposta bioquímica ou histológica completa. Desde o primeiro TH, a imunossupressão foi realizada com tacrolimo, em alguns períodos em associação com corticóide e/ou micofenolato de sódio. A paciente evoluiu para óbito, 15 anos após o primeiro TH (6(seis) anos após retransplante), por complicações de infecção respiratória.

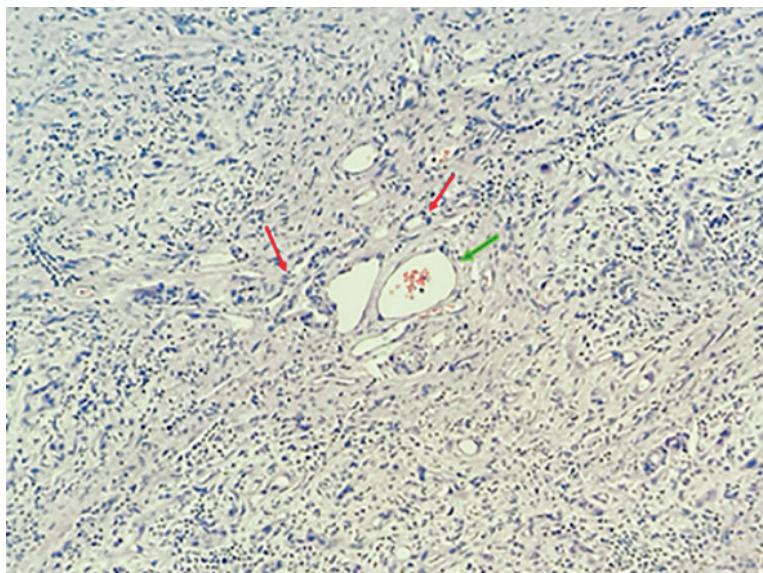


Figura 1 – Cirrose hepática em que não se visualizam ductos interlobulares no espaço porta HE x400

Notas: Setas vermelhas: ramos arteriais desacompanhados de ductos interlobulares. Seta verde: ramo venoso portal.

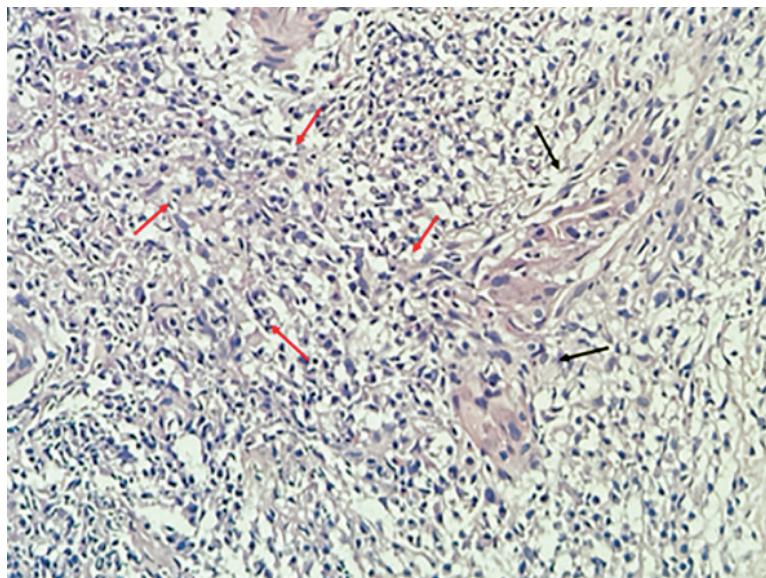


Figura 2 – Ducto interlobular permeado por infiltrado predominantemente linfocitário, observando-se granuloma periductal. HE, x400

Notas: Setas pretas: ducto interlobular. Setas vermelhas: granuloma.

INTRODUÇÃO

A colangite biliar primária (CBP), anteriormente conhecida como cirrose biliar primária, é uma colangite linfocítica granulomatosa crônica dos pequenos ductos biliares, que predomina em mulheres (90% a 95%) entre 30 a 65 anos de idade, e pode estar associada a outras condições autoimunes. Apesar de ser considerada rara, é a doença autoimune mais comum do fígado. Seu marcador sorológico, AMA, está presente em 95% dos casos. Apresenta curso crônico, no qual fatores genéticos, associados a possíveis gatilhos ambientais, levam à injúria do epitélio biliar, com consequente colestase, ductopenia e fibrose biliar progressiva.

Possui amplo espectro de apresentação clínica, desde casos assintomáticos até formas com fadiga (o sintoma mais comum,

que pode ser incapacitante e associado a pior sobrevida) e prurido. A icterícia tende a ser uma manifestação mais tardia. Ao exame físico podem ser observados xantomas, xantelasmas, hiperpigmentação, dermatografismo, xerodermia. Achados de osteopenia e dislipidemia podem ser exuberantes, com risco aumentado de fratura patológica, mas não de risco cardiovascular.

O diagnóstico de CBP é confirmado pela presença de 2(dois) dos seguintes fatores: $FA \geq 1,5$ vezes o valor normal, $AMA \geq 1/40$, BxH característica (notadamente com ductopenia, reconhecida quando há menos de 50% de ductos interlobulares em 10 ou mais espaços-porta, e/ou granuloma periductal); em paciente com apresentação clínica compatível e descartadas causas obstrutivas para a colesterolase (por US e, se possível, ressonância nuclear magnética). O aumento de FA é mais específico, já que a GGT reflete, além de lesão biliar, a inflamação e o estresse oxidativo. Na ausência de AMA, padrões específicos de FAN (anticentrômero, antiGp210, antiSp100) e aumento inespecífico de IgM podem contribuir para o diagnóstico. A realização de BxH raramente é necessária, sendo reservada para casos de dúvida diagnóstica, como nos AMA negativos, ou suspeita de doenças associadas, como sobreposição com hepatite autoimune. A elastografia hepática é uma alternativa eficaz e não invasiva para estadiamento da CBP.

Todos os pacientes com CBP e aumento de FA devem ser tratados com AUDC, na dose de 13 a 15 mg/kg/dia, com o objetivo de controle bioquímico, diminuição da progressão histológica e melhora da sobrevida livre de TH. Em geral, a droga é muito bem tolerada e, uma vez iniciada na fase pré cirrótica e atingida resposta bioquímica completa (normalização da FA em 1(um) ano), permite expectativa de vida semelhante à da população geral. Sintomas como fadiga e prurido frequentemente não melhoram com AUDC e precisam de manejo específico. Para os casos de resposta bioquímica parcial ao AUDC, pode-se associar o ácido obeticóli-

co, na dose inicial de 5mg/dia e dose alvo de 10mg/dia. Trata-se de terapêutica de segunda linha, com mais efeitos colaterais (inclusive prurido) e sem segurança comprovada para uso em cirróticos. Finalmente, uma alternativa ainda em investigação, é a associação de bezafibrato, 400mg/dia, com relatos de boa resposta bioquímica e até melhora de fadiga e prurido. Fenofibrato e budesonida são também drogas potencialmente úteis, mas que necessitam de melhor avaliação.

A realização de TH por CBP tem diminuído nas últimas décadas, provavelmente pela melhora no diagnóstico e na instituição de AUDC nas fases precoces da doença. Há vários índices prognósticos específicos para CBP, com destaque para o da *Mayo Clinic*, o GLOBE e o UK-PBC score. A maioria dos centros, no entanto, utiliza o índice MELD para indicar e estratificar pacientes em lista de TH. Valores isolados de BT \geq 5mg/dl ou albumina sérica \leq 2,8g/dl, ou mesmo a caracterização de prurido intratável ou fraturas patológicas de repetição também podem ser considerados como indicação para TH.

Apesar da excelente sobrevida após TH (95%, 90% e 81% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente) e da pronta resolução do prurido e de outras complicações da cirrose, os achados de icterícia, ascite e osteodistrofia podem persistir por meses. Outros, como fadiga e esplenomegalia, podem nunca reverter, mesmo com o perfeito funcionamento do enxerto hepático. Ademais, a recorrência CBP (rCBP) é estimada em até 36% dos pacientes após 10 anos de TH e deve ser diagnosticada por BxH, uma vez que o AMA permanece reagente após o TH, independentemente de recorrência, e o aumento de FA pode ter múltiplas causas. A rCBP tem impacto na sobrevida do enxerto e do paciente e a resposta ao uso de AUDC ainda é incerta. Estudos recentes focam na prevenção da rCBP, como discutiremos a seguir.

DISCUSSÃO

O caso apresentado acima ilustra quadro clássico de CBP, em mulher jovem. Há descrição na literatura de que prurido durante a gestação e tabagismo são fatores de risco epidemiológico para CBP. A rápida evolução para icterícia e descompensação hepática, a despeito do uso de AUDC, faz supor que esta paciente já estivesse em estádio avançado da doença quando do seu diagnóstico. Não dispomos de dados clínicos anteriores à gestação.

O TH foi indicado e realizado com sucesso inicial, porém a paciente evoluiu a longo prazo com rCBP, necessidade de retransplante (rTH) e nova rCBP. Apesar do conhecimento de que a CBP pode recorrer em até um terço dos transplantados, até recentemente se considerava que essa recorrência não fosse relevante e menos de 5% dos pacientes necessitam de rTH. Foram descritos como fatores de risco para rCBP: idade \leq 50 anos no diagnóstico de CBP ou \leq 60 anos no momento do TH; FA aumentada após 6 e 12 meses de TH; uso de tacrolimo, sirolimo ou micofenolato para imunossupressão. Sugere-se avaliar o uso de ciclosporina nos pacientes submetidos a TH por CBP. Optamos por manter tacrolimo, nesse caso, por seu maior poder imunossupressor e as dificuldades de adesão da paciente, que apresentava constante flutuação de enzimas hepáticas, o que motivou a realização de várias BxH por suspeita de rejeição e tentativas de ajuste da imunossupressão.

Trabalho recente, publicado no final de 2020, demonstrou que o uso preventivo de AUDC, iniciado nas primeiras 2(duas) semanas após TH, esteve consistentemente associado à redução da rCBP e da perda de enxerto, da mortalidade por causas hepáticas e da mortalidade geral. Demonstrou ainda que o uso combinado de ciclosporina e AUDC teve maior efeito protetor do enxerto do que qualquer um deles isoladamente.

Concluímos, portanto, passados 18 anos do início desse caso e à luz do conhecimento atual, que uma abordagem multi-profissional mais contundente em relação ao quadro depressivo e

às dificuldades de adesão, o uso de ciclosporina como imunossupressor de base e a introdução de UDCA precocemente pós TH, possivelmente teriam permitido um desfecho mais favorável para essa paciente.

REFERÊNCIAS

- ASHAH RA, KOWDLEY KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v.5, n.3, p. 306-315, 2019.
- CORPECHOT C, CHAZOUILLÈRES O, BELNOU P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. **J. Hepatol.**, v.73, n.3, p.559-565, 2020.
- COUTO C, TERRABUIO DRB, CANÇADO ELR, et al. Update of the Brazilian Society of Hepatology Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Diseases of the Liver. **Arq Gastroenterol**, v.56, n.2, p.232-241, 2019.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. **J Hepatol**, v.67, n.1, p.145-172, 2017.
- GALOOSIA A, HANLON C, ZHANG J, linical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. **J Clin Transl Hepatol**, v.8, n.1, p.49-60, 2020.
- GULAMHUSEIN, G; HIRSCHFIELD, G.M.; Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.**, v.17, n.2, p.93-110, 2020.
- LLEO, A; WANG, G; GERSHWIN, M.E., *et al.* Primary biliary cholangitis. **Lancet**. 2020, v.396, n.10266, p.1915-1926.

MONTANO-LOZA AJ, HANSEN BE, CORPECHOT C., *et al.* Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. **Gastroenterology**, v.156, n.1, p.96-107, 2019.

YOUNOSSI ZM, BERNSTEIN D, SHIFFMAN ML., *et al.* Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. **Am J Gastroenterol**, v.114, n.1, p. 48-63, 2019.

CAPÍTULO 15

CIRROSE BILIAR SECUNDÁRIA E COLANGITES DE REPETIÇÃO

*Carlos Eduardo Lopes Soares
José Francisco Rêgo e Silva Filho
José Huygens Parente Garcia*

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, foi submetida a colecistectomia laparoscópica em novembro de 2005, em outro serviço. Durante o ato cirúrgico, foi evidenciado lesão de via biliar, tratada por reparo primário após conversão para cirurgia aberta. A partir de setembro de 2006, passou a apresentar episódios frequentes de colangite, sendo então submetida, ainda no Estado de origem, à hepaticojejunostomia em Y de Roux. Evoluiu, no entanto, com persistência de episódios repetidos de colangite. Colangiorressonância evidenciou estenose da anastomose biliodigestiva na junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo (Bismuth III). Foi realizado tratamento percutâneo da via biliar, e, na mesma ocasião, biópsia hepática que revelou cirrose. Após 3(três) anos da cirurgia inicial, foi encaminhada ao serviço, com a finalidade de avaliar indicação de transplante hepático (TH). Apresentava icterícia acentuada, hérnia incisional no abdome superior e sarcopenia com IMC de 20,4. Exames laboratoriais: Hb 11,7 g/dL; plaquetas 120.000 /uL; bilirrubina total 14 mg/dL; bilirrubina direta 8,43 mg/dL; albumina 4,5 g; RNI 1,17; creatinina 0,6 mg/dL; sódio 141 mEq/L.

Classificada como Child B7 e MELD 18. Endoscopia digestiva alta revelou varizes esofágicas de médio calibre e ultrassonografia abdominal com dilatação das vias biliares intra-hepáticas, mais evidente à esquerda, além de sinais de enfermidade parenquimatosa hepática crônica e esplenomegalia. A tomografia de abdome confirmou dilatação biliar intra-hepática e circulação colateral no sítio esplenorenal. Colangiorressonância com dilatação das vias biliares intra-hepáticas e obstrução brusca ao nível da junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo. Nessa ocasião, foi inscrita para TH. Após 71 meses da lesão inicial da via biliar e 3(três) anos em lista de espera, foi submetida a TH com MELD 18. A paciente recebeu enxerto de doador falecido de 13 anos, com tempo de isquemia fria de 7,35 horas e isquemia quente de 20 minutos. Tempo cirúrgico prolongado de 7,20 horas, devido a dificuldades técnicas ocasionadas por intensas aderências decorrentes das colangites e procedimentos cirúrgicos prévios. A via biliar foi reconstruída através de coledocojejunostomia término-lateral em Y de Roux. Recebeu somente transfusão autóloga através de recuperação intra-operatória de sangue (RIOS). Evolução pós-operatória sem intercorrências, com alta no 9º dia. Paciente segue em acompanhamento, após 10 anos de TH, assintomática, sem sinais de complicações biliares ou rejeição, em monoterapia com tacrolimo.

INTRODUÇÃO

A cirrose biliar secundária (CBS) é uma causa rara de doença hepática em estágio terminal. A fisiopatologia está associada à obstrução da via biliar, levando a colestase e, por fim, inflamação secundária e fibrose. Dentre as etiologias, as principais associadas à CBS são atresia de via biliar e cistos de colédoco na infância. Em adultos, destacam-se as estenoses de via biliar decorrentes de procedimentos cirúrgicos, sendo o mais comum a lesão cicatrial de via biliar após colecistectomia e derivação biliodigestiva. Ou-

tras causas são estenoses após TH e induzidas por radiação, além de hepatolitíase.

A lesão da via biliar (LVB) é uma temida complicação da colecistectomia, com incidência variando de 0,1-1,5%. Apesar do baixo risco, o número total de pacientes com LVB é considerável, em decorrência do grande número de colecistectomias realizadas em todo o mundo. Essa complicação está associada à alta morbimortalidade e requer tratamento especializado para evitar desfechos negativos. Presença de colecistite e inexperiência da equipe cirúrgica, são os dois fatores mais comuns relacionados à LVB. A LVB pode se apresentar com um amplo espectro clínico, variando desde quadros assintomáticos, colangites de repetição e CBS. Desse forma, as opções de tratamento variam amplamente, de acordo com o estágio e o quadro clínico do doente, podendo ser dilatação por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), intervenção biliar percutânea, derivação biliodigestiva, ressecção hepática e transplante hepático (TH). De acordo com a literatura, a CBS corresponde a 1-2% de todas as indicações de TH no mundo.

A coledocolitiase, na maioria das vezes, é secundária a cálculos originados na vesícula que migram. Já a hepatolitíase é uma doença diferente, incomum em nosso meio e que se caracteriza por cálculos em ductos biliares mais periféricos. Tem causa desconhecida em torno de 70-80% dos casos, podendo ser associada nos casos restantes a procedimentos biliares prévios ou malformações biliares.

A colangite normalmente se desenvolve em um contexto de infecção, na presença de estase, causada por alguma obstrução da via biliar. Seu curso clínico varia de leve a grave, podendo inclusive levar ao óbito. Caso a obstrução da via biliar não seja resolvida, as colangites podem ser recorrentes. Em casos mais graves, a estase biliar e as infecções favorecem o surgimento de cálculos pigmentados de bilirrubinato, que por sua vez, favorecem o aparecimento de infecções, criando um círculo vicioso. A tríade clássica da

apresentação clínica da colangite é chamada de Triade de Charcot e se caracteriza por febre com calafrios, dor em hipocôndrio direito e icterícia, podendo estar associada com hipotensão e confusão mental (pêntade de Reynolds).

DISCUSSÃO

As estenoses biliares são as complicações tardias mais comuns da LVB, podendo evoluir para fibrose portal e, por fim, cirrose biliar secundária (CBS). A classificação mais usada para LVB é a de Strasberg-Bismuth (Quadro 1 e Figura 1).

Quadro 1 – Classificação de Strasberg-Bismuth para lesão de vias biliares

Tipo A	Lesão do ducto cístico ou de pequenos ductos do parênquima hepático com extravasamento de bile.
Tipo B	Obstrução da árvore biliar, comumente de um ducto hepático direito aberrante.
Tipo C	Transecção de um ducto hepático direito aberrante com consequente extravasamento de bile.
Tipo D	Lesão lateral ao ducto biliar principal, com extravasamento de bile.
Tipo E	Lesão do ducto biliar principal, subclassificada de acordo com a altura da lesão com relação à confluência dos ductos hepáticos.
E1	Lesão localizada a > 2cm da confluência dos ductos hepáticos.
E2	Lesão localizada a < 2cm da confluência dos ductos hepáticos.
E3	Lesão junto à confluência dos ductos hepáticos, mas sem comprometimento desta.
E4	Lesão comprometendo a confluência dos ductos hepáticos.
E5	Lesão comprometendo o ducto hepático direito aberrante concomitante a lesão do ducto hepático comum.

Fonte: BARUT, 2016.

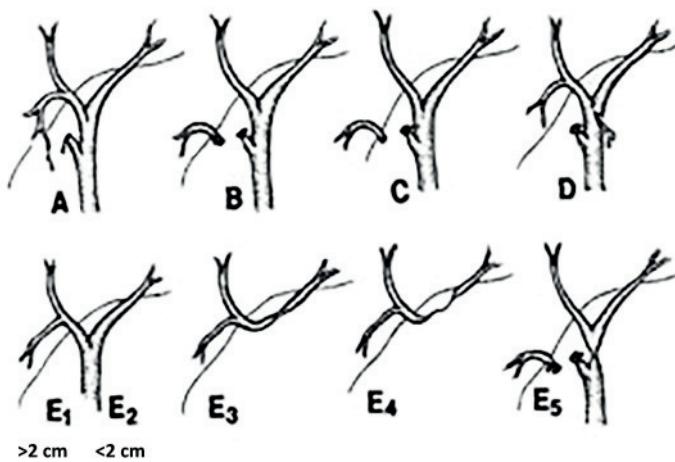


Figura 1 – Classificação de Strasberg-Bismuth

Fonte: BARUT, 2016.

Após a LVB ou outra causa de estenose crônica das vias biliares, a exposição crônica a altas concentrações de ácidos biliares na membrana canalicular desencadeia uma proliferação ductal e inflamação portal associada à deposição de fibrinogênio, resultando em estenose e, por consequência, colestase. Quanto maior o tempo de obstrução, maior a probabilidade de ocorrer fibrose, porém o tempo necessário de progressão para cirrose é controverso.

A taxa de CBS devido a LVB é difícil de ser avaliada, sendo superestimada na maioria dos estudos. Devido à dilatação da via biliar, a biópsia hepática é mais complexa e risco aumentado de coleperitônio e hemobilia pode ser maior. A elastografia não é uma boa ferramenta para avaliar fibrose hepática em pacientes com obstrução da via biliar. Os episódios repetidos de colangite clínica ou subclínica tendem a piorar o dano hepático e podem, por si só, levar ao óbito.

O manejo clínico do quadro agudo de colangite se inicia com reposição intravenosa de fluidos, analgesia e antibióticos de

largo espectro (com cobertura para micro-organismos gram positivos e negativos, especialmente *E. Coli*, *Klebsiella sp.*, e anaeróbios, principalmente em pacientes com anastomose biliodigestiva prévia). Além disso, a drenagem da via biliar (seja ela percutânea, endoscópica ou cirúrgica) deve ser procedida de maneira urgente nos quadros de colangite tóxica.

O tratamento cirúrgico padrão das estenoses biliares cicatriciais é a hepaticojejunostomia em Y de Roux. O procedimento apresenta baixas taxas de mortalidade (0,1-1,7%), mas até 2/3 dos pacientes podem apresentar recidiva da estenose biliar em 2(dois) a 3(três) anos após o reparo, principalmente nos casos em que a dilatação de via biliar não é tão pronunciada ou nas derivações feitas em serviços sem experiência em cirurgia hepatobilíopancreática. A ressecção hepática está indicada em pacientes sintomáticos com falha no tratamento endoscópico, especialmente naqueles com lesão vascular associada e comprometimento de um lobo hepático isolado ou em casos de hepatolitiase restritas a um lobo hepático.

O TH é um tratamento de exceção, sendo as duas principais indicações após LVB: doença hepática crônica com ou sem episódios de colangite de repetição e insuficiência hepática aguda causada por lesão vascular grave da porta e da artéria associada a lesão biliar (cenário mais dramático e mais raro). Na hepatolitiase e nas outras causas de CBS, o TH normalmente só passa a ser uma indicação terapêutica após a evolução com cirrose. O TH deve ser considerado em pacientes com CBS compensada, mas que apresentam episódios de colangites de repetição, uma vez que tais complicações estão associadas a um aumento na mortalidade. A legislação brasileira confere situação especial e uma pontuação extra do escore MELD em pacientes que apresentaram dois episódios de colangites, com necessidade de internamento nos últimos 6 meses, ou um episódio com formação de abscessos ou com hemocultura positiva para bactérias multirresistentes.

Nesses casos de CBS, o TH apresenta mais complexidade e dificuldade técnica quando comparado com transplantes por outras causas, uma vez que os pacientes comumente foram submetidos a múltiplos procedimentos cirúrgicos e tiveram vários episódios de colangites. Aderências fortes são esperadas e com a presença de hipertensão portal, aumentam o tempo cirúrgico e o risco de sangramento, mesmo quando realizados por cirurgiões experientes. Além disso, na maioria dos casos, a via biliar nativa do receptor não pode ser utilizada, sendo necessária uma derivação biliodigestiva. Como consequência, os tempos cirúrgicos são mais prolongados, há maior uso de hemoderivados e aumento de mortalidade peri-operatória. No entanto, o prognóstico a longo prazo se assemelha ao de outras causas de cirrose.

O caso em discussão já foi encaminhado para o serviço com cirrose estabelecida, com hipertensão portal e sem mais possibilidades de tratamentos percutâneos, endoscópicos ou derivação biliodigestiva. O TH era a única opção curativa. Em publicação recente do nosso grupo, a CBS correspondeu a 0,72% das indicações de TH, sendo a maioria secundária a lesões cicatriciais das vias biliares após colecistectomia, e todos os casos foram transplantados já com cirrose. Para a reconstrução biliar, foi necessário a confecção de anastomose biliodigestiva em Y de Roux em 90% dos casos.

Em conclusão, pacientes com lesões biliares após colecistectomia devem ser tratados em centros especializados, que possam oferecer os procedimentos mais adequados em tempo hábil e, dessa forma, evitar a CBS e, consequentemente, o transplante hepático.

REFERÊNCIAS

BARBIER, L, SOUCHE, R, SLIM K, AH-SOUNE P. Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy. *J. Visc. Surg.*, v.151, n.4, p.269-279, 2014.

BARUT, B, GÖNÜLTAŞ, F, İNCE V, YÖNDER H. Our Clinical Experience in Iatrogenic and Traumatic Bile Duct Injury: A Retrospective Analysis. **J. Turgut. Ozal. Med. Cent.**, v.23, n.1, p.42-48, 2016.

CHAN, S.C.; FAN, S.T.; WONG, J. Recurrent pyogenic cholangitis. In: JARNAGIN, W.R., (Editor). **Blumgart's Surgery Of The Liver, Biliary Tract And Pancreas**. Philadelphia: Elsevier; p. 725-741, 2012.

CHANG, J; YOON, Y; LEE, S; *et al.* Single-Center Experience of Living Donor Liver Transplantation for Patients With Secondary Biliary Cirrhosis. **Transplant Proc.**, v.53, n.1, p.98-103, 2021.

LUBIKOWSKI, J; CHMUROWICZ, T; POST, M; *et al.* Liver transplantation as an ultimate step in the management of iatrogenic bile duct injury complicated by secondary biliary cirrhosis. **Ann Transplant.** 2012, v.17, n.2, p.38-44.

SCHREUDER AM, BUSH OR, BESSELINK MG, *et al.* Long-Term Impact of Iatrogenic Bile Duct Injury. **Dig. Surg.**, v. 37, n.1, p.10-21, 2020.

SILVA FILHO, J.F.R.; COELHO, G.R.; LEITE FILHO, J.A.D.; *et al.* Transplante de fígado para tratamento de lesão de via biliar após colecistectomia. **Arq. Gastroenterol.** v.56, n.3, p. 300-303, 2019.

SOTIROPOULOS, G; TSAPARAS, P; KYKALOS, S; *et al.* From Laparoscopic Cholecystectomy to Liver Transplantation: When the Gallbladder Becomes Pandora's Box. **Chirurgia**, v.111, n. 5, p.450-451, 2016.

CAPÍTULO 16

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (CEP)

Marilia Ferreira Gomes Garcia

Camilla Bezerra Bastos Limeira

Duílio Reis da Rocha Filho

José Huygens Parente Garcia

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 36 anos, procedente de Teresina – PI, foi diagnosticado com retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) em 2006, em uso contínuo de mesalazina. Em junho de 2018 iniciou quadro de icterícia, colúria, hipocolia fecal e prurido cutâneo. Sem perda de peso e sem dor abdominal. Exames de laboratório: bilirrubina total (BT) 4,94 mg/dL com direta de 4,1mg/dL; gammaglutamil-transferase (GGT) 887 U/L; aspartato-aminotransferase (AST) 85 U/L; alanina-aminotransferase (ALT) 92 U/L; RNI 1,22; CA-19-9 22 U/mL. Ultrassonografia de abdome (US) revelou fígado com textura heterogênea e ectasia de via biliar intra-hepática. Colangiorressonância evidenciou estenose comprometendo a bifurcação dos ductos hepáticos direito e esquerdo (Foto 1).

Na sua cidade de origem, foi submetido a colangioscopia (*spyglass*) com biópsia endoluminal na área de estenose biliar, seguido de dilatação e aposição de endoprótese. Resultado negativo para neoplasia, sendo diagnosticado como colangite esclerosante primária associada à RCUI. Apresentou 3(três) episódios de co-

langite aguda, sendo tratado com antibioticoterapia e troca das endopróteses. Em seguida, foi encaminhado para o Centro de Transplante de Fígado do Ceará (CTFC). Como apresentou pelo menos 2(dois) episódios de colangite em 6 meses, o caso foi encaminhado para a Câmara Técnica Nacional de Transplante de Fígado (CNT) do Sistema Nacional de Transplantes, com solicitação de situação especial por colangites de repetição, sendo deferido e recebendo escore MELD 20. Foi transplantado em abril de 2019. Durante a hepatectomia havia uma área endurecida no hilo hepático e, por esse motivo, foi associado à linfadenectomia (Foto 2). O transplante hepático (TH) transcorreu sem transfusão e sem complicações, com alta hospitalar no 5º pós-operatório, em uso de tacrolimo e prednisona.



Foto 1 – Colangiorressonância evidenciou estenose comprometendo a bifurcação dos ductos hepáticos direito e esquerdo

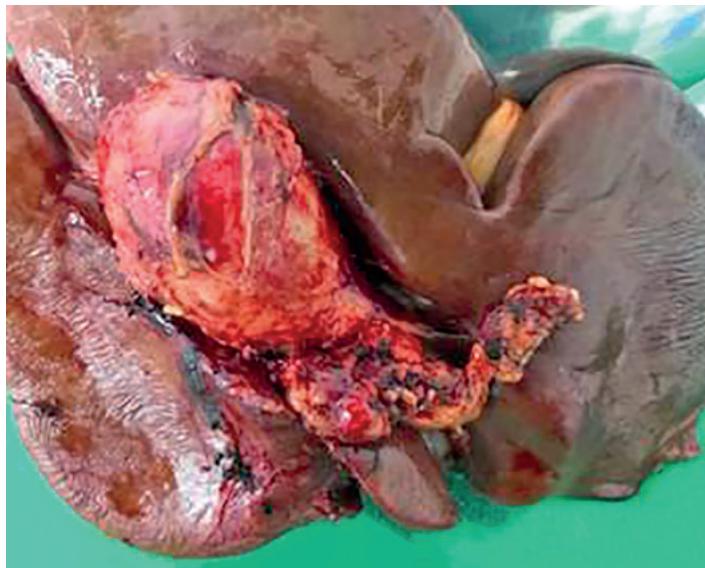


Foto 2 – Explante com área endurecida no hilo

O anatomo-patológico do explante evidenciou colangiocarcinoma moderadamente diferenciado, vasos livres, metástases em 8/14 linfonodos ressecados e cirrose micronodular. A imunossupressão foi modificada com associação de everolimo e redução do tacrolimo. Foi avaliado pela oncologia clínica que indicou quimioterapia adjuvante com capecitabina por seis meses, concluídos sem intercorrências. O paciente permaneceu em acompanhamento rigoroso, assintomático e com excelente qualidade de vida. No entanto, em maio de 2021, tomografias evidenciaram a presença de nódulo pulmonar de 1,6 cm, além de proliferação tecidual de aspecto infiltrativo ocupando o hilo hepático e o espaço portocaval, sugestivos de recorrência da neoplasia. Houve elevação do CEA para 24,20 ng/mL, com CA 19-9 normal. Uma biópsia da lesão pulmonar confirmou o diagnóstico de metástase do colangiocarcinoma. Iniciou tratamento paliativo em seguida.

INTRODUÇÃO

Colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática crônica colestática rara, caracterizada por inflamação e fibrose progressivas das vias biliares levando a estenose multifocal dos ductos biliares, podendo evoluir para cirrose hepática e necessidade de transplante hepático. Acomete principalmente homens adultos de meia-idade. Cerca de 50% a 80% dos pacientes com CEP apresentam doença inflamatória intestinal associada, sendo a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), a mais comum.

A etiologia da CEP permanece desconhecida, embora fatores genéticos imunomediados e ambientais estejam envolvidos na fisiopatologia da doença.

O curso clínico é heterogêneo e insidioso, podendo a metade dos pacientes cursarem assintomáticos. A suspeita clínica ocorre frequentemente pela elevação das enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e GGT). Os sintomas mais comuns são dor abdominal, prurido e fadiga. A icterícia pode ser vista em casos avançados da doença hepática ou em estenose acentuada dos ductos biliares. A presença das estenoses intra e extra-hepáticas, em decorrência da injúria à árvore biliar, favorece o surgimento de colestase, colangites de repetição e cirrose biliar secundária. A piora rápida e progressiva dos sinais e sintomas colestáticos eleva a suspeita de colangiocarcinoma.

O diagnóstico é feito através de elevação de enzimas canaliculares e confirmado pela visualização do padrão de estenose e dilatações em vias biliares intra e extra-hepáticas por meio das colangiografias, sendo a colangiorressonância o exame mais utilizado inicialmente. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) pode ser realizada para diagnóstico, mas atualmente seu uso fica reservado para abordagem terapêutica ou dúvida diagnóstica, como na suspeita de colangiocarcinoma.

Não há evidência de medicações específicas que modifiquem a história natural da doença e prolonguem a sobrevida livre de TH. O ácido ursodesoxicólico em doses baixas (13 a 15mg/kg) parece melhorar a bioquímica, porém não interfere nos sintomas e na sobrevida a longo prazo. A CPER com dilatação por balão ou passagem de endoprótese, por facilitar a drenagem biliar, pode ser realizada em pacientes com estenoses biliares dominantes, levando a melhora do quadro clínico e redução da colestase, com impacto no prognóstico. A dificuldade diagnóstica reside em diferenciar a estenose dominante de um colangiocarcinoma inicial, sendo então possível a realização da biópsia dirigida por visualização direta do ducto ou escovado como opção diagnóstica viável. O TH é considerado o único tratamento definitivo para CEP, estando indicado para pacientes com doença hepática em estágio terminal, assim como prurido intratável e colangite bacteriana de repetição.

DISCUSSÃO

Uma das complicações da CEP é o surgimento de colangiocarcinoma (CCA), com risco de 5-15% ao longo da vida. O diagnóstico de CCA nesses pacientes pode ser extremamente difícil, chegando a 10% dos transplantados por CEP terem CCA incidental em um estudo descritivo.

A biópsia endoscópica direcionada para área de estenose é o padrão ouro para diagnóstico e deve ser suspeitado quando há rápida deterioração clínica ou dilatação biliar progressiva. A diferenciação do CCA com estenose dominante é um desafio na prática clínica. Outros métodos como a citologia por escovado biliar, colangiorressonância e marcadores tumorais, como o CA 19-9, também são frequentemente utilizados de forma combinada.

As dificuldades citadas frequentemente levam a um diagnóstico tardio, em que já não é possível a ressecção. O transplante hepático por CCA é contraindicado no Brasil, devido ao mau prognóstico da neoplasia.

O caso em discussão é de um paciente jovem, com diagnóstico de RCUI e CEP. Havia uma estenose comprometendo a bifurcação dos ductos hepáticos, que foi amplamente investigada por imagem e por colangioscopia, com biópsia negativa para neoplasia. Como apresentou 3(três) episódios de colangite bacteriana com necessidade de internamento e antibioticoterapia, foi contemplado com situação especial pela CNT. Durante o transplante, houve suspeita de neoplasia por palpação de área endurecida no hilo hepático. Como não havia confirmação histológica e nem doença extra-hepática, decidimos por prosseguir com o transplante e realizar linfadenectomia para melhor estadiamento. A presença de metástase linfonodal é critério de mau prognóstico no CCA e em todos os protocolos, incluindo o da *Mayo Clinic*, é uma contraíndicação ao TH.

Pacientes com tumores de vias biliares têm risco expressivo de recidiva após ressecção completa, o que motivou a pesquisa do papel da quimioterapia adjuvante. O estudo de fase 3 BILCAP mostrou que o uso de capecitabina pós-operatório aumentou de forma significativa a sobrevida mediana de 36 meses para 53 meses na análise pré-especificada por protocolo, quando comparado com placebo (*Hazard Ratio* 0,75; intervalo de confiança [IC] 95% 0,58-0,97; $p=0,028$). O resultado levou à incorporação da capecitabina adjuvante ao tratamento dos pacientes com tumores de vias biliares, especialmente aqueles com maior risco de recidiva, como os que apresentam envolvimento linfonodal. Apesar do tratamento otimizado, o paciente apresentou recorrência locorregional e pulmonar da neoplasia 25 meses após o transplante.

A maioria dos centros transplantadores optam por rastreio anual para CCA, com US ou ressonância magnética e CA 19-9. Pesquisas estão sendo realizadas para determinar fatores que poderiam estar associados a maior risco de CCA nos portadores de CEP, para predizer aqueles que deveriam ser transplantados precocemente, porém, os resultados ainda são inconclusivos.

REFERÊNCIAS

- DYSON, J.K.; BEUERS, U.; JONES, D.J.; *et al.* Primary sclerosing cholangitis. **The Lancet**, v.391, n.10139, p.2547-2559. Internet].2018 [cited 21 Jun 26]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30300-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30300-3/fulltext). doi: [dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30300-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30300-3).
- ISAYAMA, H.; TAZUMA, S.; KOKUDO, N.; *et al.* Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. **J. Gastroenterol.**, v.53, n.9, p.1006-1034. 2018 [cited 21 maio 30]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-018-1484-9>.doi:dx.doi.org/10.1007/s00535-018-1484-9.
- KARLSEN, T.H.; FOLSERAAS, T.; THORBURN, D.; *et al.* Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. **J. Hepatol.** [Internet]. 2017 [cited 01 jun 2021]; 67(6):1298-1323. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32196-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32196-7/fulltext). doi: dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022.
- LAZARIDIS, K.N.; LARUSSO, N.F.; Primary Sclerosing Cholangitis. **N. Engl. J. Med.** v.375, n.12, p.1161-1170. 2016 [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1506330>.
- LINDOR, K.D.; KOWDLEY, K.V.; HARRISON, M.E.; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis. **Am. J. Gastroenterol.**, v.110, n.5, p.646-659. [Internet].2015 [cited 2021 jun 19]; Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/05000/ACG_Clinical_Guideline_Primary_Sclerosing.10.aspx.doi:doi.org/10.1038/ajg.2015.112.
- PRIMROSE, J.N.; FOX, R.P.; PALMER, D.H.; *et al.* Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. **Lancet Oncol.**, v.20, n.5, p.663-673. 2019

VANNAS, M.J.; BOYD, S.; FÄRKKILÄ, M.A.; *et al.* Value of brush cytology for optimal timing of liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. **Liver Int.**, v.37, n.5, p.735-742. [Internet]. 2016 [cited 21 jun 24]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.13276> doi:dx.doi.org/10.1111/liv.13276.

CAPÍTULO 17

HEPATITE AUTOIMUNE

Karla Brandão Pereira

Ana Neyla Martins da Mota

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 29 anos, foi encaminhada com diagnóstico de cirrose por hepatite autoimune desde os 24 anos, em uso de prednisona (PD) 5mg/dia e azatioprina (AZA) 50mg/dia. À admissão, apresentava ascite e encefalopatia hepática, além de história prévia de hemorragia digestiva alta varicosa. Na avaliação laboratorial, calculado Child C10 e MELD 18 (bilirrubina 2,9 mg/dL, RNI 2,0, creatinina 0,5 mg/dl, sódio 138 mmol/L, albumina 3,0 g/dl). Após 1(um) ano em fila, realizou transplante hepático (TH) sem intercorrências. Recebeu imunossupressão com tacrolimo (nível sérico entre 5 e 6ng/ml após 6 meses), micofenolato mofetil 1,5g/dia e mantida prednisona 5mg/dia. Após 4(quatro) anos de TH, evoluiu com aumento gradativo das amionotransferases, principalmente aspartato-aminotransferase (AST) em torno de 113 U/L. Na investigação, foi detectado aumento de gamaglobulina (IgG) e altos títulos de anti-LKM1 (1:2560), sendo descartadas outras causas como hepatites virais e toxicidade por drogas. Realizou biópsia hepática, que revelou hepatite de interface e infiltrado linfoplasmocitário, sugestivo de recidiva de hepatite autoimune. Foi substituído micofenolato por AZA 50mg/dia, aumentada PD para 30 mg/dia e mantido nível de tacrolimo. Posteriormente foi aumentada a dose de AZA para 75 mg/dia e realizado desmame progressivo da PD para 5 mg/dia. Evoluiu com

normalização de aminotransferases e IgG, além de negativação dos autoanticorpos. Após 3(três) anos, realizou biópsia hepática de controle que demonstrou remissão histológica. Atualmente em seguimento após 18 anos de transplante, permanece com terapia de manutenção com tacrolimo, AZA 75 mg/dia e prednisona 5 mg/dia, com bom controle clínico e bioquímico.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença hepática crônica imunomedida que envolve a interação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Afeta todas as idades e gêneros, porém é mais prevalente em mulheres jovens e pode estar associada a doenças autoimunes e extra-hepáticas. As manifestações clínicas são variáveis, podendo apresentar-se desde formas assintomáticas, até quadros de insuficiência hepática aguda ou doença crônica. A maioria dos pacientes tem apresentação clínica inicial inespecífica com sintomas crônicos como fadiga, mal-estar, artralgias ou amenorreia.

A HAI é caracterizada por reatividade a autoanticorpos, hipergamaglobulinemia (IgG) e resposta ao tratamento com corticoides e imunossupressores. O diagnóstico é feito mediante a combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, com exclusão de outras causas de doença hepática (Tabela 1). A biópsia hepática deve ser sempre realizada, principalmente em casos não clássicos, como HAI em homens ou na ausência de marcadores sorológicos (10% dos casos).

Há dois tipos de HAI: o tipo 1 é caracterizado pela presença de anticorpos antinucleares (ANA) e/ou anticorpo antimúsculo liso (AML) e representa mais de 80% dos casos; o tipo 2 caracteriza-se pela presença de anticorpos antimicrossoma de fígado e rim tipo 1 (anti-LKM1), associada ou não à presença do anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1). O anticorpo antiantígeno hepático solúvel/fígago-pâncreas (anti-SLA/LP) é altamente específico para

HAI (99%), podendo ser encontrado em associação aos tipos 1 (7%-22%) e 2 (menos frequente), auxiliando no diagnóstico dos casos sem marcadores.

Tabela 1 – Escore revisado e adaptado para o diagnóstico de HAI (ERDHAI)*

PARÂMETRO	ESCORE
Sexo feminino	+2
Razão do aumento LSN FA/AST ou ALT < 1,5 / 1,5-3 / > 3	+ 2 / 0 / -2
IgG acima do normal >2 / 1,5-2 / 1-1,5 / <1	+3 / +2 / +1 / 0
ANA / AML / AAMFR1 >1:80 / 1:80 / 1:40 / <1:40	+3 / +2 / +1 / 0
AMA positivo	-4
Sorologia HVA, HVB, HVC Positivo / Negativo	-3 / +3
Drogas hepatotóxicas Positivo / Negativo	-4 / +1
Consumo médio de álcool <25g/dia / >60g/dia	+2 / -2
Histologia hepática Hepatite de interface / infiltrado linfoplasmocitário / rosetas / nenhuma acima Alterações biliares ou outras patologias	+3 / +1 / +1 / -5 -3
Outras doenças autoimunes	+2
Outros autoanticorpos (anti-SLA/LP, pANCA, AAA, anti-LC1)	+2
HLA-DR3, DR4, DR7 e DR13	+1
Resposta à terapia Completa / Recidiva	+2 / +3

Fonte: (ALVAREZ,1999).

Notas: Pré-tratamento: HAI definida > 15; HAI provável 10-15. Pós-tratamento: HAI definida > 17; HAI provável 12-17.

As indicações clássicas para o tratamento da HAI incluem: AST 10 vezes acima do valor normal, ALT 5(cinco) vezes acima

do valor normal associado a gamaglobulina 2(duas) vezes acima do valor normal, achados histológicos de hepatite de interface, necrose em ponte/multilobular, índice de atividade histológica maior ou igual a 4(quatro) e cirrose compensada com atividade inflamatória.

O tratamento convencional consiste em PD em monoterapia, na dose de 60mg/dia (1mg/kg/dia), ou na dose de 30mg/dia associada à AZA, inicialmente 50mg/dia e até 2mg/kg/dia após a redução da dose inicial de PD (Figura 1). O tratamento combinado associa-se à menor ocorrência de efeitos colaterais. O tempo mínimo de tratamento é de três anos ou pelo menos 24 meses depois da normalização bioquímica. Após a documentação de remissão histológica, pode-se optar pela suspensão do tratamento, entretanto, a recidiva é de até 80%.

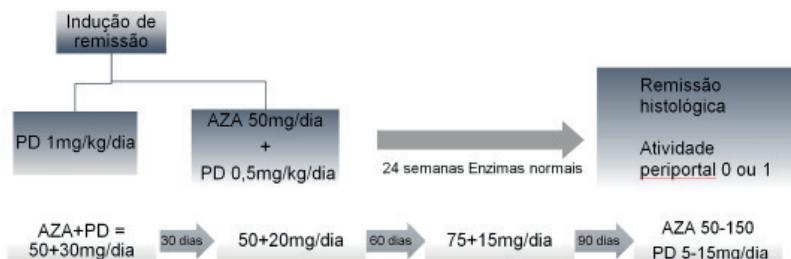


Figura 1 – Esquema terapêutico proposto para HAI (HCFM-USP)
Fonte: TERRABUIO, 2012.

Alguns pacientes, apesar do tratamento, progredem para cirrose hepática descompensada com necessidade de TH. A HAI representa de 5% a 6% das indicações para TH na Europa e América do Norte, respectivamente. Fatores preditivos de falha no tratamento e progressão da doença são idade jovem ao diagnóstico, apresentação aguda, alto nível de bilirrubina e MELD >12. Após o TH, a sobrevida entre 1(um) e 5(cinco) anos é cerca de 90% e 70%, respectivamente.

DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra a evolução da HAI, a despeito de tratamento, para cirrose descompensada e necessidade de TH; além de recidiva da HAI, mesmo após TH bem-sucedido e com imunossupressão otimizada.

Pacientes com HAI que já demonstram um defeito na tolerância imune a autoantígenos, estão predispostos a ter recorrência da doença após o TH. Pequenas séries demonstraram que a hepatite autoimune recorrente (HAIr) pode levar a disfunção do enxerto, progressão para cirrose (13%) e retransplante (23%), justificando medidas para um diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

Os mecanismos patogênicos para HAI antes do TH são provavelmente semelhantes aos que promovem HAIr, mas o enxerto pode introduzir novos抗ígenos e células imunorreativas que provocam um enfraquecimento da tolerância imunológica. Além disso, a resposta imune pode ser modificada pelo tratamento imunossupressor contínuo.

Estabelecer a prevalência da HAIr é difícil, pois os sistemas de pontuação diagnóstica para HAI não foram validados para HAIr e diferentes grupos utilizam protocolos diversos para realização de biópsia hepática. Além disso, a rejeição celular aguda e tardia desenvolvem-se mais frequentemente em receptores com HAI e isso pode confundir o diagnóstico clínico e histológico. A frequência da recidiva aumenta com o tempo, sendo estimada em cerca de 8% a 12% após 1(um) ano e 36% a 68% após 5(cinco) anos de TH.

Os critérios diagnósticos para HAIr são os mesmos para a doença original (Tabela 1). Após o TH, algumas características podem ser atípicas ou ausentes, devido à imunossupressão. Os pacientes podem ser assintomáticos e o diagnóstico ser baseado em aminotransferases alteradas nos exames de rotina, como no caso

relatado, onde a biópsia hepática foi fundamental para o diagnóstico precoce. Nenhum dos achados histológicos é específico para HAI, mas os achados de hepatite de interface com células linfoplasmocíticas, emperipolese (linfócito dentro do citoplasma do hepatócito com deslocamento do núcleo) e rosetas de hepatócitos são considerados típicos de HAI. Necrose confluente e em ponte indicam atividade inflamatória grave.

A HAIR deve sempre ser considerada como causa de disfunção do enxerto nestes pacientes, mas o diagnóstico requer a exclusão de outras causas, principalmente a rejeição celular. Devem ser excluídas hepatotoxicidade medicamentosa, hepatites virais e esteatohepatite. Algumas características histológicas classicamente vistas na rejeição, como endotelialite e dano ao ducto biliar, geralmente estão ausentes na HAIR.

Alguns fatores de risco para HAIR após o TH foram propostos, mas permanecem não estabelecidos, como: doença ativa antes do TH, incompatibilidade HLA entre doador e receptor, episódios prévios de rejeição, imunossupressão inadequada e suspensão de corticoide.

Meta-análises que avaliam a associação de baixa dose da imunossupressão ou retirada de corticoides com o risco de HAIR são inconclusivas. Estudo britânico demonstrou segurança do tratamento prolongado com corticoide (PD 5-10 mg/dia) com baixa incidência de HAIR. Outro estudo finlandês, incluindo 42 pacientes, sugeriu um efeito protetor do tratamento com AZA ou mifefenolato em associação ao tacrolimo e PD contra a recorrência. No entanto, a suspensão da PD tem sido defendida para reduzir os riscos de infecção e efeitos colaterais, e a literatura sugere que, em alguns pacientes, o corticoide pode ser retirado com segurança.

O tratamento da HAIR é empírico e depende da apresentação. Se o paciente é assintomático, com alterações mínimas em exames hepáticos ou histopatológico, pequenos ajustes que aumentam a imunossupressão podem ser suficientes.

Em nosso serviço, mantemos imunossupressão com tacrolímo associado a micofenolato e dose baixa de PD (5 mg/dia), com vigilância de enzimas hepáticas e atenção para os efeitos adversos da corticoterapia prolongada. No caso de elevação de enzimas, a biópsia hepática é realizada. Se confirmada a recorrência da HAI, trocamos o micofenolato pela AZA e realizamos tratamento combinado com desmame progressivo da PD até 5 mg/dia.

A perda do enxerto foi relatada em 13% a 50% dos pacientes com HAIR, sugerindo que a cirrose ocorre em alguns pacientes, apesar da terapia imunossupressora intensiva, e o retransplante pode ser necessário.

Dados de estudo multicêntrico europeu que incluiu 2515 pacientes transplantados por HAI em 32 países mostrou que a sobrevida geral destes pacientes foi menor em comparação aos transplantados por colangite biliar primária e colangite esclerosante primária. Um total de 708 (28,2%) tiveram perda do enxerto, seguida de morte ou retransplante. As principais causas foram infecção (19,9%), seguida pela rejeição aguda ou crônica do enxerto e recidiva da doença primária. Neste estudo, a sobrevida foi reduzida principalmente por infecções durante os primeiros 90 dias (29,5% dos óbitos) e mais de 5% dessas mortes foram atribuídas a infecções fúngicas, sugerindo que a prevenção de infecções bacterianas e fúngicas após o TH é fundamental. Embora não houvesse informações sobre a imunossupressão antes do TH, ela pode contribuir para o aumento do risco de infecções no período precoce. Portanto, a imunossupressão em pacientes com HAI candidatos ao TH deve ser feita com cautela.

É importante ressaltar que as evidências para os tratamentos utilizados na HAIR são derivadas de estudos antigos, pequenas séries em centro único, utilizando principalmente o regime padrão da HAI clássica. Seria fundamental estudo multicêntrico, com abordagem padronizada sobre diagnóstico e tratamento e que tam-

bém incluísse novos agentes imunossupressores e combinações. No futuro, biomarcadores específicos e uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos podem melhorar o diagnóstico e o manejo dessa patologia.

REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, F.; CIOCCA, M.; CAÑERO-VELASCO, C.; *et al.* Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. **J. Hepatology**, v.30, n.2, p.222-277, 1999.
- HEINEMANN, M.; ADAM, R.; BERENGUER, M.; *et al.* Longterm survival after liver transplantation for autoimmune hepatitis: results from the European Liver Transplant Registry. **Liver Transpl.**, v. 26, n.7, p. 866- 877, 2020.
- IBÁÑEZ-SAMANIEGO, L.; SALCEDO, M.; VAQUERO, J.; *et al.* De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. A focus on glutathione S-transferase theta1. **Liver Transpl.** n.1, p.75-85, 2017.
- KRISHNAMOORTHY, T.L.; MIEZYNSKA-KURTYCZ, J.; HODSON, J.; *et al.* Longterm corticosteroid use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. **Liver Transpl.**, v. 22, n.1, p.34-41, 2016.
- LEE, J.Y.; DANFORD, C.J.; PATWARDHAN, V.R.; BONDER, A.; Increased posttransplant mortality for autoimmune hepatitis compared with other autoimmune liver diseases. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.54, n.7, p. 648-654, 2020.
- MACK CL, ADAMS D, ASSIS DN, *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v.72, n.2, p. 671-722, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Autoimune.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018 [cited 2021 jul 23]. Disponível em: <http://conitec.gov.br>.

PUUSTINEN, L.; BOYD, S.; ARKKILA, P.; *et al.* Histologic surveillance after liver transplantation due to autoimmune hepatitis. **Clin Transplant.**, v.31, n.5, p.12936, 2017.

STIRNIMANN, G.; EBADI, M.; CZAJA, A.J.; Recurrent and de Novo Autoimmune Hepatitis. **Liver Transpl.** v.25, n.1, p.152-166. 2019.

CAPÍTULO 18

DOENÇA DE CAROLI

Carla Meneses Azevedo Alves

Isabele de Sá Silveira Melo

Joelma Aurélio de Sousa Santos

Ranna Caroline Bezerra Siebra

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 34 anos, teve diagnóstico de Doença de Caroli em 2013, através de realização de colangiorresonância. Clinicamente assintomática e sem antecedentes patológicos, foi submetida ao exame após seu irmão ter sido diagnosticado com Doença de Caroli, já com indicação de transplante hepático (TH). A paciente apresentava ainda disfunção renal leve, com sinais ultrassonográficos de rim esponjoso medular. Em novembro de 2014, paciente apresentou quadro de dor abdominal, febre e vômitos, configurando seu primeiro episódio de colangite. Inicialmente, havia sido aventada a possibilidade de hepatectomia com derivação biliodigestiva, porém, nova colangiorressonância evidenciou comprometimento difuso do fígado. Nesse período, realizou colecistectomia e colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) com remoção de cálculos das vias biliares. Em dezembro de 2014, novo internamento com quadro de dor abdominal e febre acompanhada de calafrios, configurando o segundo episódio de colangite. Fez uso de antibioticoterapia com ciprofloxacino e metronidazol, além de CPER com aposição de prótese na via biliar. Em menos de 2(dois) meses, apresentou novo episódio de colangite, seguido ainda de um quarto episódio no mês subse-

quente. Iniciou acompanhamento no serviço de TH do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em 2015, quando colangiorressonância evidenciou dilatação cística dos ramos periféricos da árvore biliar intra-hepática, com microlitíase biliar intra-hepática, além de pelo menos quatro cálculos no interior do terço médio/distal do ducto colédoco, de até 7mm cada. Entre 2015 e 2016, a paciente passou por várias internações devido a episódios repetidos de colangite, tendo sido submetida a sucessivas trocas das próteses biliares. Sem opção de terapêutica clínica, endoscópica ou cirúrgica efetiva, e mantendo escore MELD baixo (12), foi solicitada à Câmara Técnica Nacional, inclusão em fila de transplante hepático como situação especial devido à Doença de Caroli associada a colangites de repetição, que foi deferida. Paciente foi submetida a TH em junho de 2016 necessitando de retransplante no sétimo dia de pós-operatório, devido à trombose da artéria hepática. Passados mais de 5(cinco) anos do TH, encontra-se estável, em uso de micofenolato e tacrolimo.

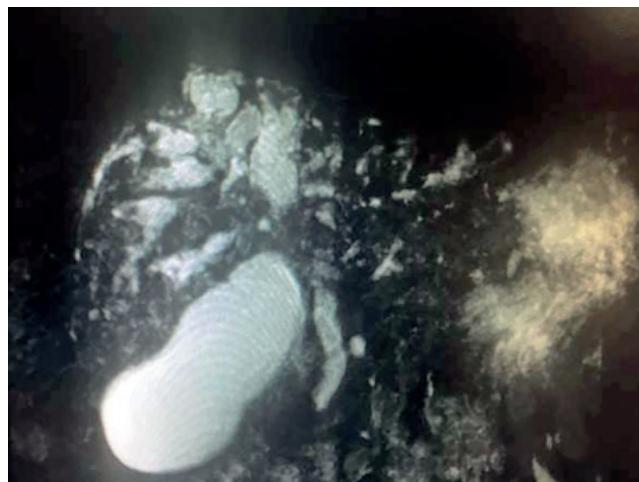


Figura 1 – Colangiorressonância evidenciando dilatações saculares das vias biliares intra-hepáticas de distribuição difusa, porém, de forma mais acentuada em lobo direito

INTRODUÇÃO

A doença de Caroli (DC) é uma condição hereditária rara, caracterizada por dilatação segmentar não obstrutiva de grandes ductos biliares intra-hepáticos, podendo ter envolvimento hepático difuso ou localizado. O acometimento difuso, envolvendo ambos os lobos, é a forma mais comum de apresentação. Quando o comprometimento é unilobar, o lobo esquerdo é o mais frequentemente acometido. O termo “doença de Caroli” é empregado exclusivamente diante do envolvimento das vias biliares de maneira isolada. Síndrome de Caroli refere-se à condição de dilatação cística das vias biliares associada à fibrose hepática periportal e hipertensão portal. A DC manifesta-se igualmente entre homens e mulheres, geralmente antes dos 30 anos de idade. É mais prevalente em pessoas de ascendência asiática. Sua incidência e prevalência não são bem definidas, com estimativa de cerca de 1 em 10.000 nascidos vivos.

Caracteriza-se por ser uma doença autossômica recessiva, envolvendo mutação do gene PKHD1, que afeta a síntese da proteína fibrocistina, resultando em alterações fibrocísticas nos rins e no fígado. Desse modo, a DC é frequentemente associada com doença renal policística autossômica recessiva (ARPKD), rim esponjoso e doença cística medular. A alteração na proteína fibrocistina promove mudanças na composição da bile e na proliferação celular, levando a formação das dilatações nas vias biliares, o que leva à estase biliar, podendo evoluir com litíase intra-hepática, obstrução e colangites recorrentes.

Os sintomas iniciais costumam ser de dor abdominal em hipocôndrio direito, febre e icterícia em decorrência de complicações como hepatolitíase e colangite. O abscesso hepático também pode coexistir. O colangiocarcinoma é a complicação mais temida, chegando a acometer até 5-10% dos casos.

Os exames laboratoriais podem apresentar sinais de colestase com elevação de fosfatase alcalina, gama glutamil transferase e bilirrubina total com predomínio da bilirrubina direta. A função hepática tende a ser preservada inicialmente, podendo haver comprometimento dela quando os pacientes evoluem para cirrose biliar secundária.

A adequada avaliação por exames de imagem é fundamental para o diagnóstico. A ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) mostram dilatações saculares dos ductos intra-hepáticos. A TC, mais frequentemente do que o US, mostra o "central dot sign", sinal considerado patognomônico de DC. Esse sinal traduz a imagem gerada pelos ramos fibrovasculares do trato portal no interior ou na periferia da dilatação biliar o que resulta numa imagem hipodensa ao redor de um ponto central brilhante hiperdenso. A colangioressonância, posiciona-se como exame de primeira escolha para diagnóstico de DC. É acurado em detectar e classificar as dilatações císticas não obstrutivas, bem como avaliar complicações como hepatolitíase e malignidade. Os cistos comunicam-se com a árvore biliar, diferentemente do que ocorre na doença policística hepática, um de seus diagnósticos diferenciais. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é o exame de maior sensibilidade no diagnóstico da DC. Diante de seu caráter invasivo e equiparada à acurácia da colangioressonância, a CPER costuma ser reservada para quando há necessidade de intervenção.

Histologicamente, a doença caracteriza-se por dilatação sacular ou cística do segmento dos ductos biliares intra-hepáticos, com as paredes dos ductos revestidas de epitélio biliar ulcerado.

O tratamento é considerado de suporte, sendo voltado para as complicações. Nos casos de colangite secundária à obstrução, deve-se iniciar antibióticos com cobertura para gram-negativos e anaeróbios. Pode ser necessária a drenagem da via biliar, por meio de CPER.

O ácido ursodesoxicólico pode ser usado na ausência de obstrução de vias biliares, para reduzir a colestase laboratorial e na tentativa de diminuir a formação de bile espessa e de cálculos intra-hepáticos. Alguns autores recomendam segmentectomia, lobectomia ou hepaticojejunostomia dependendo da localização e extensão das dilatações císticas.

O transplante hepático é o único tratamento definitivo disponível no momento para a doença de Caroli, sendo indicado se houver presença de descompensação hepática ou colangite recorrente. A presença de colangiocarcinoma, a princípio, contraindica o TH. Não é raro, no entanto, o achado de pequenos adenocarcinomas focais no explante, o que não necessariamente compromete a sobrevida do paciente.

DISCUSSÃO

Colangite bacteriana é a complicação mais comum da DC e pode ser a apresentação clínica inicial de até 64% dos casos. Sua evolução costuma ser marcada pela ocorrência de episódios repetidos de colangite, numa frequência variável entre os pacientes, com risco de evolução para sepse e morte. Quando recorrentes, acarretam importante prejuízo à qualidade de vida dos pacientes, ainda em idade jovem, com consequente comprometimento do prognóstico a longo prazo.

O diagnóstico da paciente em discussão se deu numa fase ainda assintomática, favorecida pelo seu histórico familiar. Entretanto, episódios frequentes de colangite marcaram sua evolução clínica, com múltiplas internações hospitalares e necessidade de antibioticoterapia endovenosa, bem como de intervenções endoscópicas, com aposição de próteses.

A presença de hepatolítase pode predispor à estase biliar com aumento do risco de colangites. A remoção terapêutica de um cálculo impactado pode ser feita por meio de CPER, mediante

realização de esfincterotomia, varredura com balão, litotripsia ou colocação de endoprótese.

As formas localizadas de acometimento da DC, cujo envolvimento é unilobar, podem ser abordadas com tratamento cirúrgico, mediante realização de hemi-hepatectomia. Ressalta-se que o risco de recorrência da doença no lobo hepático remanescente existe. Diante do comprometimento difuso das vias biliares intra-hepáticas da paciente em questão, essa modalidade cirúrgica não foi aplicada.

O transplante hepático é a única opção terapêutica definitiva para pacientes com acometimento difuso do fígado. Os indivíduos que desenvolvem cirrose biliar secundária, com consequente deterioração da função hepática e descompensação, e aqueles que evoluem com colangites de repetição, costumam ser as principais indicações a esse procedimento.

Para serem contemplados com maior pontuação MELD na fila para TH, precisa ser caracterizada a situação especial por colangite de repetição, sendo necessários dois ou mais episódios de colangite, comprovados por internamentos e uso de antibióticos, dentro de um intervalo de seis meses; ou um episódio com complicações sépticas decorrentes de colangite bacteriana (abscesso hepático ou biliar, meningite bacteriana, endocardite bacteriana, osteomielite bacteriana) ou um episódio com hemocultura positiva para bactérias multirresistentes. Diante do baixo valor de MELD apresentado pela paciente aqui descrita, a utilização dos critérios de priorização para transplante foi determinante para seu prognóstico.

REFERÊNCIAS

ANANTHAKRISHNAN, A.N, SAEIAN, K. Caroli's disease: Identification and treatment strategy. *Curr. Gastroenterol. Rep.* v.9, n.2, p.151-155.2007.

HARRING, T.R.; NGUYEN, M.D.; LIU, H.; *et al.* Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. **J. Surg. Res.**, v.177, n.2, p.365-72, 2012.

KERCKHOVE, L.; MEYER, M.; VERBAANDERT, C.; *et al.* The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. **Transpl. Int.**, v.19, n.5, p.381–388, 2006.

MOSLIM, M.A.; GUNASEKARAN, G.; VOGT, D.; *et al.* Surgical Management of Caroli's Disease: Single Center Experience and Review of the Literature. **J. Gastrointest. Surg.** v.19, n.11, p.2019-27. 2015.

SILVA, A.E.B.; CANÇADO, E.L.R.; PORTA, G.; BIITEN-COURT, P.L.; (Org.). **Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para diagnóstico de doenças colestáticas e hepatite auto-imune** (parte II). Atha Comunicação e Editora, 2014-2015.

SWEENEY, W.E.; AVNER, E.D.; Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. In: ADAM, M.P; ARDINGER, H.H.; PAGON, R.A.; (Editors). **GeneReviews**. Seattle (WA): University of Washington; 2001.

ULMAR, J.; KUDARAVALLI, P.; JOHN, S.; Caroli Disease. In: ABAI, B.; ABU-GOSH, A.; ACHARYA, A.B.; *et al.* (Editors). **Book from StatPearls Publishing**. Treasure Island (FL); 2018.

YONEM, O.; BAYRAKATAR, Y.; Clinical Characteristics of Caroli's disease. **World J. Gastroenterol.**, v.13, n.13, p. 1930-1933, 2007.

CAPÍTULO 19

POLINEUROPATHIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR (PAF) E TRANSPLANTE DOMINÓ

Paulo Ribeiro Nóbrega

Diego de Castro dos Santos

Cyntia Ferreira Gomes Viana

José Huygens Parente Garcia

CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino, 27 anos, grupo sanguíneo O, procedente de Alagoas, foi encaminhado ao Centro de Transplante de Fígado do Ceará (CTFC), com diagnóstico de PAF há 3(três) anos. Quadro clínico caracterizado por fraqueza muscular progressiva e parestesias nos membros inferiores, diarreia e perda de 12 Kg de peso em 3(três) anos. Diagnóstico confirmado por pesquisa genética evidenciando presença da mutação no gene da *transtirretina* (*TTR*) do tipo Val30Met (*pVal30Met*). Diabetes controlado com metformina. Seu irmão, também portador de PAF, foi transplantado de fígado no mesmo serviço. Exames de laboratório e ultrassonografia de abdome (US) sem anormalidades. Foi inscrito na lista de transplante de fígado como situação especial, recebendo escore MELD 20. Paciente concordou e assinou termo de doação do seu fígado nativo para outro receptor da lista única do Estado. Recebeu um enxerto de doador de 29 anos, com morte encefálica pelo TCE. Transplantado pela técnica *piggyback*, com cuidados especiais para preservação dos cotos vasculares do explante, que seriam utilizados em outro receptor. Pós-operatório sem intercorrências e

imunossupressão (IMS) com prednisona, tacrolimo e micofenolato sódico. No entanto, em acompanhamento ambulatorial, apresentou disfunção renal e ascite com necessidade de paracentese. Ressonância magnética (RM) de abdome compatível com estenose da anastomose da cava do enxerto com as veias hepáticas do receptor. Foi submetido a 2(duas) sessões de dilatação endovascular com balão, sem implante de prótese. Evolução com normalização da função renal e desaparecimento da ascite. Decorridos 11 anos do TH, segue vida funcional normal, sem parestesia, fraqueza muscular ou diarreia relevantes clinicamente; funções hepática e renal normais, diabetes controlado com insulina e IMS com tacrolimo e micofenolato sódico.

CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino, 59 anos, grupo O, cirrose pelo vírus da hepatite C, genótipo 3, complicada por ascite, encefalopatia e um episódio de peritonite bacteriana espontânea. Classificado como Child C10 e MELD 18. US doppler com veia porta dilatada e sem trombos. Aceitou receber um enxerto PAF, com esclarecimento sobre riscos e benefícios. Técnica do TH: hepatectomia total padrão com preservação da veia cava inferior. Na banca, o enxerto PAF foi perfundido com solução de preservação habitual; em seguida, um enxerto de veia cava com as veias ilíacas, retirado do doador falecido do transplante PAF, foi anastomosado com as veias hepáticas direita, média e esquerda (Foto 1). O implante do enxerto hepático ocorreu pela técnica padrão. Recebeu alta hospitalar no 10º dia, sem complicações.

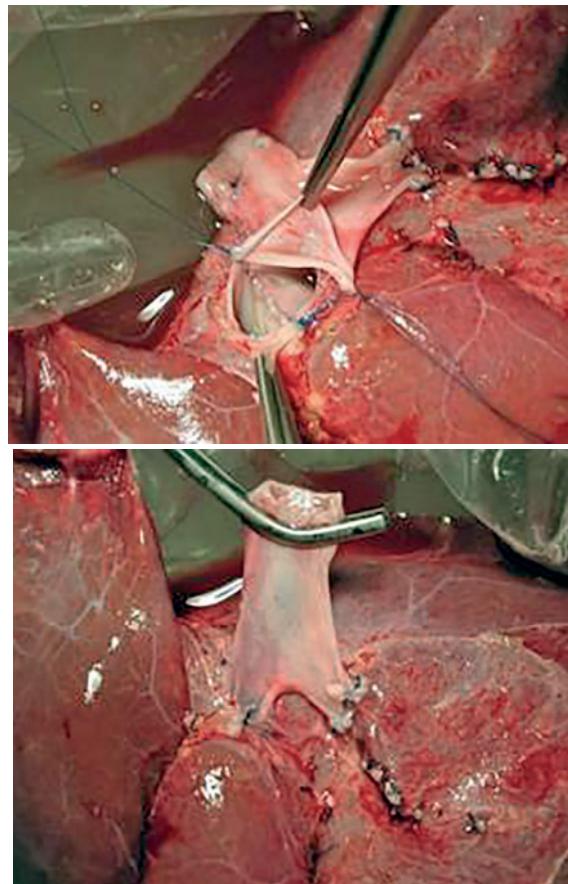


Foto 1 – Cirurgia na banca: enxerto em Y de VCI com as ilíacas com anastomose das veias hepáticas

Em biópsias seriadas, apresentou importante esteatose hepática, revertida após resposta viral sustentada ao tratamento do vírus C com sofosbuvir, daclastavir e ribavirina. Após 11 anos de TF com enxerto PAF, segue com enzimas e função hepática normais, em monoterapia com dose baixa de tacrolimo. Assintomático e sem sinais de recorrência da PAF, seja na avaliação clínica ou em exames complementares.

INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é um grupo de doenças que acometem os nervos periféricos (polineuropatia) através do depósito de amilóide. Trata-se de doença genética autossômica dominante com penetrância incompleta. Esse grupo de doenças é causado por mutações que acarretam alteração da estrutura proteica e seu acúmulo, o qual ocorre na forma de um material amorfo denominado *amiloide*. A proteína mais comumente envolvida é a transtirretina (TTR). Raramente, outras proteínas podem se acumular como amiloide nos nervos periféricos, como a Apolipoproteína A1, Gelsolina e B2-microglobulina. Desse ponto em diante nos concentraremos na PAF relacionada a transtirretina (PAF-TTR). A PAF-TTR é uma polineuropatia de distribuição universal e acomete cerca de 1 em 5.000 indivíduos. A doença é mais prevalente em Portugal (“Doença dos Pezinhos”), Japão e Suécia, sendo o Brasil também uma área endêmica devido sua origem lusitana. A doença acomete igualmente homens e mulheres e tem uma distribuição bimodal por volta dos 30 anos (*early-onset*) e após os 50 anos (*late-onset*). A história familiar pode passar despercebida principalmente nos pacientes com início tardio em que os fatores confundidores da polineuropatia são mais prevalentes. A PAF-TTR é causada por uma mutação no gene da transtirretina. A transtirretina é uma proteína tetramérica carreadora de tiroxina (T4) e retinol. A mutação mais comumente encontrada no gene da transtirretina é a pVal50Met (anteriormente chamada de Val-30Met). Esta mutação está presente em cerca de 88% dos casos e é caracterizada pela substituição de um aminoácido Valina por um metionina na posição 50. Tanto a pVal50Met como as mais de 120 mutações responsáveis pela PAF-TTR desestabilizam a estrutura quaternária da transtirretina, favorecendo a agregação dos monômeros em fibrilas insolúveis (*fibrilas amiloide*). O amiloide

formado ocupa o espaço extracelular, distorce a arquitetura normal dos tecidos e favorece a apoptose celular, sendo as fibras nervosas periféricas e o miocárdio particularmente sensíveis a tal deposição. A análise histopatológica desses tecidos evidencia o material amorfó visível pela coloração “vermelho do congo”, com fenômeno de birrefringênci quando submetido a análise com luz polarizada. O depósito amilóide ocorre potencialmente em qualquer órgão. No entanto, os principais sítios são nervos periféricos (fibras finas autonômicas), coração (sistema de condução), rins e humor vítreo, com sintomas associados, além de pele e tecido subcutâneo de forma assintomática. A grande maioria da produção de transtiretina se dá no fígado, cerca de 90%. O fígado em si, no entanto, não costuma sofrer consequências significativas do depósito amiloide.

Os sintomas costumam iniciar com a perda de fibras finas por volta dos 30- 40 anos. A neuropatia é o principal sintoma e caracteriza-se por alteração de sensibilidade com hiperestesia em pés e por uma disfunção de fibras de fino calibre autonômicas, resultando em alterações da sudorese, hipotensão postural, alterações intestinais (diarreia e/ou constipação alternadas) e alterações urinárias (tardias e marcadoras de pior prognóstico), seguida pelo acometimento de fibras de grosso calibre levando ao comprometimento motor. Formas de início tardio, após os 50 anos (*late-onset*), são relatadas e podem ter apresentação atípica, iniciando com distúrbio da marcha, síndrome do túnel do carpo bilateral (achado que deve levantar a suspeita de PAF em pacientes com polineuropatia), muitas vezes sem as manifestações autonômicas precedentes. Sintomas sistêmicos podem estar presentes em todas as formas e refletem o depósito de amiloide em outros órgãos e tecidos, levando a opacidades vítreas, glaucoma, síndrome nefrótica, cardiomiopatia hipertrófica e até déficits do sistema nervoso central.

Polineuropatia apresenta-se como axonal na eletroneuromiografia (ENMG) na maioria dos casos, mas em 10-20% dos

casos pode ser desmielinizante, fazendo diagnóstico diferencial com polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC), o qual pode ser facilitado pela pouca resposta à terapia imunossupressora em casos de PAF. O diagnóstico pode ser complexo em fases iniciais, pois a ENMG típica avalia apenas as fibras de médio e grosso calibre, que são acometidas tarde, principalmente na faixa dos 30 anos. Para um diagnóstico precoce é necessária uma avaliação autonômica, com reflexo cutâneo simpático, teste de axônio sudomotor (reflexo cutâneo simpático), variabilidade do R-R no ECG ou biópsia de pele com contagem de fibras finas. A confirmação pode ser feita por biópsia de pele e subcutâneo com coloração vermelho-congo ou nos casos de uma polineuropatia com história familiar o diagnóstico pode ser estabelecido com a pesquisa do gene TTR mutado.

A doença é dividida clinicamente em 3(três) estágios. No estágio I, o paciente deambula sem apoio; no estágio II, já necessita de apoio para deambular e no estágio III, está cadeirante ou acamado. A divisão em estágios é fundamental para avaliar prognóstico e definir conduta terapêutica. A mediana de sobrevida sem tratamento após o diagnóstico da neuropatia é de 11 anos.

Em pacientes com PAF, embora todas as células possuam o gene TTR mutado, a grande expressão gênica (produção da proteína) é hepática. Assim, a retirada do fígado reduz em quase 90% a transtiretina sérica. Baseado nesse princípio, o primeiro tratamento desenvolvido para a PAF ocorreu na década de 1990 por meio do TH. Como o fígado dos pacientes com PAF apresenta pouco depósito de TTR e é funcional, o transplante pode ser feito em “dominó” (o fígado do paciente com PAF é doado para um paciente com insuficiência hepática de outra etiologia). Em média, a transtiretina mutada leva em torno de 30 anos para se acumular a ponto de gerar sintomas, o que daria uma sobrevida excelente para o receptor do fígado de um portador de PAF. O transplante

é melhor indicado para pacientes jovens (<50 anos), com pouco tempo de doença (<10 anos), menos comprometidos (estágio I, no máximo estágio II) e com pouca disautonomia, pouca miocardio-патia, além de estado nutricional preservado.

Uma segunda forma de tratamento é tentar estabilizar a estrutura quaternária (espacial) dos tetrâmeros da transtirretina, evitando assim sua deposição. Nesse grupo, a droga mais utilizada é o Tafamidis®, que liga no centro estabilizando as duas metades do tetrâmero. A medicação mostrou melhora da qualidade de vida com boa tolerância, mas apenas 30% dos pacientes responderam a longo prazo, com efeitos menos intensos em pacientes idosos. Está indicada apenas para pacientes no estágio I, de preferência com sintomas leves.

A grande revolução na terapia da PAF é a terapia genética de inibição da expressão gênica (não afeta a estrutura do DNA, portanto, não é terapia gênica) com o Patisiran (Onpattro®) e Inotersen (Tegsedi®). O Patisiran utiliza um mecanismo de RNA de interferência silenciador, consistindo em uma molécula que se liga ao RNA mensageiro responsável pela produção da TTR e leva assim a sua degradação, evitando a produção da proteína. Patisiran mostrou melhora da qualidade de vida e das escalas de neuropatia em mais de 50% dos pacientes, incluindo idosos e casos mais avançados. Está indicado em pacientes no estágio I e II. O Inotersen é um oligonucleotídeo antisense (OSA) que também se liga no RNAm, no caso no núcleo, e leva a sua degradação. Os resultados clínicos foram bem semelhantes ao Partiram, que está indicado para estágio I e II. Apresenta um risco de plaquetopenia, inclusive com eventos hemorrágicos que devem ser monitorizados.

Em resumo, a PAF é uma doença genética grave, progressiva e tratável. O arsenal terapêutico tem se ampliado recentemente, com drogas cada vez mais eficazes, mas o TH continua sendo uma terapêutica extremamente eficaz e com perfil de segurança

razoável, principalmente em pacientes jovens e com manifestações clínicas iniciais. O objetivo do TH é prevenir o avanço da doença e novas complicações, mas os danos já instalados podem não ser revertidos, havendo relatos inclusive de alguns casos de progressão mesmo após o TH.

DISCUSSÃO

A utilização do explante PAF em outro receptor com doença hepática estabelecida, o transplante dominó, tem a vantagem de aumentar o *pool* de enxertos com um fígado anatômica e funcionalmente normal, permitir um baixo tempo de isquemia e a perspectiva de um longo tempo de latência até o desenvolvimento de PAF no receptor. Na legislação brasileira, são aceitos receptores acima de 40 anos de idade. No protocolo do CTFC, o receptor de enxerto PAF precisa ter idade superior a 55 anos e não apresentar trombose portal.

A maior dificuldade é a reconstrução da drenagem através das veias hepáticas. Serviços europeus, como o Hospital Universitario de Bellvitge na Espanha, publicaram uma série de 39 transplantes dominó: os 22 casos iniciais foram realizados pela técnica clássica com circulação extracorpórea (CEC); no entanto, os últimos 17 casos foram transplantados por duplo *piggyback*. Atualmente, o duplo *piggyback* é a técnica padrão para o TH dominó, evitando CEC e mantendo a estabilidade hemodinâmica. Como as veias hepáticas direita, média e esquerda ficam curtas no enxerto PAF, há necessidade de reconstrução vascular na banca. Há várias opções, incluindo prótese sintética, mas enxertos do doador falecido são os mais utilizados, como a cava com bifurcação das ilíacas, veia porta em Y e aorta. Nos 8(oito) casos de transplante dominó realizados no CTFC, optamos pelo enxerto de veia cava com as ilíacas (Figura 1). O receptor de enxerto PAF evoluiu sem complicações relacionadas à técnica cirúrgica. No entanto, o pa-

ciente portador de PAF, que recebeu enxerto de doador falecido, evoluiu com ascite secundária a estenose da anastomose cava-caval término lateral. É possível que os cotos das veias hepáticas direita e esquerda/média tenham ficado curtos e dificultado a anastomose. Nessa situação, poderíamos ter optado por uma anastomose caval látero-lateral. Essa complicaçāo foi tratada, com sucesso e em definitivo, por dilatação percutânea transjugular.

A despeito do domínio da técnica e dos excelentes resultados imediatos para o receptor do enxerto PAF, têm sido descritos apagamento de sintomas de neuropatia em apenas 6 anos pós TH e a detecção de depósitos amiloides em até 2(dois) ou 3(três) anos em pacientes sem sintomas. Os receptores de fígado PAF, portanto, devem entrar em programa de vigilância neuro e cardiológica. Uma vez detectados sinais iniciais de PAF, deve-se avaliar a instituição de terapêutica farmacológica e, até mesmo, considerar retransplante precoce com enxerto não PAF.

REFERÊNCIAS

- CARVALHO, A.; ROCHA, A.; LOBATO, L.; Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges. **Liver Transpl.**, v. 21, p. 282-292, 2015.
- DE LA SERNA, S.; LLADO, L.; RAMOS, E.; *et al.* Technical options for outflow reconstruction in domino liver transplantation: a single European Center Experience. **Liver Transpl.**, v.21, p.1051-1055, 2015.
- ERICZON, B.G.; WILCZEK, H.E.; LARSSON, M.; *et al.* Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? **Transplantation**, v. 99, p.1847-1854, 2015.
- GARCIA, J.H.P.; VASCONCELOS, J.B.M.; COSTA, P.E.G.; *et al.* Domino liver transplantation with double piggyback: is this

the best technique? A case report. **Transplant Proc.**, v.38, n.9, p.2968-2970, 2006.

GERTZ, M.A.; DISPENZIERI, A.; Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy. A systematic review. **JAMA**, v.324, n.1, p.79-89. 2020.

GERTZ, M.A.; Mauermann, M.L.; Grogan, M.; Coelho, T; Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. **Brain Behav.** v.9, n.9, p. e01371, 2019.

MARQUES, H.P.; RIBEIRO, V.; ALMEIDA, T.; *et al.* Long-term results of domino liver transplantation for hepatocellular carcinoma using the “double piggy-back” technique: A 13-year experience. **Ann Surg.** v.262, n.5, p.749-756. 2015.

CAPÍTULO 20

DOENÇA HEPÁTICA POLICÍSTICA

*Carlos Eduardo Lopes Soares
Ramon Rawache Barbosa Moreira de Lima
Gustavo Rêgo Coelho*

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 54 anos, iniciou quadro de pirose e plenitude pós-prandial há 8 (oito) anos, sendo diagnosticada doença policística hepato-renal. Evoluiu com piora progressiva, associando-se à adinamia, regurgitação, hiporexia e importante distensão abdominal que têm limitado suas atividades diárias, impactando na qualidade de vida. Foi encaminhada ao serviço para avaliação de transplante hepático (TH) por síndrome compartmental. Ao exame físico, apresentava abdome globoso, muito distendido e doloroso à palpação, com massa ocupando epigástrico, hipocôndrios e se estendendo até a pelve. Exames laboratoriais mostravam Hb 11,9 g/dL; plaquetas 159.000/uL; bilirrubinas 0,65 mg/dL; albumina 4,0 g/dL; creatinina 0,8 mg/dL; sódio 136mEq/dL; escore MELD 8. A ultrassonografia abdominal mostrou fígado de dimensões acentuadamente aumentadas, com múltiplos cistos simples e dilatação das vias biliares, além de rins aumentados e policísticos. Tomografia Computadorizada (TC) de abdome evidenciou múltiplos cistos, sem realce pelo contraste, ocupando quase totalidade do parênquima hepático (Fotos 1 e 2), além de múltiplos cistos renais de características semelhantes.



Foto 1 – Tomografia Computadorizada com múltiplos cistos hepáticos e renais



Foto 2 – Tomografia Computadorizada com múltiplos cistos hepáticos e renais

Após avaliação da equipe de TH, devido ao extenso comprometimento do parênquima hepático pelas lesões císticas e quadro clínico de importante redução na qualidade de vida por síndrome compartimental, o caso foi enviado para Câmara Técnica Estadual, com aprovação para situação em especial com MELD 20. O TH foi realizado com enxerto de doador falecido de 69 anos. Hepatectomia total com preservação de veia cava inferior (técnica de *piggyback*) e implante do enxerto pela técnica padrão, com tempos de cirurgia de 3,40 horas, de isquemia fria de 5,57 horas e de isquemia quente de 24 minutos, sem necessidade de transfusões (Fotos 3 a 5). Pós-operatório evoluiu sem intercorrências, recebendo alta no 6º PO. Paciente segue em acompanhamento após mais 4(quatro) anos de TH, em monoterapia com tacrolimo, mantendo função hepática e renal normais e excelente qualidade de vida.

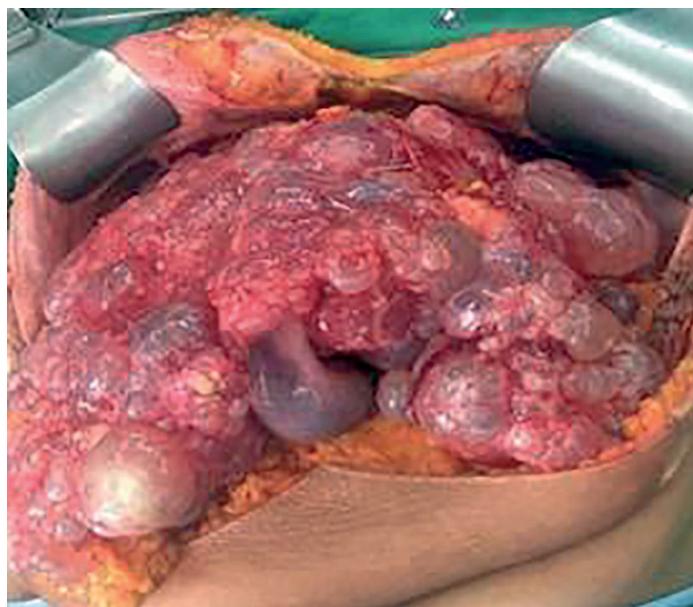


Foto 3 – Explante pesando 5,85 Kg evidenciando a presença de múltiplos cistos



Foto 4 – Explante pesando 5,85 Kg evidenciando a presença de múltiplos cistos

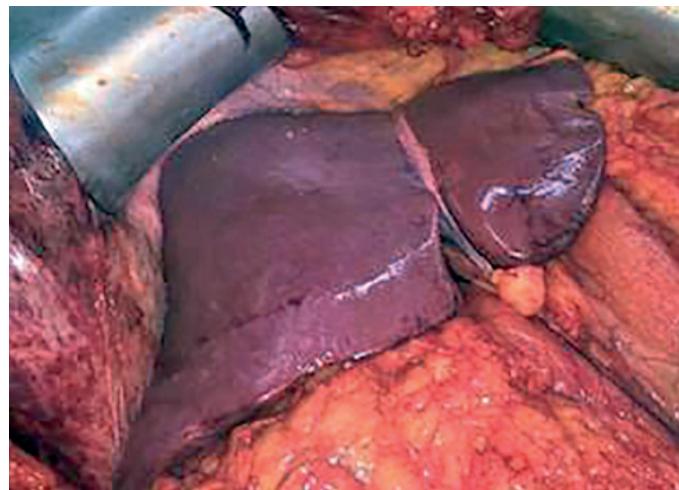


Foto 5 – Enxerto com excelente perfusão

INTRODUÇÃO

A doença hepática policística (DHP) é uma afecção genética rara, caracterizada pelo surgimento de múltiplos cistos no parênquima hepático de forma isolada ou associada a cistos renais (doença renal policística autossômica dominante ou recessiva) (Quadro 1).

A maioria dos pacientes é inicialmente assintomática, evoluindo com sintomas relacionados à hepatomegalia, como dor, saciedade precoce, distensão abdominal, anorexia, refluxo gastroesofágico e dispneia. A restrição alimentar pode levar à desnutrição grave, cuja identificação tende a ser atrasada pelo fato da perda de peso ser mascarada pela distensão abdominal. Além disso, em casos avançados, a hepatomegalia pode levar à obstrução do fluxo venoso por efeito de massa, resultando em hipertensão portal (35% dos casos), ascite, hemorragia varicosa e/ou esplenomegalia. Embora a doença renal policística possa levar à insuficiência renal devido a destruição do parênquima renal, na DHP geralmente não ocorre insuficiência hepática mesmo em estágios avançados.

Quadro 1 - Principais formas da doença hepática policística

Doença	Mutação dos genes	Envolvimento renal
Doença renal policística autossômica dominante	<i>PKD1, PKD2, GANAB</i> (<1%)	Sim
Doença renal policística autossômica recessiva	<i>PKHD1</i>	Sim
Doença hepática policística isolada	<i>PRKCSH, SEC63, LRP5, GANAB, ALG8, SEC61B, PKHD1</i>	Em geral, não

Fonte: ZHANG *et al.* 2020.

Os principais fatores de risco para desenvolvimento e progressão dos cistos são idade (35-45 anos), sexo feminino, fontes

de estrogênio exógeno e multiparidade. Os cistos raramente estão presentes durante a infância e, geralmente, surgem a partir dos 20 anos. Frequentemente, não há alteração nos testes de função hepática, mas os níveis de enzimas hepáticas e bilirrubina total podem estar elevados em casos avançados. O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem, como US e TC de abdome. A ressonância magnética (RM) é indicada em caso de queixas algícas, para identificar hemorragia intracística. Um número superior a 20 cistos é o critério padrão para diagnóstico ou quando o número de cistos for maior que 4(quatro) em um paciente com histórico familiar de DHP. Apesar de diferentes genes envolvidos no mecanismo fisiopatológico da DHP (Quadro 1), a progressão clínica geralmente é semelhante, independentemente do tipo.

A classificação de Gigot (Quadro 2) é a mais utilizada para avaliação de DHP, levando em consideração o número de cistos, o tamanho e a área remanescente de parênquima hepático. A classificação de Scneldorfer (Quadro 3) é mais complexa e abrange a presença de sintomas e o envolvimento venoso, sendo utilizada principalmente para avaliar propostas cirúrgicas (fenestração, hepatectomia parcial ou transplante).

Quadro 2 – Classificação de Gigot

	Número de cistos	Tamanho dos cistos	Área remanescente de parênquima hepático
Gigot tipo I	<10	Grande (>10 cm)	Grande
Gigot tipo II	Múltiplos	Pequeno ou médio	Grande
Gigot tipo III	Múltiplos	Pequeno ou médio	Pequena

Fonte: ABU-WASEL *et al.*, 2013.

Quadro 3 – Classificação de Schnelldorfer

	Tipo A	Tipo B	Tipo C	Tipo D
Sintomas	Ausente ou leve	Moderado ou grave	Grave (ou moderado)	Grave (ou moderado)
Número e tamanho dos cistos	Poucos	Poucos, mas de grande tamanho	Poucos e de pequeno tamanho	Poucos a numerosos
Número de segmentos preservados	>3 segmentos	≥2 segmentos	≥1 segmento	<1 segmento
Oclusão da VP ou VH nos segmentos preservados	Moderada	Ausente	Ausente	Presente
Tratamento recomendado	Observação ou tratamento medicamentoso	Fenestração dos cistos	Hepatectomia parcial com possível fenestração de cistos remanescentes	Transplante hepático

Fonte: AUSSILHOU *et al*, 2018.

As principais complicações dos cistos são hemorragia e infecção. A hemorragia intracística ocorre em 10% a 30% dos casos, principalmente em cistos grandes, e os sintomas envolvem dor súbita em região subcostal direita que desaparece após alguns dias, sem febre ou alterações laboratoriais. Na RM, é possível identificar um sinal hiperintenso em T1 no cisto com uma interface ou nível líquido/líquido. A infecção dos cistos hepáticos é mais rara, ocorrendo em menos de 10% dos casos. As manifestações clínicas incluem dor e febre associadas à elevação dos níveis de PCR e espessamento da parede dos cistos no exame de imagem, desde que seja comprovada a ausência de hemorragia intracística pela RM. A TC possui baixa sensibilidade para o

diagnóstico de infecção e o PET FDG é o exame preferível para a localização exata do processo infeccioso.

A intervenção médica na DHP está indicada quando há sintomas e/ou complicações relacionadas aos cistos e ao volume hepático. Portanto, em pacientes assintomáticos é recomendado apenas o acompanhamento, não sendo necessário nenhum tratamento específico.

DISCUSSÃO

A DHP possui ampla variação de apresentação clínica. A maioria dos pacientes são assintomáticos e sem complicações importantes. Nos casos sintomáticos, as principais manifestações estão relacionadas a fenômenos compressivos e o impacto na qualidade de vida, devido a distensão abdominal e limitação das atividades diárias.

Neijenhuis *et al*, em uma série de casos recentes, avaliou os sintomas e o impacto do volume hepático na qualidade de vida de 83 pacientes com diagnóstico de DHP por meio dos questionários PLD-Q e SF-36, respectivamente. Os pacientes foram classificados com base no volume do fígado corrigido pela altura em doença leve (<1600 ml), moderada (1600-3200 ml) e grave (>3200 ml). O estudo mostrou que pacientes com maior volume apresentaram maior carga de sintomas (plenitude, distensão abdominal, dispneia, diminuição do apetite, náuseas) ($p<0,001$), com exceção da dor abdominal ($p=0,088$). A qualidade de vida avaliada por meio de escores do componente físico foram significativamente menores em pacientes com doença moderada ($p=0,007$) e grave ($p<0,001$) em comparação com a população geral.

O tratamento da DHP faz-se necessário nos casos sintomáticos e varia de acordo com os sintomas e extensão do comprometimento hepático. Por ser uma doença benigna, que não evolui para insuficiência hepática, é fundamental a avaliação especializada na indicação de cada terapia.

O tratamento medicamentoso está, atualmente, baseado no uso de análogos de somatostatina (octreotide e lanreotide), capazes de inibir o crescimento dos cistos por meio da interação com receptores da somatostatina, presentes na superfície da parede do cisto, reduzindo os níveis de AMPc do epitélio do ducto biliar. Contudo, revisão sistemática recente mostrou que embora o uso de análogos da somatostatina reduzam o volume hepático, a melhora da qualidade de vida e alívio dos sintomas eram limitados, além da recidiva frequente, ou mesmo efeito rebote, após a suspensão da droga.

Uma opção terapêutica é a punção e aspiração de cistos volumosos seguido de injeção de substâncias esclerosantes, principalmente em pacientes com cisto único gigante, como Gigot tipo I. Os agentes esclerosantes mais usados são etanol, oleato de etanolamina e minociclina. Apesar da redução dos sintomas e remissão parcial do volume dos cistos, as taxas de recidiva em pacientes com DHP são altas. Além disso, a maioria dos pacientes com DHP possuem múltiplos cistos, inviabilizando o uso dessa técnica.

A fenestração de cisto hepático por laparoscopia é um método eficaz para redução do volume hepático em determinados casos, especialmente em Gigot tipo I-II ou Schenelldorfer tipo B. Essa técnica tem a limitação relacionada ao tamanho e quantidade de cistos, pois a maioria são múltiplos e pequenos, inviabilizando esse procedimento.

As hepatectomias segmentares são uma alternativa quando o segmento hepático responsável pelo aumento do volume hepático for passível de ressecção. A limitação desse método está relacionada à morbidade da ressecção maior, associada a recorrência nos segmentos hepáticos remanescentes.

O TH é a única opção terapêutica definitiva, com excelente alívio dos sintomas a curto e longo prazo, entretanto, deve-se ponderar a indicação, pois, em geral, são pacientes com função hepática normal. O TH é um procedimento de morbi-mortalidade

considerável, além da necessidade de imunossupressão por tempo indeterminado com suas consequências.

A indicação do TH, geralmente, decorre da síndrome compartmental abdominal, causada pelo grande volume hepático por cistos disseminados no parênquima, provocando extrema perda de qualidade de vida aos doentes. O caso que se encaixa nesses critérios é encaminhado para avaliação da Câmara Técnica Estadual de Transplantes, após ampla discussão com a equipe multidisciplinar e exposição detalhada dos riscos e benefícios para o paciente e familiares. Caso aprovado, o paciente é listado para TH como situação especial com MELD 20, escore semelhante ao do carcinoma hepatocelular.

Em pacientes com hepatomegalia muito sintomática e insuficiência renal crônica, o transplante combinado fígado- rim, a partir do mesmo doador falecido, é a melhor opção terapêutica. Uma importante vantagem do transplante combinado é a maior tolerância imunológica do rim quando comparado com o transplante de rim isolado.

As maiores séries publicadas de TH (combinado ou não ao transplante renal) em pacientes com DHP variam de 42 a 271 transplantes. As taxas de mortalidade precoce variaram de 7% a 17%. As principais complicações no pós-operatório são decorrentes de sepse e complicações vasculares. O prognóstico a curto prazo é semelhante ao transplante por outras causas e chega a ser superior a longo prazo. A sobrevida em 1(um) a 3(três) anos é de 93% e 92%, em pacientes com TH isolado e 86% e 80% em pacientes com transplante combinado fígado- rim.

No nosso serviço, realizamos 8 TH por DHP, com 100% de sucesso, correspondendo a 0,25% das indicações de TH. Todos os pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 51,3 anos. Em 20% dos casos, o transplante combinado fígado- rim foi realizado. Apenas uma paciente faleceu tardivamente após o TH,

devido a um câncer de mama. Todas as pacientes estão em acompanhamento e extremamente satisfeitas com o resultado do TH.

REFERÊNCIAS

- ABU-WASEL, B.; WALSH, C.; KEOUGH, V.; *et al.* Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. **World J. Gastroenterol.** v.19, n.35, p.5775-86. 2013.
- ALSAGER, M.; NEONG, S.F.; GANDHI, R.; *et al.* Liver transplantation in adult polycystic liver disease: The Ontario experience. **BMC Gastroenterol.** v.21, n.1, p.115, 2021.
- AUSSILHOU, B.; DOKMAK, S.; DONDERO, F.; *et al.* Treatment of polycystic liver disease. Update on the management. **J. Visc. Surg.** v.155, n.6, p. 471-481. 2018.
- CNOSEN, W.R.; DRENTH, J.P.; Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. **Orphanet J. Rare Dis.** p.69, 2014.
- DING, F.; TANG, H.; ZHAO, H.; *et al.* Long-term results of liver transplantation for polycystic liver disease: Single-center experience in China. **Exp. Ther Med.**, v.17, n.5, p.4183-4189. 2019.
- GEVERS, T.J.; DRENTH, J.P.; Diagnosis and management of polycystic liver disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** v.10, n.2, p.101-8. 2013.
- NEIJENHUIS, M.K.; KIEVIT, W.; VERHEESEN S.M.; *et al.* Impact of liver volume on polycystic liver disease-related symptoms and quality of life. **United European Gastroenterol J.**, v.6, n.1, p.81-88, 2018.
- VAN AERTS, R.M.M.; VAN DE LAARSCHOT, L.F.M.; BANALES, J.M.; Clinical management of polycystic liver disease. **J. Hepatol.** v.68, n.4, p. 827-837. 2018.

CAPÍTULO 21

HEMANGIOENDOTELIOMA

Amaury de Castro e Silva Filho

Vitor Teixeira Holanda

Kevyn Alisson Nascimento Gurgel

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 37 anos, apresentava desde 2016, quadro de dor abdominal, principalmente em flanco direito, que melhorava com analgésicos. Nega comorbidades prévias, bem como etilismo ou tabagismo. Apresentava bom estado geral com abdome plano, doloroso à percussão em flanco direito, sem dor à descompressão ou visceromegalias. A tomografia computadorizada (TC) de abdome no início do quadro, evidenciou 3(três) nódulos hepáticos com características de hemangioma, o maior medindo 3 cm. No entanto, em abril de 2020, após exacerbação da dor em flanco direito, ultrassonografia (US) de abdome evidenciou múltiplos nódulos hepáticos iso-hipoecogênicos, com fino halo hipoecóico, e bem delimitados, o maior deles com focos de calcificação grosseira, com aparente extensão capsular (Foto 1).



Foto 1 – Múltiplos nódulos hepáticos iso-hipoecogênicos ao US de abdome

Ressonância magnética (RM) do abdome superior evidenciou lesões hepáticas múltiplas de aspecto heterogêneo, com captação pelo meio de contraste, algumas determinando retração capsular, sugestivas de lesões secundárias. Endoscopia digestiva alta e colonoscopia, para pesquisa de possível sítio primário, foram normais. TC de tórax e cintilografia óssea sem doença a distância. Em seguida, foi indicada biópsia hepática percutânea guiada por TC, cujo histopatológico evidenciou neoplasia maligna indiferenciada. O estudo imunohistoquímico demonstrou expressão significativa de CD31, C34 e Fator VIII, indicando um tipo endotelial de neoplasia, compatível com hemangioendotelioma epitelióide (Foto 2).

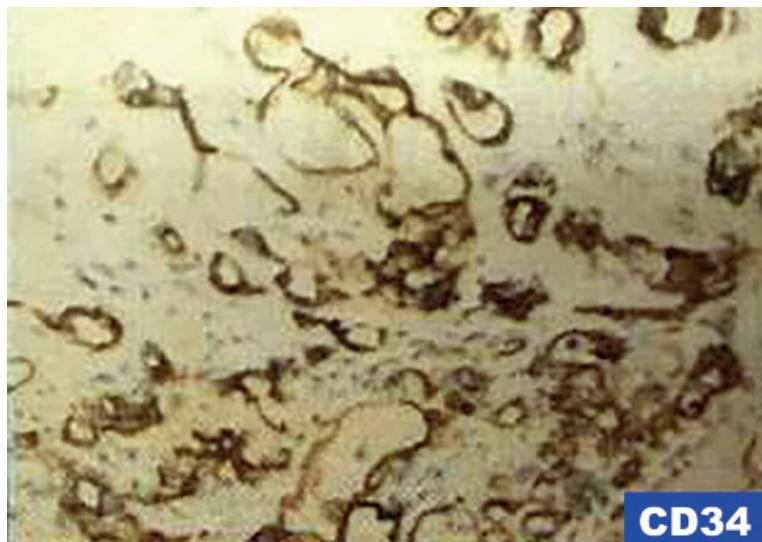


Foto 2 – Expressão do marcador CD34 na imunohistoquímica

Com diagnóstico de hemangioendotelioma irressecável, restrito ao fígado, o referido caso foi submetido à Câmara Técnica Estadual de Transplante de Fígado, sendo deferida situação especial, com MELD 20, de acordo com a legislação vigente. Em abril de 2021, paciente foi transplantada com enxerto de doador falecido, pela técnica clássica, com ressecção de veia cava inferior, devido ao amplo envolvimento tumoral do fígado nativo, sem intercorrências (Foto 3). Encontra-se em acompanhamento ambulatorial, em uso de tacrolimo, e com exames dentro da normalidade.



Foto 3 – Explante hepático, com doença multinodular

INTRODUÇÃO

O hemangioendotelioma epitelióide (HEH) é um tipo raro de neoplasia de origem vascular, descoberto na década de 1980, com frequência na população geral inferior a 1(um) a cada 1 (um) milhão de indivíduos, acometendo mais comumente mulheres na 3^a e 4^a décadas de vida, em diversos sítios (fígado, pulmões, ossos, ovários, próstata etc.). Histologicamente é composto por células de origem endotelial, corando-se na imunohistoquímica por marcos vasculares, como CD34, CD31 e fator VIII.

O curso clínico do HEH é bastante variado, podendo comportar-se como um simples hemangioma ou até manifestar-se de forma mais agressiva. Apesar de indolente, há uma baixa sobrevida

a longo prazo, de 5% em 5 anos. Cerca de 25% dos pacientes são assintomáticos e, quando sintomáticos, apresentam sintomas vagos e variados, como náuseas e perda ponderal, sendo as queixas abdominais as mais comuns, como dor ou desconforto abdominal. Há casos descritos de evolução para insuficiência hepática. Nos exames de laboratório, as enzimas canaliculares são as mais comumente alteradas.

Na TC de abdome, manifesta-se comumente como lesões multifocais, bem delimitadas, de baixa densidade, com enchimento centrípeto do contraste na fase arterial e aparência homogênea nas fases portal e tardia. Na RM, dois achados comuns: um anel hiper-captante externamente enquanto o centro apresenta-se com hiposinal e um anel externo hipocaptante com um centro em hipersinal.

PET CT pode ser útil no estadiamento da doença, pois estas células de origem endotelial apresentam captação para fator VIII, CD31 e CD34. As metástases são reportadas em até 27% dos pacientes, e são mais comuns nos pulmões.

O diagnóstico de HEH é suspeito por achados clínicos e radiológicos, porém, a biópsia com estudo anatomo-patológico é essencial. Os achados típicos são presença de células do tipo epitelial ou dendrítica, com citoplasma apresentando eosinofilia, além da presença de CD31, CD34 ou fator VIII na imuno-histoquímica.

A ressecção, quando tecnicamente possível, é o principal tratamento, independentemente da doença extra-hepática. Porém, o HEH comumente é multifocal. Frequentemente, não é possível a ressecção curativa e a paliativa deve ser evitada, pois há um comportamento agressivo dos nódulos hepáticos restantes após hepatectomia parcial, provavelmente por causa do estímulo da regeneração hepática.

Regimes de quimioterapia e imunoterapia também podem ser empregados, como Apatinibe e Sorafenibe, porém, com baixa efetividade na sobrevida a longo prazo.

DISCUSSÃO

O HEH, por ser uma neoplasia maligna rara, de reconhecimento relativamente recente (~40 anos) e que se apresenta com sintomas vagos em pacientes jovens e sem comorbidades, tem seu rastreio limitado. O próprio diagnóstico, frequentemente, é realizado de forma incidental em exames de imagem. É comum ainda se apresentar com diagnósticos imprecisos ou rotulados como outras neoplasias hepáticas como hemangioma, colangiocarcinoma ou até mesmo implantes secundários, como visto no caso clínico apresentado.

A demora para definição diagnóstica e programação para o melhor tratamento, que seria a ressecção, é inviabilizada por apresentarem-se em estágios avançados no momento do diagnóstico. Nesse contexto, o transplante hepático (TH) para aqueles pacientes com doença irressecável, porém sem doença metastática, se torna um tratamento com boa sobrevida a longo prazo.

O transplante hepático permanece como o tratamento mais utilizado para o HEH e oferece a melhor sobrevida na doença multifocal. Nos Estados Unidos da América, assim como no Brasil, o HEH é uma indicação prevista de situação especial para inclusão na fila de TH. Em um estudo da Universidade da Pensilvânia, com 88 casos de TH por HEH, o escore MELD calculado inicial dos pacientes listados variava entre 6 – 9, e a albumina sérica entre 3,4 – 4,3 g/dL, o que demonstra a necessidade de um escore “artificial” para esses pacientes. Nesse mesmo estudo, a sobrevida pós-TH em 1, 3 e 5 anos foi, respectivamente, de 88,6%, 78,9% e 77,2%.

Devido ao comportamento biológico imprevisível do HEH, um ponto bastante discutido é o momento correto para o TH. Na Europa, estudos sugerem que o tempo de espera em fila de transplante inferior a 120 dias, estaria associado a pior prognóstico, já que um tempo menor em fila não permite a observação do

comportamento biológico do tumor. Além disso, outros pontos ainda estão pouco esclarecidos, como a associação de tratamentos neoadjuvantes e a ressecção de metástase em órgãos adjacentes como o pulmão.

Portanto, essa patologia rara, de descoberta recente e pouco difundida, precisa estar mais presente nas hipóteses diagnósticas dos pacientes jovens e é necessária agilidade no encaminhamento para centros de referência para o tratamento mais adequado, pois há uma diferença significativa na sobrevida a longo prazo se o tratamento cirúrgico (ressecção ou transplante) for bem-sucedido.

REFERÊNCIAS

- AMER, A.; WILSON, C.H.; MANAS, D.M.; Liver transplantation for unresectable malignancies: Beyond hepatocellular carcinoma. *Euro J Surg Oncol.* v.45, n.12, p.2268-2278, 2019.
- BIOULAC-SAGE, P; LAUMONIER, H.; LAURENT, C.; *et al.* and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis.* v.8, n.3, p.302–314, 2008.
- BRAHMBHATT, M.; PRENNER, S.; BITTERMANN, T.; Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma is facilitated by exception points with acceptable long-term outcomes. *Transplantation.* v.104, n.6, p. 1187–1192, 2020.
- KOU, K.; CHEN, Y.; ZHOU, J.; SUN, X.; SUN, D.; LI, S; *et al.* Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Update on diagnosis and therapy. *World J. Clin. Cases.* v.8, n.18, p.3978-3987, 2020.
- LAI, Q.; FEYS, E.; KARAM, V.; *et al.* Hepatic epithelioid hemangioendothelioma and adult liver transplantation: proposal for a prognostic score based on the analysis of the ELTR-ELITA registry. *Transplantation,* v.101, n.3, p.555-564, 2017.
- MADARIAGA, J.R.; MARINO, I.R.; KARAVIAS, D.D.; *et al.* Long-term results after liver transplantation for primary he-

patic epithelioid hemangioendothelioma. **Ann. Surg. Oncol.** v.2, n.6, p.483–487, 1995.

ROSENBERG, A.; AGULNIK, M.; Epithelioid hemangioendothelioma: update on diagnosis and treatment. **Curr. Treat. Options Oncol.** v.19, n.4, p.1-8, 2018.

STUDER LL, SELBY DM. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. **Arch. Pathol. Lab. Med.** v.142, n.2, p.263-267, 2018.

CAPÍTULO 22

METÁSTASE HEPÁTICA DE TUMOR NEUROENDÓCRINO

Carlos Eduardo Lopes Soares

Gustavo Rêgo Coêlho

Duílio Reis da Rocha Filho

Ana Rosa Pinto Quidute

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 43 anos, com diagnóstico, há 5 anos, de metástases hepáticas com biópsia compatível com tumor neuroendócrino (Ki67 de 7%, CD56, CDX2, CK7, sinaptofisina e vilina positivos). O perfil imuno-histoquímico sugere sítio primário de provável localização em trato gastrointestinal alto, embora não identificado por endoscopia digestiva alta ou colonoscopia. A tomografia computadorizada abdominal evidenciou a presença de múltiplas metástases hepáticas com lesões heterogêneas de limites mal definidos, sendo a maior no segmento I/V medindo cerca de 9,9 x 9,8 cm. Devido à dificuldade inicial de acesso a análogo da somatostatina, realizou tratamento com interferon, interrompido devido a toxicidade. Em seguida, após a disponibilização do medicamento, manteve-se com o uso mensal de octreotida-LAR. Evoluiu com síndrome compartimental, desnutrição importante (status 4; IMC 18,6), dispneia progressiva e ascite grave (paracenteses de alívio a cada 10 dias), sem pletora facial. Exames laboratoriais evidenciaram MELD 9 e 5-HIAA urinário normal (4,58 mg/24h, para valor de referência: 2-8 mg/24h). Ecocardiograma sem alterações significativas. Os achados clínicos, ecocardiográ-

ficos e a dosagem normal de 5-HIAA permitiram descartar, no momento da avaliação, síndrome carcinoide. Foi realizado Octreoscan que mostrou captação restrita às lesões hepáticas. Devido ao diagnóstico de metástase de tumor neuroendócrino não ressecável e restrito ao fígado, o caso foi enviado para avaliação da Câmara Técnica Nacional e aprovado como situação especial para transplante hepático (TH), sendo atribuído MELD 20. Recebeu enxerto de doador falecido de 43 anos de idade, sem intercorrências (Fotos 1 e 2). Realizada ressecção de veia cava inferior pelo envolvimento do caudado, tempo cirúrgico de 5,3 horas, isquemia fria de 7,26 horas e isquemia quente de 29 minutos, com uso de hemoderivados (2 concentrados de hemácias, 2 PFC, 6 crio). Exploração meticulosa da cavidade abdominal, incluindo intestino delgado, não evidenciou qualquer possível tumor primário. Recebeu alta no 15º PO. O anatomo-patológico do explante confirmou o diagnóstico prévio de tumor neuroendócrino. Passados mais de 2 anos do TH, a paciente segue clinicamente assintomática, com enzimas hepáticas normais e excelente qualidade de vida. Aumento importante do peso, agora IMC: 24,9.



Foto 1 – Fígado com múltiplos nódulos hepáticos

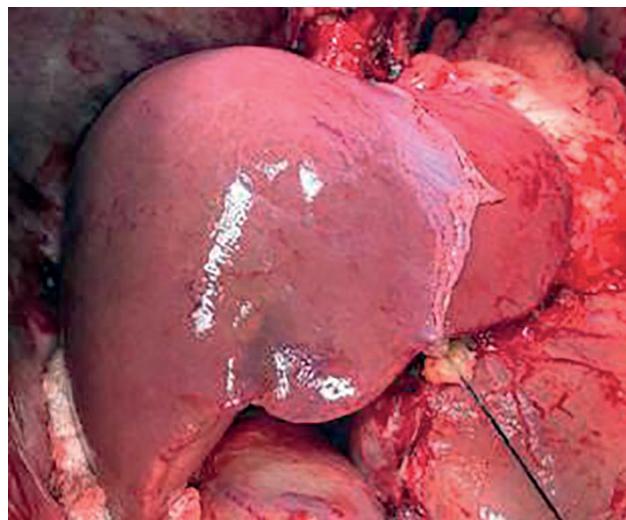


Foto 2 – Enxerto hepático, imediatamente após a reperfusão

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) possuem origem nas células neuroendócrinas, ocorrendo em praticamente qualquer órgão, sendo mais frequente no trato respiratório e gastrointestinal. Possuem comportamento variável, desde neoplasias bem diferenciadas, localizadas e indolentes, até carcinomas pouco diferenciados, metastáticos e com altas taxas de proliferação. Embora a maioria dos TNE apresentem um comportamento indolente, até 20% dos casos podem se apresentar com metástase linfonodal ou a distância. No trato gastrointestinal, os sítios primários mais frequentes são o intestino delgado e pâncreas, sendo o fígado o principal sítio de metástases (40-93%). Em até 5% do TNE metastático, o sítio primário não pode ser identificado.

A sintomatologia dos TNE depende de uma série de fatores, entre estes, o local do sítio primário, a presença de hipersecreção hormonal (cursando com síndromes clínicas características) e a

presença de metástases. Nos tumores funcionantes, em especial os TNE pancreáticos, as manifestações estão relacionadas ao hormônio produzido em excesso pela neoplasia e geralmente são precoces. Por outro lado, os tumores não funcionantes (com produção de peptídeos biologicamente inativos) costumam ser assintomáticos ou apresentar sintomas tardeamente, geralmente por comprometimento metastático.

Síndrome carcinoide é frequente em pacientes com metástases hepáticas de TNE de sítio primário em intestino médio (20-30%), caracterizada por sintomas como taquicardia, rubor cutâneo, broncoespasmo, diarreia, hipotensão, complicações fibróticas, como fibrose mesentérica e retroperitoneal, e acometimento cardíaco. A fisiopatologia da síndrome está associada à hipersecreção de peptídeos, aminas vasoativas e prostaglandinas pelo tumor primário que não são inativados pelo fígado devido ao comprometimento metastático.

Tem sido observado um aumento na incidência dos TNE nas últimas quatro décadas, com incidência anual de aproximadamente 3,6-3,9 por 100.000 habitantes, representando cerca de 5% dos tumores gastroenteropancreáticos. O aumento do uso de exames de imagem tem sido associado como uma importante causa dessa elevação na incidência, detectando lesões assintomáticas de forma mais precoce.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os TNE são classificados com base em seu índice proliferativo (número de mitoses e Ki 67) e padrões histológicos (bem diferenciados ou pouco diferenciados), agrupando essas neoplasias em 5(cinco) grupos (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios de classificação para neoplasias neuroendócrinas do trato gastrointestinal e órgãos hepatobiliares

CLASSIFICAÇÃO	DIFERENCIACÃO	GRAU	ÍNDICE MITÓTICO*	Ki-67
TNE grau 1 (G1)	Bem diferenciado	Baixo	<2	<3%
TNE grau 2 (G2)	Bem diferenciado	Intermediário	2-20	3-20%
TNE grau 3 (G3)	Bem diferenciado	Alto	>20	>20%
CNE tipo pequenas ou grandes células	Pouco diferenciado	Alto	>20	>20%
NENMI	Neoplasia mista neuroendócrina e não-neuroendócrina			

Fonte: OMS, 2019.

Notas: TNE: tumor neuroendócrino; CNE: carcinoma neuroendócrino; NENMI: neoplasia neuroendócrina e não-neuroendócrina mista. Número de mitoses/2mm² (equivalente a 10 campos com ampliação de 40x).

Os análogos da somatostatina (SAA), octreotida e lanreotida, são a terapia antissecradora padrão para TNE funcionantes. Estudos multicênicos mostraram controle do rubor e diarreia em 50-68% e 45-53%, respectivamente, além de redução nos níveis de marcadores tumorais. Dois ensaios clínicos mostraram ganho na sobrevida livre de progressão de doença nos pacientes com TNE G1 e G2 avançada que fizeram uso de SAA. Em pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis, os SAA podem estabilizar a doença antes do transplante.

Nos casos de metástases para o fígado, a cirurgia é indicada quando é possível realizar a ressecção completa, na ausência de metástases extra-hepáticas, envolvimento bilobar ou comprometimento da função hepática. Embora em grandes casuísticas, o controle dos sintomas com ressecção das metástases seja atingido

em 96% dos casos, a recidiva dos sintomas ocorreu em 59% dos casos em 5 anos e a taxa de recorrência do tumor em pacientes com comprometimento unilobar ou metástase única foi de aproximadamente 80% e 95% e sobrevida geral de 61% e 35% em 5 e 10 anos, respectivamente. Dessa forma, como uma ressecção R0 é raramente curativa, o TH parece ser uma boa alternativa em casos selecionados.

DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra a evolução bem-sucedida de TH em metástase de TNE irressecável e restrito ao fígado.

Apesar da conduta cirúrgica estar bem estabelecida em casos de doença ressecável e com sítio primário controlado, o tratamento ideal para metástases hepáticas extensas e/ou irressecáveis de TNE permanece controverso, sendo o TH aceito como tratamento definitivo, desde que o paciente se enquadre dentro de critérios específicos.

O papel do TH em pacientes com metástases de TNE ainda é controverso, principalmente pelo fato de sua indicação estar se aperfeiçoando nas últimas décadas, com limitadas casuísticas de estudos prospectivos. Metástase de TNE corresponde a aproximadamente 0,2-0,3% das indicações de TH nos EUA e Europa. As duas maiores séries de casos publicados são um estudo americano com 184 transplantes e um europeu com 213. As taxas de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos variaram entre os dois estudos em 79-81%, 61-65% e 49-52%, respectivamente. No estudo europeu, as taxas de sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos foram de 65%, 40% e 30%, respectivamente, o que comprova uma taxa de recorrência considerável, porém inferior quando comparada às ressecções hepáticas isoladas.

Um estudo recente com 88 pacientes elegíveis para transplante mostrou benefício na sobrevida global no grupo que foi submetido ao

transplante em relação ao grupo que não transplantou (sobrevida global em 5 anos de 97,2% vs 88,8% e em 10 anos de 50,9% vs 22,4%). Apesar do possível viés de seleção do estudo, foi possível observar que o benefício do transplante aumentou com o tempo, com um ganho aproximado de sobrevida de 38,4 meses após 10 anos.

Tendo em vista a escassez de doadores de forma geral, a indicação do TH deve ponderar os riscos e benefícios do procedimento, com uma seleção adequada dos pacientes. Com base em experiências cumulativas multicêntricas, introduziu-se os Critérios de Milão para a metástase de TNE (Quadro 2). A partir desses critérios, o grupo de Milão reportou taxas de sobrevida global e livre de doença em cinco anos de 97% e 89%, respectivamente.

Quadro 2 - Critérios de Milão para TH por metástase de TNE (2007, revisado em 2016)

Absoluto
- Grau histológico G1 ou G2;
- Drenagem portal do tumor primário;
- Ressecção pré-transplante de todas as lesões extra-hepáticas;
- Invasão hepática pelo tumor < 50%;
- Estabilidade da doença por 6 meses ou mais;
Relativo
- Idade inferior a 60 anos.

Fonte: MAZZAFERO *et al*, 2016.

Em uma revisão sistemática recente sobre os critérios clínicos associados ao desfecho do TH em pacientes com metástase de TNE os principais fatores de mau prognóstico foram Ki67 >10-20% e hepatomegalia. Apesar do comprometimento hepático <50% ser um dos critérios absolutos para indicação do TH, bons resultados foram demonstrados em uma casuística de 15 pacientes submetidos a transplante (10 hepáticos e 5 multiviscerais), todos com acometimento do parênquima hepático acima de 50%, com sobrevida global em 5 anos de 90%.

O momento ideal para a indicação do transplante é outro tema controverso na literatura, tendo em vista que alguns autores defendem que deve ser reservada para casos em que terapias locais (ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência) não estão indicadas, assim como um período mínimo de 6 meses de estabilidade da doença, defendido pela maioria dos autores, para melhor compreensão do comportamento biológico do tumor.

O everolimo tem sido usado como terapia direcionada em casos de TNE pancreáticos G1 e G2 em cenários paliativos com objetivo de aumentar a sobrevida livre de progressão da doença, assim como também tem seu papel na imunossupressão de manutenção após o TH, assim como os agentes inibidores da calcineurina (tacrolimo e ciclosporina).

Em conclusão, em pacientes selecionados com metástases hepáticas extensas e irressecáveis de TNE, o TH se apresenta como uma modalidade de tratamento definitivo com bons resultados em sobrevida global. Para obter os melhores benefícios do TH, é fundamental a estratificação de risco e acompanhamento do comportamento biológico do tumor para uma indicação adequada de tratamento, sendo os critérios de Milão, as diretrizes mais adequadas até o momento para a avaliação de pacientes candidatos ao transplante hepático.

REFERÊNCIAS

- CHAN, M.Y.; MA, K.W.; CHAN, A.; Surgical management of neuroendocrine tumor-associated liver metastases: a review. **Gland Surg.**, v.7, n.1, p.28-25, 2018.
- T.D.; PD'AMICO, G.; USORETE, L.D.; HASHIMOTO, K.; *et al.* Neuroendocrine liver metastases: The role of liver transplantation. **Transplant Rev.**, v.35, n.2, p.100595, 2021.
- HOFLAND, J.; KALTSAS, G.; HERDER, W.W.; Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. **Endocr Rev.**, v. 41, n.2, p. 341-403, 2020.

KIM, J; ZIMMERMAN, M.A.; HONG, J.C.; Liver transplantation in the treatment of unresectable hepatic metastasis from neuroendocrine tumors. **J. Gastrointest Oncol.** v.11, n.3, p.601-608, 2020.

MAZZAFERRO, V.; SPOSITO, C.; COPPA, J.; *et al.* The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. **Am. J. Transplant.** v.16, p.2892-2902, 2016.

MORIS, D.; TSILIMIGRAS, D.I.; NTANASIS-STATHOPOULOS, I.; *et al.* Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. **Surgery**, v.162, n.3, p.525-536, 2017.

OLAUSSON, M.; FRIMAN, S.; HERLENIUS, G.; *et al.* Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. **Liver Transpl.** v.13, p.327-333. 2007.

RUZZENENTE, A.; BAGANTE, F.; BERTUZZO, F.; *et al.* Liver Resection for Neuroendocrine Tumor Liver Metastasis Within Milan Criterian for Liver Transplantation. **J. Gastrointest. Surg.** 23:93-100, 2019.

CAPÍTULO 23

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

João Batista Marinho Vasconcelos

Denise Menezes Brunetta

José Huygens Parente Garcia

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 38 anos, grupo sanguíneo A, procedente de Santa Cruz - RN, com diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari (SBC) por ultrassonografia de abdome (US) doppler e tomografia computadorizada de abdome (TC) de dezembro de 2020. Em janeiro de 2021, realizou, no serviço de origem, uma tentativa de angioplastia, sem sucesso. Foi posteriormente encaminhado ao nosso serviço para avaliação de transplante hepático (TH). Chegou sarcopênico, com história de internamentos prévios por hemorragia digestiva varicosa e encefalopatia hepática. Estava em uso de warfarina, mantendo o RNI na faixa de 2-3. Por apresentar ascite de grande volume, sem resposta satisfatória a diuréticos e em esquema de paracenteses semanais, foi solicitada priorização em fila de TH. Apresentava sódio sérico de 126 mEq/L e sódio urinário de 4 mEq em volume urinário de 24 horas. Em 01/06/2021 foi contemplado com escore MELD 29, pela nova portaria de situação especial por ascite refratária. Devido a proximidade do TH, foi suspenso warfarina e iniciado heparina de baixo peso molecular. Em 05/07/2021, foi admitido para TH com doador falecido de 58 anos. Foi optado por TH clássico, devido a hipertrofia do lobo caudado com compressão de veia cava inferior (VCI) (Figuras 1

e 2), sem circulação extracorpórea (CEC). Após anastomoses da cava supra e infra-hepática, procedeu-se a reperfusão portal com instabilidade hemodinâmica, controlada com drogas vasoativas. Tempos de isquemia fria foi de 4(quatro) horas e quente de 35 minutos. Anastomoses arterial e biliar de forma padrão. O tempo total de cirurgia foi 6,3 horas.

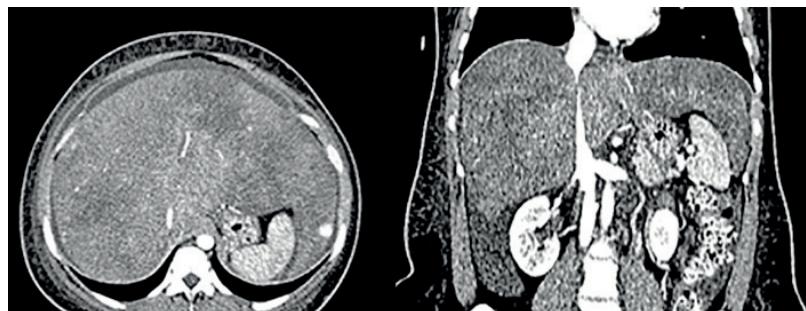


Foto 1 – Hipertrofia do lobo caudado levando a compressão e afilamento da VCI

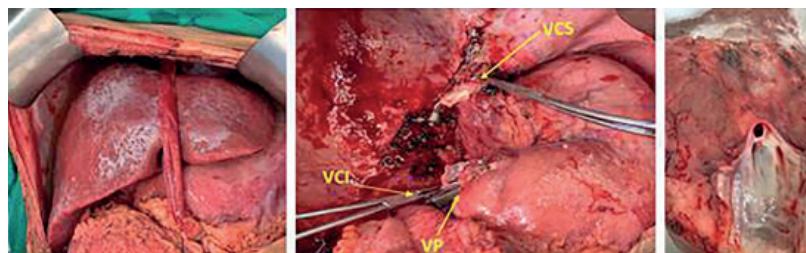


Foto 2 – Hepatectomia com ressecção de veia cava inferior

Notas: a) fígado congesto; b) após ressecção fígado; VCS = veia cava supra-hepática; VCI = veia cava infra-hepática; VP = veia porta; c) veias hepáticas obstruídas.

Evolução pós-operatória sem complicações, recebendo alta hospitalar no 13º dia, em uso de warfarina, tacrolimo e prednisona.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Budd-Chiari (SBC) é uma doença rara, que acomete principalmente jovens, com incidência relatada de menos de 1(um) caso por milhão de habitantes. Pode se manifestar em qualquer idade, todavia, a faixa etária mais comum é entre 19 e 49 anos. A causa básica é a obstrução do fluxo venoso hepático no espaço entre o fígado e coração, sendo mais frequente nas veias hepáticas. A obstrução da VCI é mais comum em homens. A primeira descrição de SBC, data de 1845, por George Budd, que fez o relato de três pacientes com obstrução das veias hepáticas. Em 1879, Osler descreveu o primeiro caso de membrana causando obstrução das veias hepáticas e veia cava. Após 53 anos, o Dr. Hans Chiari, patologista de Praga, descreveu três pacientes com obstrução nas veias hepáticas, as quais denominou *Phlebitis obliterans*. Mais recentemente, em 1912, Thompson e Turnbull associaram a SBC à trombose das veias hepáticas. É importante destacar que, em 1980, foi descoberto o polimorfismo genético, impondo a necessidade de uso de anticoagulantes por tempo indeterminado e, somente em 1993, foi colocada a primeira prótese endovascular.

Diversos fatores concorrem para o aparecimento da SBC. No Ocidente, geralmente está relacionada a alguma doença pró-trombótica e, no Oriente, à presença de membranas nas veias hepáticas. Até 84% dos pacientes têm pelo menos um fator de risco para trombose e cerca de 35% mais de um fator. A investigação dos pacientes com SBP engloba avaliação hematológica, na busca de alguma doença de base que acarrete um risco aumentado de trombose. Todo paciente deve ser investigado para neoplasias mieloproliferativas (NMP). A presença da mutação da JAK2 estabelece o diagnóstico de NMP, mesmo sem outras alterações clínicas ou laboratoriais. Se JAK2 negativa, em pacientes com outros achados suspeitos de NMP, como esplenomegalia, policitemia, leucocitose e trombocitose, a investigação deve ser aprofundada. Outras trombofilias, como a mutação da

protrombina, fator V Leiden, síndrome do anticorpo antifosfolípide e hemoglobinúria paroxística noturna sempre devem ser avaliadas. Mesmo sabendo da possibilidade da trombose estar relacionada às deficiências de proteína C e S e antitrombina, essa avaliação deve ser cautelosa nos pacientes com cirrose hepática e naqueles já em uso de anticoagulantes. Enfatiza-se que o conhecimento da etiologia da SBC é essencial para orientar a conduta no pré e pós-operatório, visando a prevenção de futuros trombos nas veias hepáticas. Até 1996, acreditava-se que 70% dos casos não tinham uma causa definida. Atualmente, apenas 10% dos casos têm etiologia idiopática.

Os achados histológicos são congestão centrolobular, dilatação sinusoidal e vários graus de fibrose. A veia porta não é afetada e o quadro clínico inicial vai depender do tempo e da extensão da oclusão das veias hepáticas. A forma primária da SBC ocorre quando há obstrução venosa decorrente de trombose ou flebite. Já a forma secundária decorre da compressão ou invasão por lesões originadas fora das veias, a exemplo, por malignidades. Pericardite constrictiva e insuficiência cardíaca direita têm que ser afastadas. Em sua maioria, são eventos subclínicos. O óstio das veias hepáticas é referido como o local mais comum de ocorrência da trombose, sendo que a veia cava inferior (VCI) também pode estar comprometida. Veias colaterais podem se desenvolver dentro e em torno do fígado, como mecanismo compensatório para drenagem venosa de uma obstrução das veias hepáticas.

As consequências hemodinâmicas da obstrução, fibrose e insuficiência hepática, podem ocorrer também devido a isquemia crônica. Manifestações clínicas com dor abdominal e ascite são frequentes, como também o aparecimento de nódulos regenerativos. A hipertensão portal é decorrente da fibrose causada pelo processo obstrutivo. Em 62% a 83% dos pacientes, ascite volumosa é o quadro predominante, enquanto sangramento por varizes esofágicas é referido em torno de 10% dos pacientes. Cerca de 10% são assintomáticos. As diferenças observadas no quadro clínico

dependem do local da obstrução e da parte do fígado envolvida. A SBC é subdiagnosticada, na maioria das vezes. O tempo entre o aparecimento do quadro clínico e o diagnóstico é em torno de 6 meses, quando a doença já se encontra em seu estado avançado, comprometendo as possibilidades de tratamento endovascular, como angioplastia e próteses (TIPS), restando o TH como única opção de cura.

Os métodos de imagem para diagnóstico são US doppler, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). A venografia que já teve papel importante no diagnóstico, hoje, só é usada quando da realização da intervenção endovascular. US doppler é o método de escolha, com sensibilidade e especificidade de cerca de 85%. Elastografia é útil para acompanhar o resultado da intervenção endovascular. TC é o exame preferido para avaliar a extensão da trombose venosa e o acometimento da VCI. RM é o padrão para avaliar nódulos de regeneração e carcinoma hepatocelular (CHC).

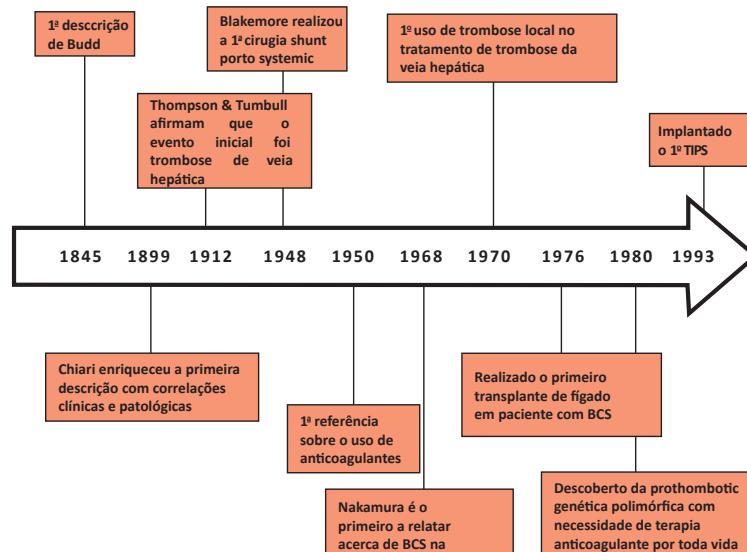


Figura 1 – Evolução do diagnóstico e tratamento da SBC

Fonte: ZANETTO *et al.*, 2019.

O tratamento da SBC tem duas abordagens: anticoagulação vitalícia e descompressão do efluxo venoso. Atualmente, no mundo, as intervenções endovasculares são realizadas em 40% a 93% dos casos, constando de três alternativas de procedimentos: angioplastia, *shunt* endovascular e trombólise. Angioplastia transvenosa é o mais usado, por ser mais fisiológico, restaurando o fluxo venoso hepático. Na impossibilidade de uso da angioplastia, a via percutânea, embora seja mais invasiva, pode ser utilizada. Há ainda a possibilidade de aposição de endopróteses vasculares. O TH é indicado em situações específicas, tais como falência aguda hepática, CHC e insuficiência hepática crônica.

DISCUSSÃO

TH por SBC está relacionado com mais dificuldades técnicas. Geralmente, há hepatomegalia por congestão e circulação colateral extensa por obstrução pós-hepática, aumentando o risco de hemorragia. A hipertrofia importante do lobo caudado associado a comprometimento da VCI, impede, em várias situações, o emprego da técnica *piggyback*. No serviço, padronizamos a hepatectomia com ressecção de VCI para os casos de SBC, sem CEC. Avanços na anestesiologia, com monitorização invasiva e manuseio farmacológico, permitem controlar a instabilidade hemodinâmica causada pelo bloqueio total do retorno venoso. Outro detalhe técnico que aprendemos em 27 TH por SBC, é ligadura precoce do pedículo hepático (artéria hepática, via biliar e veia porta), antes de qualquer mobilização do fígado. Dessa forma, há uma redução imediata do volume hepático e da pressão na circulação colateral, facilitando a dissecção da veia cava supra e infra-hepática e diminuindo o sangramento. O paciente em discussão foi assim operado, com tempo de isquemia quente de 35 minutos, mesmo realizando 2(duas) anastomoses cavais, com utilização de recuperação intraoperatória de sangue (RIOS) no

volume de 1.200 ml, sem transfusão heteróloga e alta hospitalar sem complicações. Como não descobrimos a causa da trombose das veias hepáticas, paciente será mantido em regime de anticoagulação por tempo indeterminado.

REFERÊNCIAS

- HIDAKA, M.; EGUCHI, S.; Budd-Chiari syndrome: focus on surgical treatment. **Hepatol Res.** [Internet]. 2017 [cited 2021 jun 09]; v.47, n.2, p.142-148. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.12752>.
- SHARMA, A.; KESHAVA, S.N.; EAPEN, A.; *et al.* An update on the management of Budd-Chiari syndrome. **Dig. Dis. Sci.** [Internet]. 2021 [cited 2021 jun 28]; v. 66, n.6, p.1780–1790. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs-10620-020-06485-y>.doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06485-y>.
- VALLA, D.; Budd-Chiari syndrome/hepatic vénus outflow tract obstruction. **Hepatol Int.** [Internet]. 2018 [cited 2021 jun 29]; v.12, p.168-180. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12072-017-9810-5>. doi: 10.1007/s12072-017-9810-5.
- VAN WETTERE, M.; BRUNO, O.; RAUTOU, P.E.; *et al.* Diagnosis of Budd-Chiari syndrome. **Abdom Radiol** [Internet]. 2018 [cited 2021 aug 09]; v.43, n.8, p.1896-1907. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00261-017-1447-2>.doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1447-2>.
- ZANETTO, A.; PELLONE, M.; SENZOLO, M.; Milestones in the discovery of Budd-Chiari syndrome. **Liver Int.** [Internet]. 2019 [2021 jul 29]; v.39, n.7, p.1180-1185. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14088>.doi: 10.1111/liv.14088.

CAPÍTULO 24

CIRROSE CRIPTOGÊNICA

*Ingrid de Almeida Costa
Alice Albuquerque Figueiredo
Lúcio Côrtes dos Anjos*

CASO CLÍNICO

Paciente sexo feminino, 21 anos, grupo sanguíneo O, natural e procedente de Macapá-AP, com seguimento prévio em serviço especializado em Belém-PA. Nasceu em parto prematuro (aos 8 meses de gestação). Apresentou icterícia neonatal, tratada com fototerapia. História de hepatomegalia, com diagnóstico de citomegalovirose à ocasião. Durante a infância, apresentou atraso no desenvolvimento pôndero-estatural, sem evidência de outras comorbidades. Em fevereiro de 2013 foi submetida a biópsia hepática que diagnosticou cirrose hepática com achados de proliferação ductular e moderado infiltrado linfocitário portal com agressão à placa limitante. Em investigação etiológica, foram realizados exames complementares que incluíam autoanticorpos (FAN, anti-músculo liso, anti-LKM1, anti-mitocôndria, p-ANCA, c-ANCA) todos não reagentes, dosagem de gamaglobulinas 3,14 g/dL, alfa-1-anti-tripsina normal e sorologias virais negativas, exceto por anti-CMV IgG reagente. O diagnóstico estabelecido foi de cirrose criptogênica. Apesar de não apresentar ascite, encefalopatia ou hemorragia digestiva, a paciente evoluiu com icterícia e prurido progressivo, incapacitante. Fez uso de ácido ursodesoxicólico com melhora laboratorial. Associou-se prednisona em tentativa de otimização terapêutica, porém, sem resposta. Paciente foi listada para o transplante hepático (TH) com CHILD B8 e

Meld-Na 21. O TH foi realizado em dezembro de 2020, com doador falecido, sem intercorrências peri-operatórias. A análise histopatológica do explante evidenciou cirrose micronodular em moderada atividade (moderado infiltrado inflamatório linfocitário, agredindo moderadamente a placa limitante), ausência de esteatose, acentuada fibrose perissinusoidal, vasos e grandes ductos intra-hepáticos sem particularidades histológicas. No seguimento ambulatorial pós-TH, paciente evoluiu com Diabetes Mellitus insulino-dependente, necessitando de internamento por cetoacidose diabética. Cursou com elevação de enzimas canaliculares e icterícia. Colangiorressonância (fev/2021) revelou estenose da anastomose coledociana. Foi submetida a derivação biliodigestiva com resolução do quadro colestatíco. A paciente mantém o seguimento de forma regular, em uso de terapia imunossupressora, apresentando-se sem prurido ou outras queixas clínicas.

INTRODUÇÃO

Cirrose criptogênica (CC) é definida como cirrose de etiologia desconhecida, a despeito de extensa investigação clínica, laboratorial e histopatológica, sendo caracteristicamente um diagnóstico de exclusão.

À medida que a tecnologia e o conhecimento acerca das doenças hepáticas progridem, o número de casos definidos como CC também tende a mudar. Antes de 1965, tal etiologia correspondia a aproximadamente 50% de todos os casos de cirrose. Essa prevalência apresentou redução expressiva com a descoberta dos vírus causadores das hepatites B e C, com o reconhecimento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) como importante causa de hepatopatia, com a otimização no diagnóstico de Hepatite Autoimune e com os avanços nos estudos genéticos, por exemplo, conferindo mais capacidade diagnóstica de distúrbios com importante componente genético, como a Doença de Wilson.

A prevalência atual de Cirrose Criptogênica varia entre diferentes séries e em diversos estudos. Em centros médicos terciários mais avançados, tais casos representam menos de 10% de todos os casos de cirrose. De maneira geral, CC é diagnosticada em 5-30% dos casos de cirrose, porém, apenas em 5-7% dos pacientes submetidos a TH.

Além da avaliação das características clínicas, a análise através de biópsia hepática é parte importante do diagnóstico e manejo dos pacientes com doença hepática.

Quadro 1 – Padrões histológicos na Cirrose Criptogênica e principais diagnósticos diferenciais

HEPATITE	ESTEATOSE
<ul style="list-style-type: none"> - Hepatite C / E oculta - Hepatite autoimune oculta - Deficiência de alfa-1 antitripsina - Doença celíaca - Doença de Wilson - Febre familiar do Mediterrâneo 	<ul style="list-style-type: none"> - DHGNA - Doença hepática alcoólica - Doença de Wilson - Deficiência de lipase ácida lisosômica
BILAR	SEM PADRÃO ESPECÍFICO
<ul style="list-style-type: none"> - Colangite biliar primária - Colangite esclerosante primária - Colangite esclerosante secundária - Síndrome de colestase intra-hepática familiar progressiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Doença de Wilson - DHGNA sem sinais de atividade - Doença hepática alcoólica sem sinais de atividade

Fonte: Adaptado de NALBANTOGLU; DHANPAT, 2019.

Determinadas vertentes da literatura acreditam tratar-se a CC de uma fase de progressão da cirrose hepática por DHGNA, diante da perda de gordura do tecido hepático e aumento do grau de fibrose. No entanto, apesar da existência de fatores de risco em comum, como obesidade e diabetes, há diferença na prevalência entre os dois grupos etiológicos, corroborando a ideia de que, na realidade, são duas entidades distintas, já que nem todos os casos de CC têm DHGNA como causa subjacente.

Com a investigação mais detalhada, até 50% dos casos inicialmente tidos como CC podem ter uma etiologia específica identificada. De maneira geral, DHGNA caracteriza-se como a principal causa de cirrose em casos tidos inicialmente como de etiologia indefinida, seguida de Hepatite Autoimune inativa e de doença hepática alcoólica com abuso de álcool inaparente à época do diagnóstico.

A investigação clínica e complementar para melhor elucidação diagnóstica nos casos de cirrose hepática é fundamental, sobre tudo porque a adequada compreensão da etiologia da cirrose tende a interferir, de forma significativa, no manejo, no seguimento e na terapêutica a ser implementada. Além disso, a etiologia pode determinar a elegibilidade para transplante hepático e até mesmo a evolução pós-procedimento.

DISCUSSÃO

No contexto do Transplante Hepático (TH), determinados estudos mostram frequência aumentada de ascite, hiponatremia e perda de peso autorreferida entre os pacientes com cirrose criptogênica, sugerindo que tais pacientes apresentam doença hepática mais avançada ao serem encaminhados para avaliação para transplante, o que pode estar relacionado à ausência de diagnóstico bem definido. No entanto, esse achado é questionável, pois parâmetros mais objetivos, como escore Child-Pugh, TAP (tempo de atividade da protrombina) e albumina sérica, à ocasião do TH, não tendem a diferir de forma significativa entre pacientes com CC e outros grupos etiológicos.

Em análise comparativa mais específica entre pacientes submetidos a TH por CC ou DHGNA, nota-se maior prevalência de síndrome metabólica e de outras comorbidades entre aqueles com DHGNA. No entanto, os achados de síndrome metabólica são ainda maiores nos pacientes com CC do que nos que possuem

doença hepática por outras etiologias que não CC ou DHGNA. Além disso, a prevalência de diabetes no pós-transplante é maior entre os pacientes com CC ou DHGNA do que nos pacientes com cirrose por etiologias distintas.

A indicação de TH por cirrose hepática associada a DHGNA tem aumentado nos últimos anos, possivelmente devido ao aumento na prevalência de DHGNA e aumento no reconhecimento de que muitos pacientes com diagnóstico inicial de CC, na verdade, têm DHGNA. Porém, nos casos de CC sem componente significativo de síndrome metabólica, por exemplo, diversas outras etiologias podem estar presentes. A despeito de dados controversos na literatura, de maneira geral, os pacientes com CC e DHGNA têm desfechos similares, seja no contexto de espera em lista pelo TH, seja na evolução pós-TH.

No serviço do HUWC-UFC, no período de 2002 a 2021 (maio) foram realizados 277 TH por CC, sendo um deles em contexto de doença fulminante. Desse total, 52 (18,7%) pacientes apresentavam carcinoma hepatocelular (CHC). Por outro lado, quando analisados todos os casos de TH com CHC no serviço, observou-se que os pacientes que apresentavam CC como etiologia da cirrose permaneciam em fila de TH por mais tempo, cursando com piores níveis laboratoriais (de albumina e bilirrubina séricas, por exemplo) e maior quantidade de nódulos à avaliação do explante, quando comparados aos pacientes com CHC e cirrose por vírus da hepatite C. Questiona-se, dessa forma, quanto à presença de divergência na mortalidade entre esses dois grupos etiológicos.

Quanto à evolução pós-TH, um estudo norte-americano, baseado em análise comparativa entre os casos de TH por CC, DHGNA, Cirrose Alcoólica (CA) e por Hepatite Autoimune (HAI), evidenciou que as causas mais comuns de óbito pós-TH foram infecção, eventos cardiovasculares, disfunção de múltiplos órgãos, falência do enxerto e neoplasias (do mais prevalente para o

menos prevalente, respectivamente). Falência do enxerto foi mais comum nos casos de TH por cirrose por HAI, enquanto disfunção de múltiplos órgãos foi menos frequente na CA, porém, os casos de suicídio predominaram nesse grupo. Não foram evidenciadas, no entanto, diferenças tão expressivas entre os grupos.

Apesar da heterogeneidade, ao compararmos os pacientes com CC e os cirróticos por outras causas, não há diferenças estatisticamente significativas quanto à sobrevida, do paciente ou do enxerto, após o Transplante Hepático. A sobrevida pós TH depende de múltiplos fatores, incluindo o status de performance do paciente previamente ao transplante e a presença de sinais de descompensação, como encefalopatia hepática e trombose de veia porta.

Atualmente, de forma mais generalizada entre as diversas etiologias de Cirrose Hepática com indicação de terapia com Transplante Hepático, há uma tendência de melhora dos desfechos pós-TH, sobretudo devido aos recentes avanços para a realização do procedimento de transplante em si e para o manejo dos pacientes no pós-TH e no seguimento a curto, médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

- CALDWELL, S.; MARCHESINI, G.; Cryptogenic vs. NASH-cirrhosis: The rose exists well before its name... **J. Hepatol.** v.68, n.3, p.391-392, 2018.
- GOLABI, P.; BUSH, H.; STEPANOVA, M.; *et al.* Liver Transplantation (LT) for Cryptogenic Cirrhosis (CC) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis: data from the scientific registry of transplant recipients (SRTR): 1994 to 2016. **Medicine.**; v.97, n.31, 2018.
- MACEDO, M.M.G.C.; COSTA, P.E.G.; FEITOSA NETO, B.; *et al.* Carcinoma hepatocelular na cirrose criptogênica: experiência de um centro. **Rev. Med. UFC.** v.59, n.4, p.51-55. 2019.

MARMUR J, BERGQUIST A, STÅL P. Liver transplantation of patients with cryptogenic cirrhosis: Clinical characteristics and outcome. **Scand. J. Gastroenterol.** v.45, n.1, p. 60-69. 2010.

NALBANTOGLU I, DHANPAT J. Cryptogenic cirrhosis: Old and new perspectives in the era of molecular and genomic medicine. **Semin. Diagn. Pathol.** v.36, n.6, p.389-394. 2019.

THULUVATH, P.J.; HANISH, S.; SAVVA, Y.; Liver Transplantation in Cryptogenic Cirrhosis: Outcome Comparisons Between NASH, Alcoholic, and AIH Cirrhosis. **Transplantation.** v.102, n.4, p.656-663, 2018.

YOUNOSSI, Z.; STEPANOVA, M.; SANYAL, A.J.; *et al.* The Conundrum of Cryptogenic Cirrhosis: Adverse Outcomes without Treatment Options. **J. Hepatol.** v.69, n.6, p.1365-1370, 2018.

CAPÍTULO 25

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Carla Meneses Azevedo Alves

Ana Neyla Martins da Mota

Marcelo de Castro Lima

José Milton de Castro Lima

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 60 anos, casado, comerciante, natural e procedente de Fortaleza, iniciou acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio em 2011. Desde 2008 apresentava diagnóstico de cirrose hepática, complicada por hemorragia digestiva alta varicosa, encefalopatia hepática e ascite controlada com o uso de diuréticos. Na investigação etiológica, foram excluídas causas virais, medicamentosa, hepatite autoimune, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina e colangite biliar primária. Na avaliação laboratorial, apresentava índice de saturação de transferrina (IST) de 87,6% e ferritina 4.245 ng/mL (normal de 30 a 330 ng/mL). A pesquisa das mutações do gene HFE evidenciou mutação em homozigose para C282Y. Paciente apresentava 2(dois) irmãos com diagnóstico de hemocromatose. Em relação aos hábitos, nega tabagismo, uso de drogas ilícitas, porém referia consumo de bebida alcoólica nos finais de semana há muitos anos. Apresentava como comorbidades diabetes e hipertensão. Durante acompanhamento, foram evidenciados múltiplos nódulos hepáticos hipervasculados na TC de abdome (fevereiro/2011) sugestivos de carcinoma hepatocelular (CHC). Confirmado na RM,

sendo o maior de 4 cm, outros menores que 1,5 cm, estando dentro dos critérios de Milão. Solicitada situação especial à Câmara Técnica Nacional, na ocasião o MELD era 16. Foi contemplado com MELD 20 e submetido a transplante hepático em abril de 2011. Na avaliação anatomo-patológica do explante, foi evidenciado CHC pouco diferenciado sendo o maior de 4,0 x 2,5 x 2,5 cm, incontáveis nódulos por todo parênquima hepático, além de invasão linfonodal. Paciente apresentou recorrência do CHC, evoluindo a óbito em agosto de 2012.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios de sobrecarga de ferro podem ser primários ou secundários. A hemocromatose hereditária (HH) é uma causa primária de sobrecarga de ferro, definida como um distúrbio hereditário, autossômico recessivo, caracterizado pela absorção excessiva de ferro, devido à deficiência de hepcidina. Com o tempo, a deposição do ferro pode causar disfunção e falha em vários órgãos, incluindo fígado, pâncreas, coração, articulações e glândula pituitária, podendo se apresentar com elevação assintomática de AST e ALT, hepatomegalia, hepatopatia crônica, cirrose, diabetes, miocardiopatia, dores articulares, hipogonadismo. A clássica tríade da HH é constituída por cirrose hepática, diabetes e hiperpigmentação cutânea, conhecida como cirrose bronzeada, entretanto, ocorre numa menor percentagem. Uma queixa frequente nestes pacientes é a fadiga crônica.

A HH é uma doença mais prevalente na população europeia, nos EUA e Austrália, podendo acometer 1(um) em cada 200-400 indivíduos. A HH se manifesta mais precocemente em homens do que em mulheres, com idade de 40 a 50 anos. O objetivo principal é identificar e tratar precocemente os pacientes com HH, por meio da depleção de ferro antes que ocorra dano irreversível dos órgãos. E uma vez diagnosticado um caso, realizar *screening* dos familiares.

Há 4 tipos principais de HH, categorizados com base em quais proteínas envolvidas na homeostase do ferro são afetadas, sendo a HH tipo 1 a forma hereditária mais frequente de sobre-carga de ferro, e envolve mutações no gene HFE. A HH tipo 1 é subdividida em:

- Tipo 1a, que resulta na substituição de cisteína para tirosina no aminoácido 282 (C282Y).
- Tipo 1b, conhecido como heterozigoto composto, é resultado da mutação H63D, em combinação com C282Y, formando o genótipo C282Y/H63D.
- Tipo 1c, relacionado a mutação S65C, que pode levar ao aumento dos níveis séricos de ferro e ferritina, porém, sem acarretar excesso de estoques de ferro nos tecidos.

Os outros genótipos HH (tipos 2, 3 e 4) não estão relacionados ao gene HFE e têm uma prevalência significativamente menor, portanto, não serão detalhados neste capítulo.

O depósito de ferro pode se dar em diversos órgãos e sistemas, desenvolvendo manifestações hepáticas, cutâneas, endocrinológicas, cardíacas e articulares. O fígado é o órgão mais afetado na HH tipo 1 e a apresentação clínica hepática pode ser variável, incluindo elevação assintomática das aminotransferases, hepatomegalia, podendo evoluir para complicações de doença hepática em estágio terminal. O risco de desenvolver cirrose aumenta significativamente com níveis de ferritina sérica > 1.000 ng/mL no diagnóstico, bem como na vigência de ingesta de álcool superior a 60 g/dia.

A aferição do IST é o teste de triagem inicial preferido, quando maior que 45% podem identificar 97,9% –100% dos homozigotos C282Y, embora uma pequena proporção de pacientes com HH, como indivíduos mais jovens em um estágio mais precoce, possa ter IST $<45\%$. A sobrecarga de ferro não relacionada a HFE também pode se apresentar com um nível elevado de ferriti-

na sérica (FS) e um nível normal de IST. Ferritina sérica pode ser um excelente preditor de fibrose avançada.

A genotipagem para mutações de HFE (C282Y) torna-se parte padrão da avaliação de pacientes nos quais há suspeita de HH por motivos clínicos ou com base na detecção de ferritina sérica elevada. Outras duas mutações no gene HFE comumente estudadas são H63D e S65C. Indivíduos com a mutação H63D ou S65C na ausência da mutação C282Y não apresentam risco aumentado de sobrecarga de ferro, consequentemente não devem ter repercussão clínica de HH. Não se sugere testes genéticos adicionais entre pacientes com teste de sobrecarga de ferro negativo para os alelos C282Y e H63D. Antes de considerar a pesquisa de mutações não HFE nos casos de sobrecarga de ferro documentada, deve-se descartar outras condições mais comuns, como causas secundárias, por exemplo, transtornos de uso de álcool e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), processos inflamatórios, patologias autoimunes, síndrome hemofagocítica, insuficiência renal crônica, múltiplas transfusões. O sequenciamento de genes não-HFE pode ser considerado em casos atípicos, como um paciente mais jovem com envolvimento endócrino ou cardíaco.

A principal utilidade da biópsia hepática na HH é para o estadiamento da fibrose, particularmente entre pacientes que são homozigotos C282Y e tem ferritina > 1.000 ng/mL. Nos pacientes homozigotos C282Y com ferritina < 1.000 ng/mL, a biópsia será indicada caso haja fator de risco adicional à fibrose. Em relação ao uso da elastografia hepática, essa modalidade não foi validada para avaliar o estágio da fibrose na HH.

A ressonância magnética, especificamente a imagem ponderada em T2, é outra modalidade que pode ser usada para diagnosticar e acompanhar a sobrecarga de ferro na HH e para estimar a concentração de ferro hepático de forma não invasiva. Entretanto, devemos utilizar sempre a mesma técnica de quantificação do ferro

por RM, pois os valores são diferentes. Quando a hemocromatose ocorre por ativação do sistema retículo endotelial o envolvimento do baço é comum, enquanto na HH ocorre pouco ou nenhum depósito de ferro no baço. Na HH ocorre um aumento do sinal (in out phase).

Pacientes elegíveis ao tratamento são aqueles homozigotos C282Y com ferritina >300 ng/mL em homens e >200 ng/mL em mulheres, além de IST $\geq 45\%$. Os homozigotos com ferritina dentro dos limites normais no momento do diagnóstico, no entanto, supostamente não desenvolverão sobrecarga de ferro clinicamente relevante e, portanto, podem ser monitorados com avaliação seriada das aminotransferase e níveis de ferritina sérica. É improvável que pacientes com ferritina <1.000 ng/mL, no diagnóstico, apresentem lesão de órgão-alvo por HH, porém, o tratamento desta população está indicado levando em conta que entre 13% e 35% dos homens e entre 16% e 22% das mulheres irão progredir para uma ferritina > 1.000 ng/mL se não forem tratadas.

Para heterozigotos compostos (C282Y/H63D), o risco de desenvolver sobrecarga de ferro clinicamente relevante é baixo, embora a fibrose hepática possa se desenvolver entre heterozigotos com comorbidade como DHGNA, diabetes ou consumo excessivo de álcool. Portanto, esses fatores de risco precisam ser avaliados e tratados antes de se considerar a remoção do ferro. Para heterozigotos compostos ou homozigotos H63D com evidência de concentração de ferro hepático elevado na biópsia, a remoção de ferro pode ser considerada.

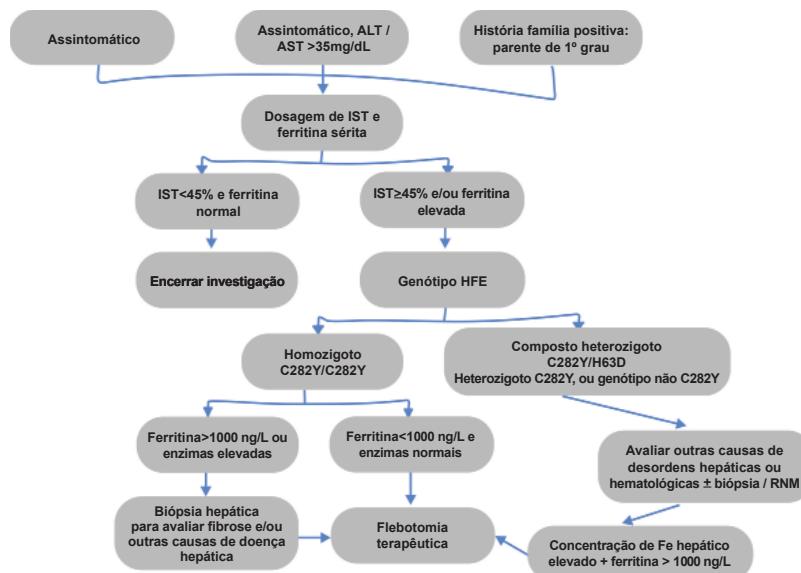


Figura 1 – Abordagem Diagnóstica e Terapêutica de HH

Fonte: (KOWDLEY; BROWN; AHN, 2019).

A flebotomia é a base do tratamento da HH. A fase inicial costuma ser realizada com sangrias 400 a 500 ml a cada 1(uma) a 2(duas) semanas. O nível da ferritina deve ser verificado mensalmente durante o curso da flebotomia até que se atinja a meta de 50–100 ng/mL. Depois que este nível é alcançado, segue-se a fase de manutenção do tratamento, cujo objetivo é manter os níveis de ferritina abaixo de 100 ng/mL, e a frequência com que a flebotomia ocorre normalmente é de 3-4 vezes por ano. Em torno de 200 a 250 mg de ferro são retirados após cada sangria (400 a 500 mL). Pacientes com HH devem ser aconselhados a evitar suplementos de vitamina C, uma vez que aumenta a absorção de ferro. A eliminação da carne vermelha e de outras fontes de ferro na dieta não é necessária. O paciente deve ser orientado quanto ao risco de ingestão etílica e ser vacinado contra hepatite A e B, se necessário.

A Sociedade Americana de Gastroenterologia recomenda o uso de quelante de ferro para o tratamento de HH em casos de intolerância ou refratariedade à flebotomia ou quando a flebotomia tem potencial para causar danos, como em pacientes com anemia grave ou insuficiência cardíaca congestiva. Outra alternativa à flebotomia é a eritrocitaférese, uma técnica que remove seletivamente os eritrócitos e retorna ao paciente os componentes remanescentes plasmáticos, como proteínas, fatores de coagulação e plaquetas, entretanto, ainda não muito disseminada.

DISCUSSÃO

Pacientes com HH que desenvolvem cirrose correm o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC), que é responsável por até 45% das mortes nesta população, principalmente em homens com mutação homozigose C282Y. Segundo as recomendações do Guideline Americano de HH, o rastreamento e a vigilância de CHC em pacientes com cirrose por HH são as mesmas que para pacientes com cirrose por outras etiologias, especificamente ultrassonografia com ou sem dosagem de alfa-fetoproteína realizada a cada 6 meses. A vigilância do CHC deve continuar após a remoção do ferro, porque o CHC pode se desenvolver anos após a depleção de ferro com sucesso. Não há dados que abordam a eficácia do rastreamento do CHC em pacientes com HH sem cirrose, portanto, não se recomenda o rastreio nesta população.

O encaminhamento para transplante hepático deve ser considerado em pacientes com HH com doença hepática descompensada, ou CHC dentro dos critérios de Milão. Além de ter caráter curativo na cirrose, o TH promove normalização dos níveis de hepcidina e alterações no metabolismo do ferro.

O caso relatado é de um paciente com diagnóstico de Hemocromatos Hereditária, em homozigose para C282Y, mutação mais comum na HH, com história familiar. O paciente evoluiu

para cirrose e surgiu CHC, uma complicaçāo que pode ocorrer em até 40% a 50% dos casos, em homens, quando tēm cirrose. Devido a essa complicaçāo, foi elegível para situaçāo especial e foi transplantado.

REFERÊNCIAS

- ATKINS, J.L.; PILLING, L.C.; MASOLI, J.A.H. *et al.* Association of Haemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity with Hepatic Malignancy. **JAMA**, v.324, n.20, p.2048-2057, 2020.
- CHEN, Y.; FAN, Z.; YANG, Y.E.; GU, C.; Iron metabolism and its contribution to cancer (Review). **Int. J. Oncol.** v.54, n.4, p.1143-1154, 2019.
- HENNINGER, B.; ALUSTIZA, J.; GARBOWSKI, M.; *et al.* Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. **Eur Radiol.** v.30, n.1, p.383-393.
- KOWDLEY, K.V.; BROWN, K.E.; AHN, J. *et al.* Clinical Guideline: Hereditary Haemochromatosis. **Am. J. Gastroenterol.** v.114, n.8, p.1202-1218, 2019.
- MURPHREE, C.R.; NGUYEN, N.N.; RAGHUNATHAN, V.; *et al.* Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. **Vox Sanguinis.** v.115, n.4, p.255-262, 2020.
- SOUSA, G.A.; AMORIM, M.F.; LIMA, J.M. Abordagem do Paciente com Ferritina Elevada e Hemocromatose Hereditária. In: LIMA, J.M.C.; COSTA, J.I.F.; SANTOS, A.G. **Gastroenterologia e hepatologia sintomas sinais diagnóstico tratamento.** 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2019, p. 679-91.

CAPÍTULO 26

EQUINOCOCOSE

Alexia Rangel de Castro

Elodie Bomfim Hyppolito

Gustavo Rêgo Coêlho

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 52 anos, procedente da cidade de Portel no Estado do Pará. Apresentava, desde 1983, quadros de dor abdominal, icterícia, prurido, febre e calafrios. Já havia sido submetida a três ressecções hepáticas por cistos, em seu Estado de origem, e a tratamento irregular com albendazol. No ano 2000 teve quadro de dor abdominal, icterícia, colúria e prurido intenso, quando foi diagnosticada com equinococose hepática alveolar difusa, passando a realizar tratamento contínuo com albendazol 400 mg/dia. A doença era bilateral, irressecável, sem lesões a distância e associada a colangites de repetição devido ao envolvimento do trato biliar. Por esses motivos, foi indicado transplante hepático (TH). MELD calculado de 7, evidenciando uma função hepática preservada. O caso foi enviado à Câmara Técnica Nacional, que autorizou situação especial por colangites de repetição com escore MELD 20. No pré-operatório, realizou tomografia computadorizada (TC) de abdome, que evidenciou fígado com dimensões aumentadas, com lesões complexas, heterogêneas, de conteúdo de densidade líquida e com presença de calcificações, ocupando os segmentos VI, VII e II, associadas a dilatação de vias biliares intra-hepáticas (Foto 1).

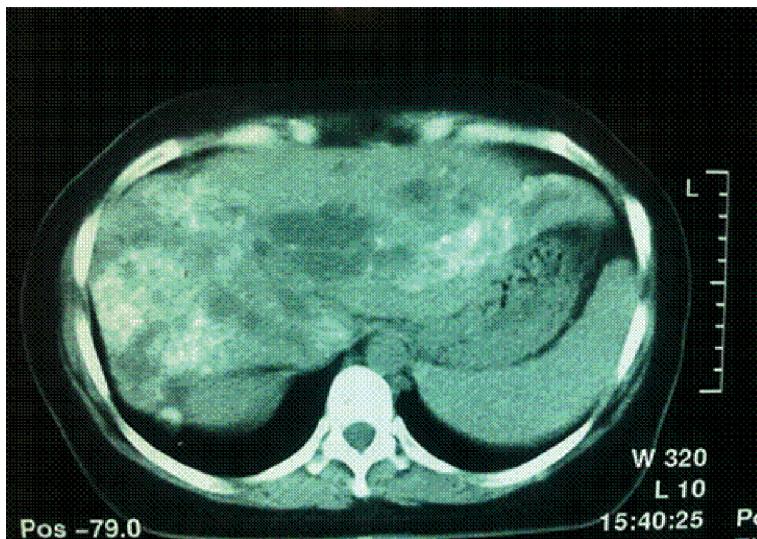


Foto 1 – TC de abdome evidenciando lesões heterogêneas, calcificações e dilatação da via biliar

Paciente foi submetida a TH com doador falecido em julho de 2013. A duração do procedimento foi de 6,2 horas, com tempo de isquemia fria de 7,3 horas e tempo de isquemia quente de 29 minutos. Foi utilizada a técnica de *piggyback*, com anastomoses vasculares padronizadas no serviço e anastomose biliar término-terminal. A paciente recebeu 2(dois) concentrados de hemácias e 2(duas) unidades de plasmas.

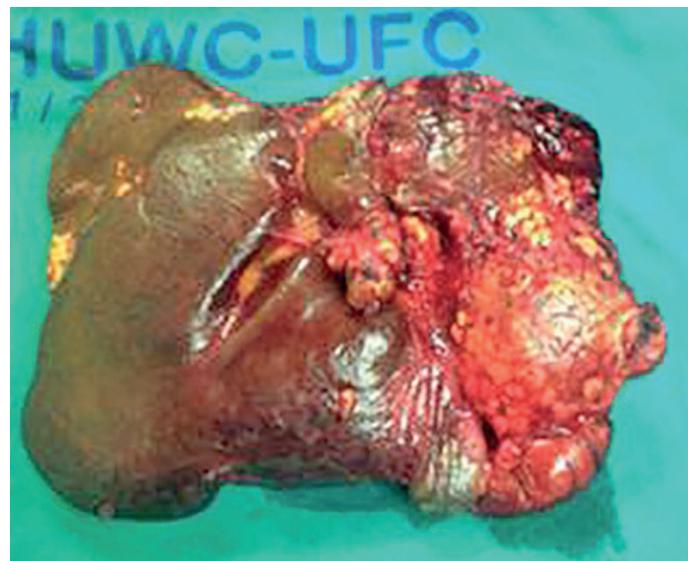


Foto 2 – Explante, fígado aberto com estruturas complexas do Echinococcus spp



Foto 3 – Explante; fígado aberto com estruturas complexas do Echinococcus spp

Paciente apresentou boa evolução imediata. Esquema de imunossupressão (IMS) padrão, com tacrolimo e prednisona. No entanto, apresentou grave farmacodermia, que após exclusão de outras etiologias, foi relacionada ao inibidor da calcineurina. Por esse motivo, a IMS foi modificada para sirolimo, micofenolato e prednisona, com resolução do quadro dermatológico. Após 93 meses de seguimento, permanece em acompanhamento no serviço, com função hepática normal, sem sinais de recorrência da equinococose e excelente qualidade de vida.

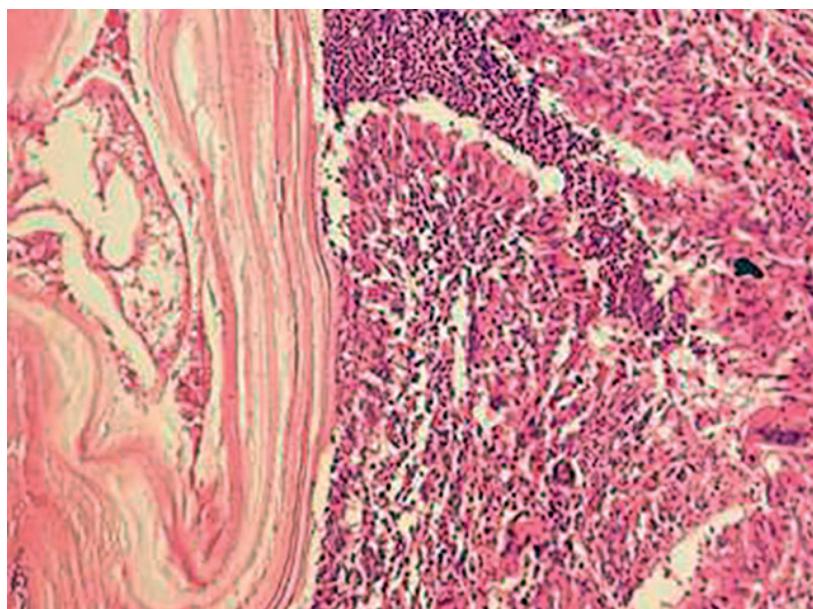


Foto 4 - Lâmina do explante de outro caso de TH por equinococose do serviço (400 X, HE)

Notas: À esquerda, observam-se estruturas membranares Laminadas birrefringentes e complexas do *Echinococcus* spp. À direita, formação de granuloma epitelioide com gigantócitos multinucleados do tipo corpo estranho. Ao centro acima, formação de abscesso.

INTRODUÇÃO

Equinococose ou Hidatidose é uma doença parasitária causada por parasitas do gênero *Echinococcus*. É uma doença rara, encontrada no Mediterrâneo e na América do Sul, incluindo o norte do Brasil. O parasita tem como hospedeiro intermediário o roedor paca e como hospedeiro definitivo, o cão. A paca é um produto de caça comum em algumas regiões, como no norte do Brasil, e o ser humano pode se contaminar ao fornecer o fígado da paca com cistos hidáticos aos seus cães domésticos ou de caça, os quais se tornam hospedeiros definitivos, permitindo a contaminação de seus donos e de outras pessoas que entrem em contato com suas fezes. No intestino do cachorro, as larvas transformam-se em cestódeos pequenos, que liberam os ovos contendo proglótides. O homem atua como hospedeiro intermediário accidental, ao ingerir produtos contaminados com as fezes dos cachorros infestados pelos parasitas, e o cisto hidático é a forma de expressão da larva. As manifestações clínicas são decorrentes da proliferação hepática ou extra-hepática dos cistos, podendo acometer também a cavidade abdominal, o tórax, o pulmão e o mesentério do estômago e dos intestinos. Em nossa revisão de literatura, encontramos 24 artigos, incluindo relatos de casos e séries de casos, acerca de transplante hepático em hidatidose. Um deles era o relato de um caso do Brasil, com boa evolução imediata, mas foi a óbito no 31º dia pós-operatório em decorrência de embolia pulmonar. No serviço do Hospital Universitário Walter Cantídio, temos dois casos de pacientes transplantados por equinococose há 95 e 4 meses, ambos vivos e com evolução satisfatória.

DISCUSSÃO

Os primeiros casos de doença hidática policística foram publicados em 1979, sendo provenientes dos países amazônicos Co-

lômbia e Equador, e, em 1986, foi reconhecido o primeiro caso brasileiro, em um seringueiro da Amazônia. A hidatidose é uma doença rara, mas de relevante ocorrência na região Norte, especialmente no estado do Acre. Um inquérito sorológico na população urbana e rural de Sena Madureira, no Acre, revelou positividade para infecção pelo *Echinococcus Spp* em 3,5% e 6% dessas populações, respectivamente, com 67,5% e 68,7% dessas populações, respectivamente, afirmado já terem consumido carne de paca.

As manifestações clínicas da equinococose são provocadas pela proliferação dos cistos, e o principal sintoma é a dor no abdome superior. Os cistos são frequentemente palpáveis como massas endurecidas e de superfícies irregulares, mais comumente localizadas no quadrante superior direito do abdome. No entanto, os cistos podem ser extra-hepáticos, causando diferentes sintomas.

Uma das complicações mais frequentes é a icterícia obstrutiva, em decorrência da compressão dos ductos biliares pela proliferação dos cistos ou da formação de fistulas biliares, causando colúria, acolia fecal e prurido, podendo se apresentar como episódios intermitentes, acompanhados por febre e dor no hipocôndrio direito, ou como colestase e icterícia de longa duração. A progressão dos cistos também pode levar à hipertensão portal, por compressão da veia porta no hilo hepático, e cirrose. Tais condições crônicas e progressivas também ocasionam importantes complicações, como sangramento digestivo alto por ruptura de varizes esofágicas.

Cerca de 1/3 (um terço) dos casos são assintomáticos, apresentando diagnóstico incidental. O processo diagnóstico ocorre com a avaliação da história clínica do paciente, bem como do exame físico, exames de imagem principalmente ultrassonografia e TC abdominal, dados laboratoriais, testes sorológicos e exames parasitológicos. Também é muito importante a avaliação da história epidemiológica, com dados, como origem e permanência por longos períodos em ambientes tropicais e rurais, contato com ani-

mais selvagens, familiaridade com pacas ou contato prolongado com cachorros domésticos ou de caça.

O diagnóstico precoce é muito benéfico para o manejo clínico, mas é muito difícil, devido ao longo período de latência ou de fase assintomática da doença, que pode durar até 20 anos. Isso reduz a possibilidade de terapias mais conservadoras. As opções de tratamento variam de ressecção cirúrgica das áreas envolvidas, procedimentos intervencionistas, como drenagem percutânea, quimioterapia e TH. A abordagem depende do tamanho, da localização, da relação com ductos biliares e com vasos sanguíneos e com o tipo de cisto, bem como da condição clínica do paciente, das suas complicações e da experiência da equipe cirúrgica.

O tratamento de escolha é a ressecção das lesões hepáticas com o uso neoadjuvante de drogas antiparasitárias, como albendazol, benzimidazol e mebendazol. A ressecabilidade varia de 15% a 87%, a depender do estágio da doença, da experiência da equipe cirúrgica, da idade do paciente e de sua condição clínica.

O TH é uma boa opção terapêutica para pacientes em estágios muito avançados, quando há envolvimento de ductos biliares e de vasos sanguíneos ou doença hepática difusa, levando a hipertensão portal e cirrose. Outra condição que pode indicar o TH é a presença de sérias complicações, como necrose central da lesão parasitária, causando colangite, abscessos hepáticos e choque séptico. Nesses casos, o TH combinado com as drogas antiparasitárias é o único tratamento potencialmente curativo, permitindo resultados satisfatórios a longo prazo.

O caso clínico em questão, apresentou recorrência após 2(duas) ressecções hepáticas prévias, com doença bilobar. Havia também envolvimento do hilo hepático, predominantemente da via biliar, ocasionando icterícia obstrutiva e colangites de repetição, tornando o TH o único tratamento efetivo. Estadiamento por TC de abdome e tórax, sem doença extra-hepática. O TH

somente foi possível devido à situação especial por colangites de repetição, com incremento do escore MELD para 20. Durante a hepatectomia total, são necessários cuidados especiais no manuseio do órgão, evitando rotura dos cistos com risco potencial de implantes peritoneais secundários. Outro aspecto, ainda sem consenso, é a duração da terapia com albendazol após o TH. Nesse caso, mantivemos por tempo indeterminado, baseados em relatos de casos da literatura.

A sobrevida após TH em 5 anos é superior a 70%, com taxa de 58% de sobrevivência livre de doenças. Alguns fatores podem influir no prognóstico após o TH, como a presença de metástases, que podem sofrer rápido crescimento com a terapia imunossupressora, e retardar na reintrodução das drogas antiparasitárias. Portanto, para maximizar o sucesso terapêutico, é essencial a avaliação prévia dos pacientes com potencial para serem submetidos a TH quanto a presença de metástases, bem como a reintrodução precoce das drogas antiparasitárias após o procedimento e o adequado acompanhamento clínico do paciente.

REFERÊNCIAS

- AYDINLI, B.; OZTURK, G.; ARSLAN, S. *et al.* Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region. **Liver Transpl.** [Internet]. [cited 2021 jul 03]; v.21, n.8, p.1096-102. 2015 Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/t.24195.doi:10.1002/lt.24195>.
- BRESSON-HADNI, S.; KOCH, S.; MIGUET, J.P.; *et al.* Indications and results of liver transplantation for Echinococcus alveolar infection: an overview. **Langenbecks Arch Surg** [Internet]. 2003 [cited 2021 jul 15]; v.388, n.4), p.231-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00423-003-0394-2.doi:10.1007/s00423-003-0394-2>.

D 'ALESSANDRO, A.; RAUSCH, R.L.; New aspects of neotropical polycystic (*Echinococcus vogeli*) and unicystic (*Echinococcus oligarthrus*) echinococcosis. **Clin. Microbiol. Rev.** v.21, n.2, p.380-401. [Internet]. 2008 [cited 2021 jul 31]; Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00050-07>. doi: 10.1128/CMR.00050-07.

GENZINI, T.; SIQUEIRA, N.G.; NOUJAIM, H.M.; *et al.* Liver transplantation for neotropical polycystic echinococcosis caused by *Echinococcus vogeli*: a case report. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.46, n.1, p.119-120. [Internet]. 2013 [cited 2021 jul 16]; Available from: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/pMBNG3MX7RgMscwmnNgV-9Vc/?lang=em>. doi: doi.org/10.1590/0037-868216542013.

GOJA, S.; SAHA, S.K.; YADAV, S.K.; *et al.* Surgical approaches to hepatic hydatidosis ranging from partial cystectomy to liver transplantation. **Ann Hepatobiliary Pancreat Surg** [Internet]. v.22, n.3, p.208–215.2018 Aug 31 [cited 2021 aug 03]; Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1100639>. doi: 10.14701/ahbps.2018.22.3.208.

MENEGHELLI, U.G.; VILLANOVA, M.G.; BELLUCCI, A.D.; SOUZA, F.F.; Manifestações clínicas da doença hidática policística apresentadas por 26 pacientes atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Estado de São Paulo. **Rev. Pan-Amaz Saúde** [Internet]. v.4, n.4, p.19-36. 2013 [cited 2021 jun 30]; Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2176-62232013000400003&lng=pt&nrm=iss. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232013000400003>.

SIQUEIRA, N.G.; SIQUEIRA, C.M.V.M.; SILVA, R.R.; *et al.* Polycystic echinococcosis in the state of Acre, Brazil: contribution to patient diagnosis, treatment and prognosis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** [Internet]. v.108, n.5, p.533-540. 2013 [cited 2021 jul 30]; Available from: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/wqZ9bT-5NXJKw4vxZcShhLkk/?lang=en>. doi: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762013000500001>.

SULIMA, M.; WOŁYNIEC, W.; OŁADAKOWSKA-JEDYNAK, U.; *et al.* Liver Transplantation for Incurable Alveolar Echinococcosis: An Analysis of Patients Hospitalized in Department of Tropical and Parasitic Diseases in Gdynia. **Transplant Proc** [Internet]. v.48, n.5, p.1708-12. 2016 [cited 2021 jul 23]; Available from:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004113451600350X?via%3Dihub>.doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.087.

CAPÍTULO 27

TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Denissa Ferreira Gomes de Mesquita

João Ivo Xavier Rocha

CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, previamente hígida, 5 anos, 17 Kg, admitida em um hospital pediátrico, com história de 12 dias de febre e vômitos. Após 3 dias, evoluiu com icterícia e agitação. Exames da admissão: AST = 3050 U/L; ALT = 4230 U/L; RNI = 3,8; Bilirrubinas = 9,4 mg/dl. US abdominal mostrava fígado de tamanho aumentado, textura homogênea e ausência de sinais de hipertensão portal. Nesse contexto, foi diagnosticada falência hepática aguda, preenchendo os critérios do King 's College, e portanto, com indicação de transplante hepático (TH) de urgência. Como não havia condições clínicas de transferência para Serviços de TH pediátrico em São Paulo, decidimos pela inscrição em lista local, com priorização regional, de acordo com legislação do sistema nacional de transplantes (SNT). A criança evoluiu com piora da encefalopatia e da função hepática. Após 3 dias, surgiu um doador com morte encefálica por trauma crânioencefálico, de 15 anos e com 60 kg. Como o hospital pediátrico de referência no Estado, não é credenciado pelo SNT, a criança foi transferida para o centro cirúrgico do Hospital Universitário Wálter Cantídio (HUWC). Realizada a captação hepática pela técnica clássica. Na cirurgia de banca, foi realizada a redução do fígado, mantendo o lobo esquerdo (segmentos II, III e IV) com os troncos vasculares principais (Foto 1).



Foto 1 – Lobo esquerdo após redução ex-situ

O TH foi realizado dia 18/05/2012 com hepatectomia pela técnica de *piggyback* (preservação de veia cava inferior). A cava supra-hepática do enxerto foi anastomosada na junção das 3 veias hepáticas do receptor, veia porta termino-terminal e artéria hepática comum com taça da gastroduodenal. Anastomose biliar primária. Reperfusão sem intercorrências, com enxerto de ótimo aspecto produzindo bile. Como o HUWC não dispõe de UTI pediátrica, após estabilização hemodinâmica, a criança foi encaminhada em ambulância, acompanhada pelo anestesiologista, para a UTI do hospital pediátrico. Evoluiu com sangramento autolimitado pelo dreno, sem outras complicações pós-operatórias. Recebeu alta em uso de prednisona, tacrolimo e micofenolato sódico. O histopatológico do explante evidenciou necrose hepática maciça associada a intensa inflamação, compatível com o diagnóstico de hepatite autoimune, sendo a paciente conduzida como tal, mantendo esquema tríplice de imunossupressão. Atualmente, com quase 10 anos de idade, é acompanhada em regime ambulatorial com desenvolvimento normal.

INTRODUÇÃO

O TH para tratamento das doenças hepáticas crônicas em crianças tem despontado como um procedimento de sucesso, proporcionando uma vida longeva e saudável. A escassez de órgãos, um importante limitador para a realização de transplantes nessa faixa etária, tem sido revertida graças às inovações nas técnicas cirúrgicas. O uso de doadores pediátricos e as técnicas de redução hepática e *split-liver*, além dos avanços com TH intervivos, têm contribuído para reverter o longo tempo de espera desses pacientes na lista, situação caótica nas décadas de 1980 e 1990.

Há algum tempo, o foco dos serviços de TH pediátrico era a busca incessante por enxertos para o transplante. Atualmente, o interesse maior é o cuidado máximo com o pós-operatório com ênfase em uma imunossupressão otimizada e no diagnóstico precoce e tratamento das complicações. O trabalho multidisciplinar é a chave do sucesso de um programa de transplante pediátrico. Todos esses profissionais desempenham um importante papel em gerir e buscar a cura para uma das doenças mais desafiadoras da medicina moderna: a doença hepática crônica em crianças.

As principais indicações de TH infantil são divididas em afecções com colesterol extra-hepática e intra-hepática; causas metabólicas; disfunção hepática aguda; tumores primários do fígado e fibrose cística. Na tabela abaixo estão as principais doenças que motivaram o TH em pacientes pediátricos em 2445 transplantes registrados pelo *Studies of Pediatric Liver Transplantation – SPLIT study*.

Tabela 1 – Dados do SPLIT study sobre as principais indicações para o transplante de fígado em 2445 crianças

INDICAÇÕES	FREQUÊNCIA
Doença Colestática Crônica	54.3%
Atresia de vias biliares	41.1%
Síndrome de Alagille	2.9%
Colangite Esclerosante Primária	2.7%
Colestase induzida por NPP	1.8%
Colestases Intra-hepáticas progressivas (PFICS)	1.5%
Colestase Idiopática	1.1%
Hepatite Neonatal	1.0%
Cirrose biliar, outras	2.2%
Hepatite Fulminante	13.8%
Cirrose	6.7%
Hepatite Autoimune	2.9%
Doenças Metabólicas	14.4%
Deficiencia alfa1antitripsina	3.0%
Defeitos do cílio da ureia	2.4%
Fibrose Cística	1.6%
Doença de Wilson	1.2%
Tirosinemia	1.0%
Hiperoxalúria primária	0.7%
Síndrome de Crigler-Najjar	0.7%
Neoplasias primárias do Fígado	6.2%
Hepatoblastoma	4.2%
Outras causas	4.7%
Fibrose Hepática congénita	1.0%
Síndrome de Budd-Chiari	0.4%
Toxicidade	0.7%

Fonte: MCDIARMID; ANAND; LINDBLAD, 2004.

Doenças colestáticas

Tradicionalmente, o paciente pediátrico transferido para um centro transplantador é um recém-nato com doença hepática colestática grave. No Brasil, no maior centro de TH infantil, as doenças colestáticas representam pouco mais da metade de todas as causas. Nas populações com menos de 1(um) ano e com menos de 6kg, essa porcentagem ainda parece ser mais predominante. A grande maioria dessas crianças foi submetida ao procedimento de Kasai, porém, a falha em conseguir um bom fluxo biliar acaba por levar a cirrose biliar secundária. Quando uma doença colestática intra-hepática ou uma colangite esclerosante é diagnosticada, o TH é indicado para eliminar sintomas debilitantes como o prurido. Além disso, crianças afetadas por doenças colestáticas estão em maior risco para o desenvolvimento de tumores hepáticos.

Doenças Metabólicas

As doenças metabólicas são a segunda causa de indicações de transplante pediátrico, podendo ser divididas em dois grupos a depender se causam ou não dano estrutural ao fígado. No primeiro grupo, estão a deficiência de alfa1antitripsina, a tirosinemia e a doença de Wilson, que têm potenciais de evoluir para doença hepática terminal, câncer de fígado e hepatite fulminante. No segundo grupo, estão doenças como síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 e deficiência ornitina transcarbamilase (OTC).

A cirrose hepática com hipertensão portal severa se desenvolve em pelo menos 1/4(um quarto) dos pacientes com fibrose cística, e o TH deve ser indicado quando o paciente ainda manter a função pulmonar preservada.

Hepatite Fulminante

A hepatite fulminante não é um evento comum em crianças. Quando ocorre, a recuperação sem a necessidade de TH, só ocorre

em 15-20% dos pacientes. Em crianças, a causa é extremamente difícil de determinar e fica como idiopática em quase metade dos casos. Além disso, é sabido que a sobrevida do enxerto é menor em pacientes pediátricos transplantados por hepatite fulminante quando comparado a outras indicações para o transplante de fígado como a atresia de vias biliares, por exemplo.

Tumores Hepáticos

Diferentemente dos adultos, o hepatoblastoma é o tumor de fígado mais comum em crianças. O tratamento curativo é a ressecção completa, e, quando não possível, deve ser conduzido com protocolos definidos que incluem quimioterapia e transplante de fígado como importante ferramenta de cura.

O carcinoma hepatocelular (CHC) em crianças é raro e quando presente, geralmente é secundário a desordens congênitas. O aparecimento deste tipo de tumor já foi visto em pacientes portadores de atresia de vias biliares, síndrome de Alagille, PFICS. Em crianças com tirosinemia, a incidência de CHC é de aproximadamente 33% em crianças menores de 2(dois) anos e que não iniciaram precocemente a terapia com 2-(2-nitro-4-3 trifluoromethylbenzoyl)-1,3- cyclohexanedione (NBTC).

Contraindicações ao transplante de fígado

Algumas contraindicações ao TH em crianças são a presença de malignidade irressecável extra-hepática, concomitante comorbidade não hepática ameaçadora à vida que não possa ser corrigida com o transplante, sepse não controlada, sequela neurológica grave. Enquanto em adultos, as autorizações para realização de transplante em pacientes portadores de neoplasias são bastante limitantes, em crianças, as regras são mais liberais e cada caso deve ser discutido e individualizado por toda equipe multidisciplinar.

Priorização

No início dos anos 1980, o tempo de fila era o fator determinante para a estratificação dos pacientes que buscavam um TH em quase todo o mundo. A alta mortalidade em fila, especialmente na população pediátrica, motivou a busca por um modelo mais justo de estratificação. Baseados nos dados do estudo do *Research Group for Pediatric Liver Transplantation*, um escore para a doença hepática terminal para crianças < 12 anos foi criado. O PELD (*Pediatric Model End Liver Disease*) utiliza o nível sérico de bilirrubina total, RNI, albumina sérica, idade e um fator de crescimento para priorizar doenças não colestáticas. Enquanto nos adultos a maior preocupação é em relação ao risco de complicações e a qualidade de vida, no grupo pediátrico é essencial avaliar se a doença está comprometendo o crescimento e desenvolvimento dos pacientes. Pontos adicionais são incorporados ao PELD em situações específicas como a síndrome hepatopulmonar, doenças do metabolismo e tumores hepáticos. Atualmente, no Brasil, o escore PELD é adotado para menores de 12 anos e multiplicado por 3; crianças de 12 a 18 anos é utilizado o MELD multiplicado por 2, além disso todo doador menor de 18 anos deve ser alocado para receptores ABO compatíveis, também menores de 18 anos. Essas medidas visam melhorar o acesso dos pacientes pediátricos ao TH.

DISCUSSÃO

No início do TH, a única chance das crianças era aguardar doadores falecidos com peso compatível com os receptores. Devido ao baixo número de doadores pediátricos, mais da metade das crianças faleceram sem conseguir um enxerto. O desenvolvimento de técnicas de redução de enxerto, *split-liver* e doador vivo permitiram transplantes de porções do fígado, o que revolucionou o TH pediátrico.

Ainda hoje, como nos adultos, crianças podem receber fígados de doadores falecidos com peso e tamanho do fígado com-

patível, sem reduções e aplicando os mesmos aspectos técnicos da cirurgia realizada em adultos. Geralmente este tipo de transplante é realizado em crianças maiores de 20 quilos e adolescentes.

No entanto, a grande prevalência de crianças submetidas a cirurgias prévias, a presença de aderências e o encarceramento do fígado nativo podem representar desafios para cirurgiões menos experientes. Além disso, a dissecação da veia porta deve sempre ser feita até a junção esplenomesentérica, visto que a trombose de porta é muito mais comum em crianças. A anastomose arterial, nesses casos, pode ser feita com magnificação simples (3,5x), com material adequado, sem grandes dificuldades. Com relação a anastomose biliar, pelo fato da maioria das indicações ao transplante advirem da atresia de vias biliares, a reconstrução com alça jejunal é preferida por muitos serviços, mas também pode ser feita anastomose colédoco-colédoco quando a via biliar estiver sadia e não houver desproporção. É frequente o não fechamento da parede abdominal e o uso de telas ao se usar o fígado inteiro em crianças pequenas, para evitar o aumento da pressão intra-abdominal que interfere na respiração e também aumenta o risco de trombose das anastomoses.

Na tentativa de ofertar enxertos mais compatíveis, Bismuth *et al.*, descreveram uma técnica de redução do enxerto na banca. Os procedimentos clássicos são a hepatectomia clássica ao nível da veia hepática média e com preservação da veia cava para o receptor, técnica utilizada no caso clínico apresentado. Para crianças ainda menores, a ressecção do segmento IV é incluída, sendo ofertado o enxerto somente com os segmentos 2 e 3 do fígado (segmentos laterais esquerdo).

O TH utilizando o *split* surgiu como uma solução de aproveitamento máximo do órgão doado. Semelhante ao que foi descrito originalmente por Pachmayr *et al.*, é realizada uma hepatectomia lateral esquerda onde os segmentos 2 e 3 são separados com preservação vascular, conseguindo um fígado mais compatível com

o peso do paciente pediátrico, enquanto o lobo direito pode ser utilizado em um receptor adulto da lista com peso compatível. Nessa técnica, o tempo de isquemia quente do enxerto é maior e algumas reconstruções na banca podem ser necessárias, o que levou inicialmente a resultados inferiores nas primeiras séries descritas na literatura. Atualmente, a melhor seleção de doadores falecidos que podem ser elegíveis ao *split* e o aprimoramento das técnicas, estão revertendo esses desfechos desfavoráveis e tornando esse procedimento uma excelente opção de transplante diante da escassez de órgãos.

O primeiro TH intervivos do mundo foi realizado no Brasil, em 1988, pela equipe coordenada pelo Prof. Silvano Raia no Hospital das Clínicas de São Paulo, utilizando o segmento lateral esquerdo da mãe em um filho. Ao longo dos anos, houve uma expansão e aprimoramento da técnica e rapidamente essa se tornou uma importante fonte de enxertos para os pacientes com baixo peso (< 10kg) e residentes de países onde o transplante com doador falecido não é aceito. A seleção dos doadores deve ser criteriosa e moldada em protocolos específicos. Para os pacientes pediátricos, o segmento lateral esquerdo ou o lobo esquerdo hepático do doador são os mais utilizados. A anastomose arterial pode ser bastante desafiadora, principalmente em enxertos dos segmentos 2 e 3. Muitos serviços usam técnicas microcirúrgicas com excelentes resultados. Outro passo decisivo é a anastomose biliar que, na grande maioria dos casos, requer uma reconstrução com alça intestinal, e mesmo em serviços experientes, a taxa de fistula biliar é em torno de 15%. Um bom serviço de radiologia intervencionista pode oferecer soluções importantes para esses pacientes.

O caso em discussão, por se tratar de uma criança de 7 anos, 17 Kg e com falência hepática aguda, apresentou um grande desafio para a equipe cirúrgica. Devido a urgência e a raridade de doador falecido com peso compatível, a opção foi reduzir o enxerto

ex-situ, utilizando o lobo esquerdo e propiciando o TH em tempo hábil e com sucesso.

REFERÊNCIAS

- KAYLER, L.K.; RASMUSSEN; C.S.; DYKSTRA, D.M.; *et al.* Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. **Am. J. Transplant.**, v.3, n.3, p. 334-339, 2003.
- MCDIARMID, S.V.; MERION, R.M.; DYKSTRA, D.M.; *et al.* Selection of pediatric candidates under the PELD system. **Liver Transpl.**, v.10, p. S23-S30, 2004.
- MCDIARMID, S.V.; ANAND, R.; LINDBLAD, A.S. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. **Pediatr. Transplant.**, v.8, n.3, p.284-294, 2004.
- NADALIN, S.; CAPOBIANCO, I.; PANARO, F.; *et al.* Living donor liver transplantation in Europe. **Hepatobiliary Surg. Nutr.**, v.5, n.2, p.159-175, 2016;
- NIKEGHBALIAN, S.; MALEKHOSSEINI, S.A.; KAZEMI, K.; *et al.* The largest single center report on pediatric liver transplantation. **Ann Surg.**, v.273, n.2, p.e70-e72, 2021.
- OTTE JB, de Ville de Goyet J.; REDING, R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. **Pediatr Transplant.**, v.9, n.5, p. 557-565, 2005;
- SQUIRES Jr, R.H.; SHNEIDER, B.L.; BUCUVALAS, J.; *et al.* Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. **J. Pediatr.**, v.148, n.5, p. 652-658, 2006.



SEÇÃO 3

**Situações especiais de
transplante hepático**

CAPÍTULO 28

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Paulo Everton Garcia Costa

Clóvis Rêgo Coêlho

Ricardo Leite de Aquino

José Telmo Valença Junior

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 53 anos, grupo sanguíneo O, paraquedista, procedente de Manaus – AM, com diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) desde 1997. Na admissão, apresentava lentificação do raciocínio, adinamia e edema de membros inferiores. Estava em uso de propranolol 40mg/dia e entecavir 0,5 mg/dia. Sem comorbidades, etilismo ou tabagismo. Ao exame físico, presença de esplenomegalia. Exames laboratoriais: RNI 1,84; creatinina 0,8 mg/d; bilirrubina total 3,45 mg/dL; alfafetoproteína (AFP) 5,27 ng/mL; carga viral do VHB de 5,82 cópias/mL. Endoscopia digestiva alta com varizes de esôfago de fino calibre. Classificado como Child B9 e MELD 18. Ultrassonografia (US) abdominal com doppler evidenciou sinais de hepatopatia crônica e nódulo hepático em lobo direito medindo 5,2 cm. TC de tórax normal. Ressonância magnética (RM) de abdome apresentava fígado de dimensões reduzidas, intensidade de sinal heterogênea, com tumor em segmento VI, medindo 5,3 cm, com realce heterogêneo na fase arterial e lavagem rápida (*washout*) na fase portal (LI-RADS 5); presença de esplenomegalia e veia porta de calibre aumentado sem trombos (Foto 1).

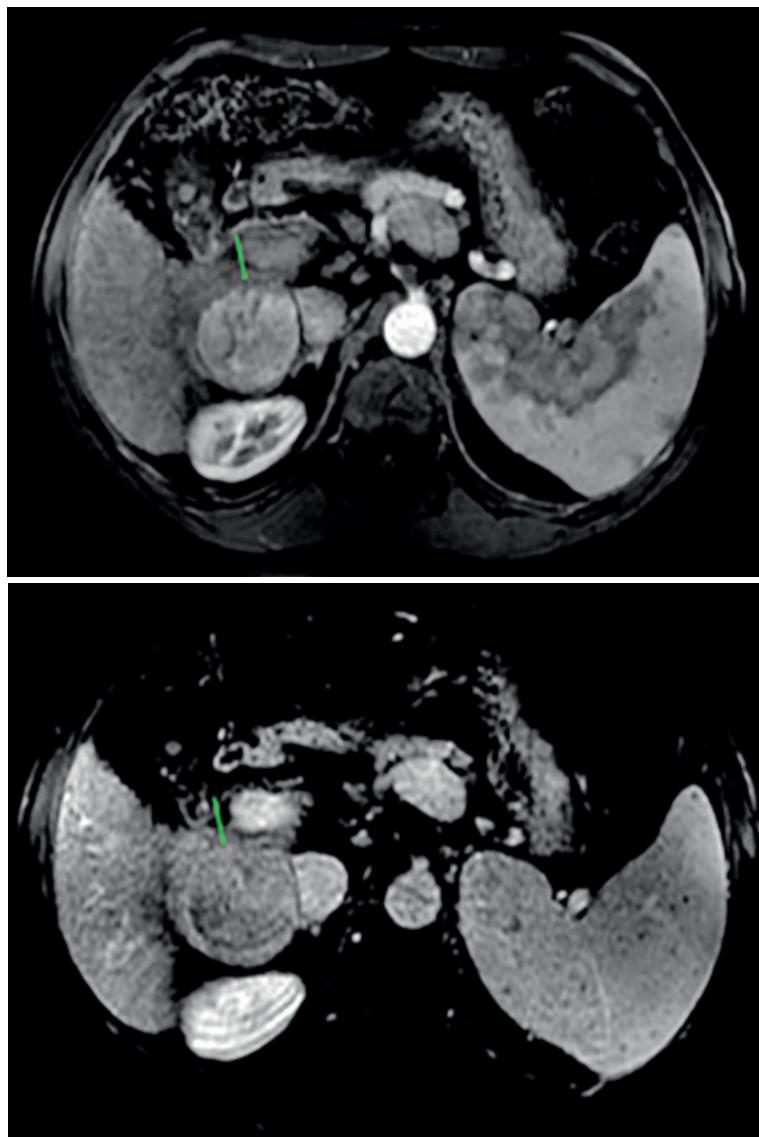


Foto 1 - Ressonância Magnética de abdome

Notas: RM demonstrando: A - Fase arterial com nódulo hepático hipervasicular localizado em segmento VI. B - Fase portal com lavagem rápida do contraste.

Em reunião multidisciplinar, foi indicado quimioembolização (QE), na tentativa de redução da lesão (*downstage*), com a finalidade de inscrição do paciente na lista de transplante hepático (TH). Foi submetido a 3(três) sessões de QE, com intervalo aproximado de 60 dias, utilizando lipiodol, mitomicina e doxorrubicina. A RM, após o terceiro tratamento, apresentava formação expansiva sólida de contornos lobulados, medindo 5,1 x 4,6 cm; portanto, sem redução suficiente da lesão para obter critérios para alocação em lista de TH (critérios de Milão). O paciente foi submetido a mais uma sessão de QE, desta vez utilizando micropartículas e doxorrubicina. Nova RM revelou nódulo sólido em segmento VI, com necrose coagulativa e zonas periféricas de intenso realce na fase arterial, medindo 4,8 cm no seu maior eixo transverso (Foto 2). O nível de AFP após QE foi de 8,4 ng/mL.



Foto 2 - Ressonância magnética apó 2(duas) sessões de QE

Notas: RM demonstrando nódulo hepático com necrose coagulativa e área periférica de neoplasia viável. O nódulo tratado medindo 4,8 cm com área de neoplasia viável com realce arterial de 3,7 cm.

Após sucesso do *downstage*, foi deferida situação especial pela Câmara Técnica Estadual. Um mês após inclusão em lista, com MELD 20, foi submetido a TH, sem complicações precoces. O explante evidenciou CHC moderadamente diferenciado, medindo 4,6 cm, sem invasão microvascular. Apresentou estenose biliar tardia, sendo tratado por endoscopia. Paciente em acompanhamento ambulatorial após 7(sete) anos do TH, assintomático, com aminotransferases normais e em uso de entecavir 0,5 mg/dia e tacrolimo 4 mg/dia.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto câncer mais prevalente no mundo e a segunda causa de morte relacionada a esta doença. Corresponde a mais de 90% das neoplasias malignas primárias do fígado e incide, predominantemente, em pacientes com hepatopatia crônica. Nos Estados Unidos, a infecção pelo vírus da hepatite C era a causa mais comum de CHC, enquanto nos países em desenvolvimento e na Ásia, a hepatite B é mais frequente. No entanto, nos últimos anos, a esteato-hepatite não alcoólica causando cirrose, tem alcançado posição de destaque na etiologia do CHC. O Brasil é considerado um país com baixa incidência de CHC.

Em virtude de apresentar poucas manifestações clínicas na fase inicial, o diagnóstico do CHC é tardio em um número significativo de casos, diminuindo a possibilidade de tratamentos curativos. O rastreamento de pacientes portadores de hepatites virais e cirróticos compensados com US a cada 6 meses têm sido recomendado em todo o mundo. A Sociedade Brasileira de Hepatologia recomenda, além do US abdominal, a dosagem de AFP, principalmente em centros sem a necessária experiência de imagem. Valores de AFP acima de 200 ng/mL são preditivos da presença de CHC. Nos casos em que o US revela nódulo no fígado maior que 1 cm, devem ser realizados exames contrastados como TC ou

RM e analisados: diâmetro, localização e vascularização, invasão vascular com presença de trombos tumorais ou lesões metastáticas.

No exame anatomo-patológico de explantes, o CHC se apresenta como massa tumoral nodular de consistência macia, limites precisos e coloração acastanhada ou esverdeada. Na microscopia, observam-se macrotrabéculas de hepatócitos atípicos, por vezes exibindo aspecto de pseudocápsula. A presença de tumores pouco diferenciados e invasão vascular, macroscópica ou microscópica, são fatores de prognóstico desfavoráveis. A sub-classificação do CHC pela OMS admite as seguintes variantes: CHC de células claras, CHC rico em linfócitos, CHC trabecular massivo, CHC rico em neutrófilos, CHC fibrolamellar, CHC esteato-hepatítico e CHC cromófobo.

A abordagem terapêutica do CHC depende do estágio da doença. Há vários sistemas de estadiamento para o CHC, mas o que foi desenvolvido pelo Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) é o mais utilizado. O tratamento do CHC deve levar em consideração a função hepática, as características do tumor e o *status performance* do paciente. O sistema BCLC divide os pacientes em 5(cinco) estágios: muito precoce (BCLC 0), precoce (BCLC A), intermediário (BCLC B), avançado (BCLC C) e terminal (BCLC D) (Figura 1).

O TH é o tratamento curativo de escolha do CHC diagnosticado em estágios iniciais, nos pacientes com hipertensão portal, classificados como CHILD B ou C, com exame de imagem dentro dos Critérios de Milão (tumor único medindo até 5,0 cm; ou até três tumores medindo até 3,0 cm cada; com doença restrita ao fígado e sem invasão vascular). Essas são as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, mas com uma peculiaridade: nódulos menores de 2 cm não são contabilizados. Em um estudo multicêntrico brasileiro, com a participação do serviço do HUWC, a adoção desses critérios expandidos, conhecidos como Milão/Brasil, não teve impacto importante na recorrência do CHC após o TH.

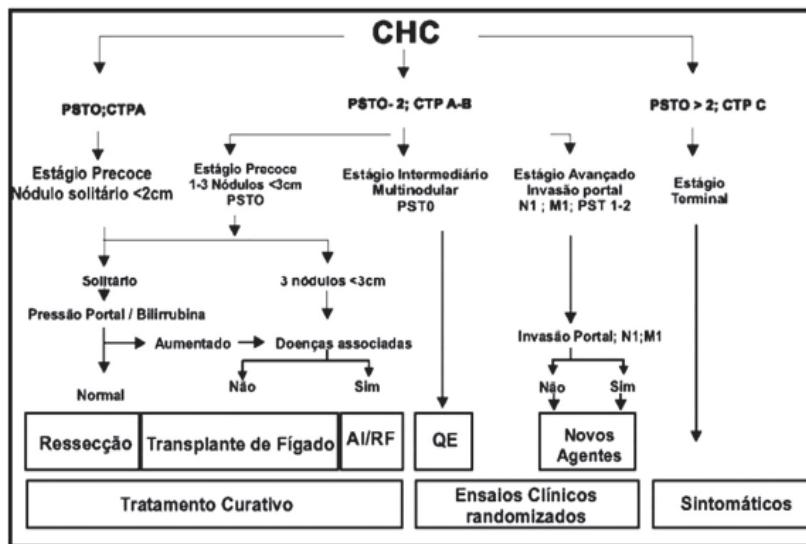


Figura 1 – Carcinoma hepatocelular

Fonte: Adaptado de FORNER et al, 2010.

Notas: Sistema BCLC de estadiamento. CTP: Child-Turcotte-Pugh; PST: Status Performance; QE: Quimioembolização; AL: alcoolização; RF: Radiofrequência.

Em pacientes com CHC em estágio intermediário, a QE deve ser considerada como tratamento e, em casos selecionados, pode ser utilizada como método de resgate ou ponte para TH.

DISCUSSÃO

No caso clínico descrito, o paciente era portador do VHB e o diagnóstico de CHC foi confirmado por RM que evidenciou um nódulo com padrão radiológico típico de CHC, localizado em segmento VI, medindo 5,3 cm (LI – RADS 5). A classificação LI-RADS deve ser utilizada de forma rotineira pelos radiologistas, com curva de aprendizado e ganho progressivo de experiência, da mesma maneira como ocorreu com outras classificações atualmente consagradas, como o sistema de classificação de lesões de mama (BI-RADS) (Ta-

bela 1). Foi constatado que a aplicabilidade da classificação ajuda na conduta e manejo dos pacientes com carcinoma hepatocelular.

Tabela 1 – Tabela diagnóstica TC/RNM

Hiperrealce na fase arterial (HRFA)		Sem HRFA		HRFA não em halo		
Tamanho do achado (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Conte número de critérios principais:	Zero	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Um	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5
	≥ Dois	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

Fonte: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-Portuguese.pdf> (Tabela diagnóstica TC/RNM).

O LI-RADS engloba também a avaliação dos nódulos tratados com QE, sendo achados característicos de neoplasia viável: realce acentuado na fase arterial ou aspecto de “lavagem” (*washout*) ou realce similar ao pré-tratamento. Na elaboração do laudo é importante realizar a medida global da lesão tratada e a medida do componente de lesão viável. Importante medir sempre a maior extensão através de uma área com realce da lesão tratada, sem passar por área sem realce (Figura 2).

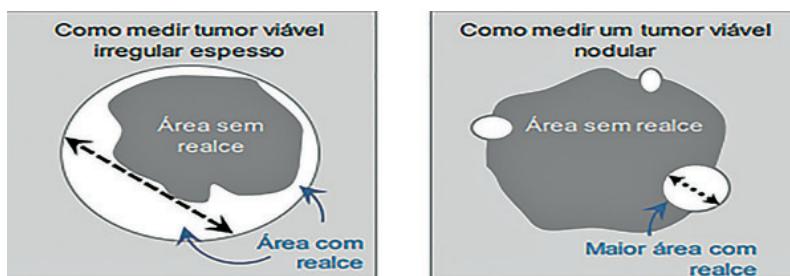


Figura 2 – Como medir um tumor

Fonte: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-Portuguese.pdf>.

Neste caso apresentado, o estadiamento da doença revelou um CHC intermediário (classificação BCLC B), sendo recomendada QE com finalidade de resgatar o tumor para dentro dos critérios de Milão e possibilitar o TH. A QE vem sendo utilizada há 30 anos no tratamento das neoplasias hepáticas primárias e a técnica cirúrgica vem evoluindo juntamente com a padronização dos protocolos e melhoria dos insumos. Os primeiros casos descritos não seguiam uma padronização dos quimioterápicos e agentes embolizantes. As drogas mais utilizadas no início foram mitomicina, doxorrubicina, 5 fluoracil e cisplatina e os agentes embolizantes foram lipiodol, gelfoam e partículas de PVA. Estas substâncias associadas em uma emulsificação oleosa tinham a finalidade de bloquear o suprimento sanguíneo para o tumor. Nos últimos anos o uso de lipiodol foi praticamente abolido. Atualmente, os agentes embolizantes mais utilizados são partículas esféricas carreadoras de droga e o agente quimioterápico mais usado é doxorrubicina. Síndrome pós embolização caracterizada por febre, dor abdominal e adinamia são as queixas mais comuns após QE, podendo ocorrer em 20% dos casos. Inicialmente, o serviço de hemodinâmica do HUWC utilizava QE convencional com regimes à base de lipiodol e quimioterápico (doxorrubicina e/ou mitomicina). A utilização de micropartículas que liberam doxorrubicina em comparação com QE convencional tende a exibir taxas mais altas de resposta completa e controle de doença, o que foi constatado neste caso após 3(três) tentativas não satisfatórias de QE convencional. O programa de TH do HUWC foi iniciado em maio de 2002 e até maio de 2021 foram realizados 525 TH por CHC. Deste total, 45 pacientes foram submetidos a QE com finalidade de *downstage*, apresentando uma sobrevida atuarial de 75,6%. Em conclusão, pacientes com CHC em estágio intermediário, tratados com QE com sucesso e resgatados para os critérios de Milão, têm bons resultados com o TH.

REFERÊNCIAS

- BRUIX, J.; SHERMAN, M. American Association for the Study of Liver Diseases Management of hepatocellular carcinoma: An update. **Hepatology**. [Internet]. v.53, n.3, p.1020-1022. 2011 [cited 2021 jun 10]; Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24199> doi: 10.1002/hep.24199.
- CARRILHO, F.J.; MATTOS, A.A.; VIANEY, A.F.; *et al.* Brazilian Society of Hepatology Recommendations for the diagnosis and treatment of Hepatocellular Carcinoma. **Arq. Gastroenterol.** 2015 Dec;2-14.
- CHAGAS, A.L.; MATTOS, A.A.; DINIZ, M.A.; *et al.* Impacto of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. **Annals of Hepatology**, v.22, p.100294, 2021.
- FORNER, A.; REIG, M.; BRUIX, J.; Hepatocellular carcinoma. **Lancet** [Internet]. 2018 391 (10127), p.1301–14. [cited 2021 jun 16]; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30010-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30010-2/fulltext) doi:doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-30012.
- FORNER, A.; REIG, M.E.; LOPE, C.R.; *et al.* Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. **Semin. Liver Dis.**, v.30, n.1, p.61-74, 2010.
- LENCIONI, R.; Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**; v. 52, n.2, p.762-73, 2010.
- LLOVET, J.M.; FUSTER, J.; BRUIX, J. Barcelona-Clínic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. **Liver Transplant**. [Internet]. 2004 [cited 2021 jun 17]; v.10, n.S2, p. S115-S120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762851/> doi:10.1002/lt20034.

MAZZAFERRO, V.; REGALIA, E.; DOCI, R.; ANDREOLA, S.; *et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. **N. Engl. J. Med.** [Internet]. 1996 [cited 2021 jun 17];334(11):693 –699. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199603143341104>.doi:doi.org/10.1056/NEJM199603143341104.

YU, S.J. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world:2010-2016. **Clin. Mol. Hepatol.** [Internet]. 2016 [cited 2021 jun 18]; 22(2):7-17. Available from: <https://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2016.22.1.7>doi:doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.7.

CAPÍTULO 29

ASCITE REFRATÁRIA

Tarciso Daniel dos Santos da Rocha

Joelma Aurélio de Sousa Santos

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 54 anos, grupo sanguíneo O, acompanhado por cirrose associada ao álcool, em abstinência há 3(três) anos. Portador de diabetes, com internação prévia por hemorragia digestiva alta varicosa, sendo realizada ligadura elástica e mantida terapia com propranolol. Iniciou acompanhamento no serviço em novembro/2020. Apresentava os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina 11,33g/dl; leucócitos 5.506/mm³; plaquetas 132.300/mm³; bilirrubinas totais 1,03mg/dL; albumina 2,9g/dL; RNI 1,27; creatinina 0,7mg/dl; ureia 78mg/dl; Na 138mmol/L, sendo classificado como Child C10 e MELD 11. Apresentava encefalopatia hepática de difícil controle, mesmo com o uso contínuo de lactulose e L-ornitina/L-aspartato, além de cursos de metronidazol (rifaxamina não disponível). Evoluiu com ascite volumosa, de difícil manejo por piora da encefalopatia após múltiplas tentativas de administração dos diuréticos (furosemida 40mg e espironolactona 100mg). Apesar de seguir dieta com restrição de sódio adequadamente, paciente passou a necessitar de paracenteses de alívio, de grande volume, quinzenais. O sódio urinário era de 2,6 mmol/24 horas. Em março/2021 foi solicitada situação especial por ascite refratária, sendo contemplado com escore MELD 20. Transplantado um mês depois, sem intercorrências, com MELD 29, após mudança da legislação de transplantes. No pós-operatório

imediato, evoluiu com disfunção moderada do enxerto e alteração da função renal. Recebeu alta no 13º dia, com melhora da função hepática e resolução da disfunção renal. Mantém-se em acompanhamento ambulatorial, apresentando resolução do quadro de encefalopatia e da ascite.

INTRODUÇÃO

Ascite consiste na acumulação de fluidos dentro da cavidade peritoneal. Em cerca de 75% dos casos de ascite, a causa é cirrose hepática. Por outro lado, a ascite é a descompensação mais comum da cirrose, ocorrendo em 12% a 27% dos casos. O surgimento de ascite no paciente cirrótico está associado com piora da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade.

O tratamento inicial do paciente cirrótico com ascite consiste no uso de diuréticos e restrição de ingesta de sódio. Entretanto, cerca de 10% desses pacientes desenvolvem ascite refratária (AR) anualmente. Segundo os critérios do *International Ascite Club (IAS)*, a ascite é classificada como refratária quando não existe resposta satisfatória, mesmo utilizando doses máximas de diuréticos (usualmente furosemida 160mg/dia associado a espirotonolactona 400mg/dia) ou quando o paciente apresenta efeitos colaterais com o uso dessas medicações (hipercalemia, hiponatremia, encefalopatia, disfunção renal) (Quadro 1)

Quadro 1 – Critérios de ascite refratária pelo IAS

Ascite resistente a diuréticos
• Ascite que não pode ser mobilizada ou cuja recorrência precoce não pode ser prevenida devido à falta de resposta à restrição de sódio na dieta e doses máximas de diuréticos
Ascite intratável com diuréticos
• Ascite que não pode ser mobilizada ou a recorrência precoce que não pode ser prevenida devido ao desenvolvimento de complicações induzidas por diuréticos * que impedem o uso de doses eficazes de diurético
Duração do tratamento
• Espironolactona 400 mg/dia ou amilorida 30 mg/dia e furosemida 160 mg/dia e adesão à dieta com baixo teor de sódio ($\leq 90 \text{ mmol/dia}$) por ≥ 1 semana
Falta de resposta ao tratamento
• Perda de peso média de $<0,8 \text{ kg}$ em 4 dias • Sódio urinário menor que a ingestão de sódio
Recorrência precoce da ascite
Reaparecimento de ascite de grau 2 ou grau 3 dentro de 4 semanas da mobilização inicial * complicações induzidas por diuréticos: <ul style="list-style-type: none">• (1) Insuficiência renal• (2) Hiponatremia• (3) Hipo ou hipercalemia• (4) Encefalopatia hepática

Fonte: Adaptado de Moore *et al*, 2003.

A ascite refratária no paciente cirrótico está associada a múltiplas complicações como hiponatremia, peritonite bacteriana espontânea, insuficiência renal aguda e síndrome hepatorenal. A mortalidade em 2 anos após o surgimento dessa complicação é de aproximadamente 65%.

Pacientes com AR têm quadro de cirrose avançada e hipertensão portal importante. A pressão portal aumentada é transmitida para o leito capilar, causando aumento da pressão capilar esplâncnica, bem como aumento da permeabilidade. Quando o sistema linfático hepático não consegue manter o ritmo de drenagem com o fluido acumulado no espaço de Disse, a presença de hipertensão portal sinusoidal levará ao acúmulo de líquido para a cavidade peritoneal levando à formação de ascite. A elevada hipertensão portal desses pacientes gera uma vasodilatação do leito esplâncnico, ocasionada também pela translocação bacteriana au-

mentada e produtos derivados de bactérias no intestino, os quais têm propriedades vasodilatadoras diretas. O estresse próprio das paredes dos vasos esplâncnicos também causa a produção local de vasodilatadores, tendo destaque o óxido nítrico, os quais entram na circulação portossistêmica por *shunts* levando, portanto, a uma vasodilatação da circulação sistêmica.

Com a consequente redução da pressão arterial média (PAM) pela entrada dos vasodilatadores, há uma ativação dos barorreceptores arteriais com a ativação de sistemas vasoconstritores endógenos compensatórios. Os principais sistemas vasoconstritores ativados são o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a liberação de vasopressina. A ativação dos sistemas vasoconstritores leva a retenção de água e sódio na tentativa de expansão do volume intravascular. Ocorre, por conseguinte, também, o surgimento de uma circulação hiperdinâmica com taquicardia e aumento do débito cardíaco, características bem definidas nos pacientes com cirrose descompensada.

Com a progressão da cirrose, a vasodilatação arterial sistêmica piora, o débito cardíaco não consegue mais aumentar, resultando na piora da PAM e ativação dos sistemas vasoconstritores já citados. O resultado é o surgimento de hiponatremia dilucional, ascite refratária e disfunção renal (Figura 1).

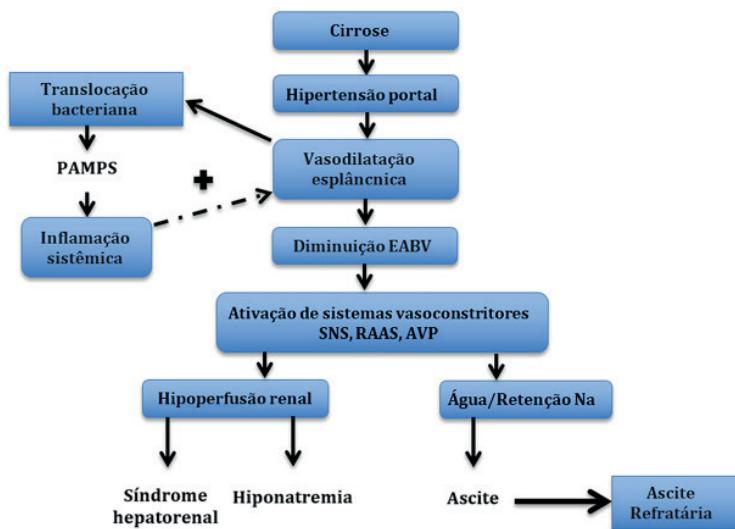


Figura 1 – Fisiopatologia da ascite refratária na cirrose

Fonte: (NEONG *et al*, 2019).

DISCUSSÃO

A paracentese de alívio é considerada a terapia de primeira linha para ascite refratária, sendo o tratamento de escolha para tratamento ambulatorial desses pacientes. Em pacientes aderentes à dieta restritiva de sódio (80-120mmol/dia de Na+, o equivalente a 4,6-6,9 g de sal comum), a retirada deve ser, em média, 6-8 litros quinzenalmente. A maioria dos *guidelines* recomenda o uso de expansor plasmático (albumina humana, na dose de 6-8 g por litro de ascite removida, é o mais preconizado) com retirada > 5 litros, a fim de se evitar a disfunção circulatória após paracentese, complicação associada a rápida reacumulação de ascite em 20% dos casos e desenvolvimento de insuficiência renal.

Shunt portossistêmico intra-hepático por via trasnjugular (*TIPS*) é uma prótese inserida por radiologia intervencionista, o qual conecta um ramo da veia porta com outro ramo da veia he-

pática dentro do parênquima. Funciona como um *shunt* portosistêmico, diminuindo a hipertensão portal e, por conseguinte, melhorando a disfunção circulatória que leva à ascite refratária. Observa-se uma melhora da volemia efetiva com redução da ativação neuro-hormonal. Múltiplos estudos evidenciam que o *TIPS* é superior a paracentese seriada de alívio no controle da ascite, na melhora da sobrevida livre de transplante, além de ter efeitos benéficos no estado nutricional desses pacientes. As complicações do *TIPS* podem ser relacionadas ao procedimento de colocação da prótese (sangramento, arritmia, hemoperitôneo, ruptura de cápsula hepática, fistula biliar), relacionados à prótese (migração, estenose, infecção) ou relacionado ao *shunt* criado. A encefalopatia hepática é uma das principais complicações, ocorrendo em 25% a 45% dos casos. Não dispomos desse procedimento no SUS, razão pela qual os pacientes são mantidos em regime de paracentese ambulatorial.

O transplante hepático (TH) é o tratamento definitivo para pacientes cirróticos com ascite refratária que são aptos para o procedimento cirúrgico. A ascite é um preditor bem estabelecido de mortalidade na cirrose hepática; pacientes com ascite refratária apresentam mortalidade em 1(um) ano de aproximadamente 50%. A hiponatremia está relacionada à AR bem como à alta mortalidade nos pacientes cirróticos. A regulação do TH no Brasil iniciou-se na década de 1990, com a implantação da ordem cronológica de entrada em fila de transplante. Em 2006 foi adotado o sistema MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) para definir a priorização na fila de transplante, que considera parâmetros objetivos de gravidade do quadro clínico, e não mais cronologia de inscrição. Entretanto, alguns quadros clínicos graves como a presença de ascite e hiponatremia significativos não foram beneficiados pelo MELD. Posteriormente, a legislação passou a considerar AR como situação especial em fila para TH, semelhante a outras con-

dições, como portadores de carcinoma hepatocelular e síndrome hepatopulmonar, dentre outras. Em 2019 houve a implantação efetiva do MELD-sódio no país, beneficiando os pacientes cirróticos com hiponatremia grave.

No Brasil foi observado que pacientes com AR, candidatos a TH, apresentavam em vários serviços mortalidade em lista superior a 50%, principalmente quando o tempo de espera ultrapassava 6 meses. Esses pacientes desenvolvem, com frequência, insuficiência renal, infecção e trombose portal. Outro fator agravante é a sarcopenia associada com o agravamento da doença hepática e das paracenteses de repetição. Em abril de 2021, após parecer da Câmara Técnica Nacional de Transplante de Fígado do SNT/MS, pacientes com cirrose hepática e ascite refratária passaram a ser contemplados, de início, com escore MELD 29, possibilitando acesso rápido ao TH. No nosso serviço, como aconteceu no caso clínico em discussão, os pacientes com essa complicação são transplantados, geralmente, dentro de 30 dias após a priorização.

REFERÊNCIAS

- ADEBAYO, D.; NEONG, S.F.; WONG, F.; Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. **Am. J. Gastroenterol.** Jan, v.114, n.1, p. 40-47, 2019.
- D'AMICO, G.; PASTA, L.; MORABITO, A.; *et al.* Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v.39, n.10, p.1180–1193, 2014.
- D'AMICO, G.; MORABITO, A.; D'AMICO, M.; *et al.* Clinical states of cirrhosis and competing risks. **J. Hepatol.**, v.68, n.3, p.563–576, 2018.
- FREITAS, A.C.T.; RAMPIM, A.T.; NUNES, C.P.; *et al.* Impact of MELD Sodium on liver transplantation waiting list. ABCD, **Arq. Bras. Cir. Dig.** [Internet]. 2019 [cited 15 jun 2021]; 32(03).

Available from: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/SG4xBbqf4pXyh-fMm3FYt3ZJ/?lang=en> doi:10.1590/0102-672020190001e1460.

MOORE, K.P.; WONG, F.; GINES, P.; *et al.* The management of ascites incirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. **Hepatology.**, v.38, n.1, p.258-266, 2003.

NEONG, S.F.; ADEBAYO, D.; WONG, F.; An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites. **Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.**; v.13, n.4, p.293-305, 2019.

PIANO, S.; TONON, M.; ANGELI, P.; Management of ascites and hepatorenal syndrome. **Hepatol. Int.** v.12(Suppl 1), p.122-134, 2018.

CAPÍTULO 30

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Lívia Melo Carone Linhares

Ana Larisse Veras Bezerra

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, engenheiro agrônomo, diabético, foi diagnosticado com hepatopatia crônica em 2014 durante cirurgia de *bypass* gástrico. Perdeu seguimento até 2019, quando passou a apresentar episódios de sonolência, déficit de memória e desorientação. Procurou hepatologista em sua cidade, que o diagnosticou com cirrose hepática criptogênica (provável esteato-hepatite não-alcoólica) e encefalopatia hepática (EH), encaminhando-o para a equipe de transplante hepático (TH). Foi inscrito em lista para TH, porém com escore MELD 11. Durante o seguimento, paciente evoluiu com grave deterioração da cognição e memória, gerando inclusive dependência para realização de atividades básicas diárias e autocuidado, e reduzindo enormemente a sua qualidade de vida. Mesmo com uso de lactulose (120ml/dia) e L-aspartato e L-ornitina, necessitou de internamentos por piora da sonolência e torpor, com risco de broncoaspiração (encefalopatia grau III e IV). Foi realizada tomografia do abdome, onde foi encontrado grande *shunt* esplenorenal (Foto 1). Avaliação clínica de neurologista, associada a exames complementares, descartou outras causas para o quadro. Eletroencefalograma, realizado durante episódio de coma, evidenciou apenas ritmo lentificado (sem atividade epileptiforme) e ressonância de crânio revelou hipersinal em T1 nos gânglios da base, sugestivo de depósito de manganês.

Configurado, portanto, o quadro de EH persistente, refratária ao tratamento, a Câmara Técnica Nacional de Transplantes deferiu a situação especial, sendo atribuído escore MELD inicial de 20 e, após 3 meses, 24. Em fevereiro de 2020 o paciente foi submetido a TH, sem intercorrências e com recuperação neurológica completa em poucos dias. Atualmente, encontra-se bem, retornou ao trabalho, sem apresentar qualquer déficit neurológico.

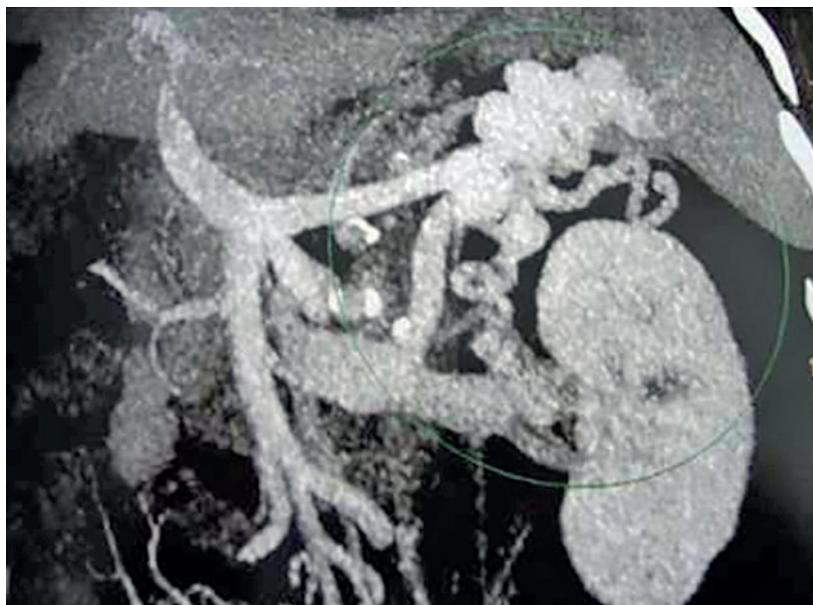


Foto 1 – Tomografia Computadorizada de abdome revelando largo shunt esplenorrenal

INTRODUÇÃO

O consenso americano e europeu define EH como “uma disfunção cerebral causada por insuficiência hepática e/ou shunt portossistêmico”. Pode se apresentar de forma subclínica ou clinicamente aparente. Estima-se a prevalência de EH mínima (sub-

clínica) de até 85% nos pacientes com cirrose hepática, enquanto a EH clinicamente aparente pode acometer 30% a 40% destes pacientes em algum momento do curso da doença. A EH mínima está associada à redução da capacidade laboral, aumento da incidência de quedas, acidentes automobilísticos e redução na qualidade de vida. Um primeiro episódio de EH clinicamente aparente está associado à sobrevida em 1 (um) ano de 35% a 45%.

Os mecanismos de sua patogênese ainda não foram completamente esclarecidos, pois a EH apresenta natureza complexa e multifatorial. A amônia, produzida, principalmente pelos enterócitos, e majoritariamente metabolizada pelo fígado, é a principal substância neurotóxica com associação estabelecida. Além da disbiose da microbiota intestinal com aumento da produção de amônia intestinal pelos enterócitos, na insuficiência hepática e/ou presença de shunts portossistêmicos, a deficiência da metabolização da amônia faz com que ela se acumule no organismo. Nesse cenário, apenas miócitos e astrócitos são capazes de transformar amônia em glutamina, o que talvez explique a maior prevalência de EH em pacientes com sarcopenia. A amônia é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, onde é convertida pela glutaminase em glutamato e glutamina. E uma sinergia entre a hiperamonemia e a inflamação sistêmica, pois apenas pacientes com aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias desenvolvem EH. O aumento do glutamato e glutamina associado à neuroinflamação, leva a um aumento nos níveis dos receptores glutamatérgicos e gabaérgicos, causando inibição da neurotransmissão cerebral.

A EH mínima ainda não possui um teste padrão ouro estabelecido, além de possuir uma ampla variedade de diagnósticos diferenciais. Quando a EH se torna clinicamente aparente, a maioria dos sintomas surgem de forma episódica e flutuante, estando muitas vezes associados a fatores precipitantes (infecção, sangramento, constipação, desidratação, distúrbios eletrolíticos e/ou uso de

medicações, como os diuréticos, por exemplo). Em alguns casos, pode apresentar curso persistente, especialmente na presença de shunts portossistêmicos. As manifestações clínicas incluem ampla gama de alterações neuropsiquiátricas, como alterações de humor e comportamento, redução da cognição, lentificação do raciocínio, inversão do ciclo sono-vigília, bradicinesia, ataxia, flapping (astereoxis) e redução do nível de consciência. Síndrome extrapiramidal, convulsões e coma são menos frequentes.

O diagnóstico é puramente clínico. Apesar da amônia apresentar papel central na fisiopatologia da EH, sua dosagem requer cuidados especiais durante a coleta e armazenamento do sangue e, quando realizada adequadamente, apresenta um valor preditivo negativo de cerca de 80%. Exames como tomografia, ressonância e eletroencefalograma são ferramentas úteis na exclusão de outros diagnósticos uma vez que não há achados patognomônicos relacionados à EH.

A EH pode ser classificada quanto à etiologia, ao fator desencadeante, ao curso da doença e à gravidade, conforme descrição no Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação da Encefalopatia Hepática

Quanto à etiologia:
Tipo A: ocorre em pacientes com insuficiência hepática aguda;
Tipo B: relacionada a presença de shunt portossistêmico, na ausência de disfunção hepática;
Tipo C: ocorre na presença de cirrose hepática.
Quanto ao fator desencadeante:
Espontânea;
Precipitada.
Quanto ao curso da doença:
Episódica;
Recorrente: quando ocorrem mais que dois episódios no período de seis meses;
Persistente.

Continuação

Quanto à gravidade (classificação de West Haven):
Mínima: Alteração nos testes paramétricos/ neuropsicológicos, sem nenhuma alteração clínica evidente;
Grau I: Euforia ou ansiedade, atenção reduzida, comprometimento da capacidade de cálculo, inversão do ciclo sono-vigília;
Grau II: Desorientação, letargia, apatia, comportamento inadequado e presença de flapping;
Grau III: Sonolência excessiva, redução do nível de consciência, com pouca resposta aos estímulos;
Grau IV: Coma.

Fonte: VILSTRUP et al, 2014.

Identificar e corrigir o fator desencadeante do episódio de EH é a medida terapêutica mais importante. A terapia de primeira linha se baseia na redução da amônia. A lactulose é um laxativo osmótico, que atua através da redução do tempo de trânsito intestinal, do pH intraluminal e da produção de amônia pelas bactérias. Sua dose deve ser ajustada para se obter ao menos três evacuações diárias, podendo alcançar a dose máxima de 120mL/dia. A rifaxamina é um antibiótico não absorvível, com ação local intestinal e baixa taxa de resistência bacteriana, capaz de eliminar as bactérias produtoras de amônia. É utilizada na dose de 550 mg duas vezes ao dia e pode ser associada à lactulose com o objetivo de reduzir o número de hospitalizações e prevenir recorrência de novos episódios de encefalopatia hepática.

A combinação dos aminoácidos L-ornitina e L-aspartato atua no aumento da produção de glutamato no músculo esquelético que leva a redução da amônia circulante, porém, sua eficácia, principalmente na apresentação oral, não possui um bom nível de evidência até o momento e, por isso, é considerada terapia de segunda linha, bem como metronidazol, neomicina e probióticos.

Por fim, o TH é a única terapia curativa para EH associada à insuficiência hepática aguda ou crônica. Apesar de ser uma condição reversível na maioria das vezes, em alguns pacientes, princi-

palmente naqueles com síndrome extrapiramidal ou com quadros persistentes de longa duração, o déficit neurológico pode apresentar pouca ou nenhuma melhora mesmo após o TH.

DISCUSSÃO

Em 2006, o escore MELD foi adotado no Brasil como meio de priorização de pacientes na lista do TH (portaria nº 1.160, de 29 de maio de 2006). Este escore avalia o grau de disfunção hepática utilizando apenas variáveis laboratoriais, o que traz objetividade e reprodutibilidade ao modelo e torna o sistema de alocação de fígados mais justo e transparente. Contudo, sabe-se que o método falha na previsão da mortalidade em cerca de 20% dos portadores de disfunção hepática.

O TH deve sempre ser considerado na presença de EH em pacientes cirróticos, em razão da mortalidade aumentada, do comprometimento da qualidade de vida e dos riscos de sequelas irreversíveis. Devido à heterogeneidade das manifestações clínicas da EH e à subjetividade dos seus critérios de gravidade, recomenda-se que esses casos sejam submetidos à apreciação de uma câmara técnica de especialistas, a fim de serem contemplados com pontuação adicional no escore MELD.

No Brasil, até 2019, apenas a lactulona era usada como terapia de primeira linha para EH. Com a aprovação da rifaximina pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o arsenal terapêutico desta complicação ampliou-se, porém, o alto custo e a indisponibilidade do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS) ainda limita a sua utilização. Desta forma, até o momento, a definição de refratariedade ao tratamento não deve incluir necessariamente o uso desta droga.

Os exames de imagem (preferencialmente ressonância do crânio) têm a finalidade de descartar outros distúrbios neurológicos (isquemia, hemorragia ou infecção, por exemplo) principal-

mente durante o primeiro episódio ou em apresentações atípicas de EH. Sinais de depósito de manganês, visualizados na ressonância magnética do caso relatado, se apresentam como hipersinal em gânglios da base nas sequências ponderadas em T1, mas não se correlacionam com a gravidade ou mesmo com a presença de sintomas de EH. O eletroencefalograma é útil na presença de movimentos anormais ou coma, podendo excluir atividade epileptiforme. No entanto, seus achados mais comuns, como lentificação do ritmo e a presença de ondas trifásicas, ocorrem também em qualquer encefalopatia tóxico-metabólica.

Pacientes com sintomas persistentes refratários ao tratamento ou episódio de encefalopatia de maior gravidade (EH graus III ou IV espontânea, sem fator precipitante e recorrente nos últimos seis meses), poderão receber pontuação adicional. No entanto, é imprescindível descartar outras causas para o déficit neurológico, com exame de imagem e avaliação de um neurologista, e demonstrar a presença de *shunt* portossistêmico. Um formulário especial deve ser preenchido e enviado juntamente com os laudos dos exames de imagem, relatórios do membro da equipe de transplante e neurologista para a apreciação da câmara técnica nacional. Após a aprovação e inclusão como situação especial, o paciente recebe inicialmente escore MELD 20. Caso não ocorra o TH em três meses, essa pontuação passa automaticamente para 24; e em seis meses, para 29.

A presença de grande *shunt* portossistêmico pode ser responsável pelo agravamento do quadro de encefalopatia e, portanto, é possível que seja necessário realizar a ligadura deste durante o TH, com a finalidade de evitar a persistência de sintomas mesmo com função hepática restaurada.

No caso relatado acima, observamos um enorme benefício para o paciente com a pontuação adicional conferida pela situação especial, pois o seu escore MELD real máximo chegou apenas a

14 durante todo o tempo em que permaneceu na lista de TH, e provavelmente teria evoluído para óbito em decorrência de complicações de episódios mais graves de EH. Vale salientar, portanto, a importância do rápido reconhecimento da falha terapêutica das medicações usuais no tratamento da EH, a fim de possibilitar a realização do TH com maior brevidade, tendo como objetivo final, reduzir a mortalidade ou déficits permanentes nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- DHAR, R.; YOUNG, G.B.; MAROTTA, P.; Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy. **Neurocrit Care.**; v.8, n.2, p.253-8, 2008.
- FERENCI, P.; LOCKWOOD, A.; MULLEN, K.; *et al.* Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v.35. n.3, p.716-21, 2002.
- KRISHNARAO, A.; GORDON, F.D.; Prognosis of Hepatic Encephalopathy. **Clin. Liver Dis.** [Internet]. 2020 May [cited 2021 jun 01];24(2):219-229. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326120300040?via%3Dihub>.doi: 10.1016/j.cld.2020.01.004.
- RUDLER, M.; WEISS, N.; BOUZBIB, C.; *et al.* Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. **Clin. Liver Dis.** [Internet]. v.25, n.2, p.393-417. 2021 May [cited 2021 jun 12];Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326121000088?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
- VILSTRUP, H.; AMODIO, P.; BAJAJ, J.; *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the

American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. **Hepatology** [Internet]., v.60, n.2, p.715-35. 2014 Aug [cited 2021 jun 16] Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27210>. doi:10.1002/hep.27210.

WIJDICKS, E.F.M.; Hepatic Encephalopathy. **N. Engl. J. Med.** v.375, n.17, p.1660-70, 2016.

CAPÍTULO 31

PRURIDO INTRATÁVEL

Lívia Melo Carone Linhares

Ana Larisse Veras Bezerra

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 35 anos, com diagnóstico de colangite biliar primária (CBP) desde julho de 2008. O quadro inicial foi de astenia e prurido. Os exames complementares revelaram colestase, positividade do anticorpo antimitocôndria e ductopenia na biópsia hepática. Portadora também de síndrome de Sjögren e granulomatose de Wegener. Utilizou inicialmente ácido ursodesoxicólico como tratamento para a CBP e colestiramina, na dose de 16g/dia, para o prurido. Com a piora do prurido, foi associada rifampicina, que precisou ser interrompida por elevação das enzimas hepáticas. A seguir, fez uso de naltrexone, mas não tolerou devido a náuseas. Optou-se então, pela introdução da sertralina, bem tolerada até a dose de 100 mg/dia, porém, com melhora apenas parcial do prurido. A paciente evoluiu com piora progressiva do prurido, generalizado, persistente, principalmente noturno, que levava a múltiplas escoriações na pele e grande prejuízo à qualidade de vida, cursando com insônia grave e humor deprimido, a despeito de todas as medicações específicas. Configurado quadro de prurido intratável e mantendo escore MELD máximo de 14, a paciente foi encaminhada para avaliação da equipe de transplante hepático (TH). A paciente foi listada e um relatório com documentos específicos para inclusão em situação especial foi encaminhado para a Câmara Técnica

Nacional. O caso foi deferido como situação especial, recebendo MELD 20. Em agosto de 2013, a paciente foi submetida a TH, sem intercorrências, com rápido e completo alívio do prurido. A paciente voltou a exercer normalmente suas atividades profissionais e se destaca participando de olimpíadas para pacientes transplantados. Não faz mais uso de medicamentos antidepressivos ou induidores do sono.

INTRODUÇÃO

O prurido é uma manifestação sensorial de origem multifatorial que pode estar presente em diversas doenças, seja de origem metabólica, hepatobiliar, neoplásica, infecciosa ou até mesmo psicogênica. Nas doenças hepatobiliares, o prurido está associado à colestase. Sua ocorrência é bastante variável: 100% na colestase intra-hepática da gravidez; 80% na CBP; 20-40% na colangite esclerosante primária; 17 a 45% nas obstruções das vias biliares; 20% nas hepatites virais crônicas e 7% na cirrose hepática.

Em geral, ocorre de forma generalizada e intermitente, mais intensamente nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. Pode ser exacerbado pelo calor, pressão ou contato com alguns tecidos (lá, por exemplo). Costuma ter variações com o ciclo circadiano, piorando à noite. Nas mulheres, ocorre exacerbação na fase pré-menstrual, no último trimestre da gestação e com terapia de reposição hormonal. A pele não apresenta lesões primárias, mas escoriações, liquenificação e prurigo nodular podem ser observados. Não se correlaciona com o grau de colestase, podendo inclusive melhorar com a progressão da hepatopatia.

Embora não haja uma padronização, a escala visual analógica (EVA), frequentemente utilizada para graduar a dor, também pode ser utilizada para quantificar o prurido e avaliar a resposta terapêutica, pontuado de zero a dez e classificando-o em leve (0 a 2), moderado (3 a 7) ou intenso (8 a 10).

O mecanismo fisiopatológico do prurido na colestase ainda não está bem definido, mas várias hipóteses têm sido propostas, incluindo o acúmulo de ácidos biliares, aumento no tônus opioide e elevação dos níveis séricos do ácido lisofosfatídico. A histamina, uma das substâncias mais conhecidas relacionadas ao prurido, não é um mediador relevante nas doenças colestáticas.

O estímulo sensorial é transmitido a partir das terminações nervosas livres (nociceptores) localizadas na junção dermo-epitelial, mais abundantes nas regiões sem folículo piloso (palmas das mãos e plantas dos pés). Fibras C não mielinizadas levam as informações até um segundo neurônio no corno posterior da medula, onde fazem sinapse juntamente com as fibras ATM, que conduzem o estímulo doloroso. A partir daí, o estímulo é conduzido pelo trato espinotalâmico, cruzando para o lado oposto, até chegar ao tálamo e depois, ao córtex cerebral. Substâncias pruridogênicas podem se ligar a receptores nas terminações das fibras C na pele, ou nas terminações do segundo ou terceiro neurônio dessa via. No nível da medula espinhal, o prurido pode ser bloqueado pelo interneurônio inibitório através da ativação da via descendente ou das fibras ATM (Figura 1).

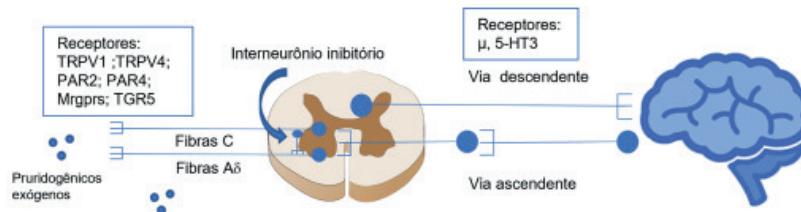


Figura 1 - Via sensorial do prurido

Fonte: CARRION et al, 2018

Notas: TRPV: transient receptor potential vanilloid; PAR: proliferator activated receptor; Mrgprs: Mas-related G protein coupled receptors; TGR: Takeda G protein-coupled receptor; 5-HT3: 5-hidroxitriptamina-3.

Uma das teorias iniciais para explicar a fisiopatologia do prurido na colestase seria o acúmulo dos ácidos biliares na pele. Sabe-se que eles ativam os receptores TGR5 e Mrgprs expressos em neurônios da via sensorial, porém, em muitos casos, a gravidade do prurido não se correlaciona com as concentrações de ácidos biliares.

Estudos recentes indicam a importância do ácido lisofosfatídico, um fosfolipídio formado pela ação da autotaxina sobre a lisofosfatidilcolina, que ativa os receptores TRPV-1. Este ácido causa prurido em camundongos, de forma dose-dependente. Em pacientes com colestase e prurido, os níveis de autotaxina estão mais elevados em relação aos pacientes com colestase, mas sem prurido; e se correlacionam com a gravidade do sintoma. Além disso, a elevação da autotaxina parece ser específica do prurido relacionado à colestase, não ocorrendo em outras doenças. O tratamento com colestiramina, bem como com a rifampicina, estão associados à redução da atividade de autotaxina.

Embora as vias sensoriais da dor e do prurido sejam independentes, elas estão interligadas por meio dos interneurônios inibitórios no corno posterior da medula. Os opióides endógenos agem ligando-se aos receptores μ , concentrados no corno posterior da medula, induzindo o prurido. Seus níveis estão elevados em pacientes com doença hepática crônica, porém, não se correlacionam com a gravidade do prurido. A serotonina age na via sensorial descendente, modulando o interneurônio inibitório, mas também ligando-se aos receptores TRPV-4 nas extremidades das fibras C, estimulando o prurido.

O tratamento inicial do prurido relacionado à colestase consiste no controle da doença de base e na adoção de medidas gerais como hidratação da pele, evitar banhos quentes e roupas apertadas, além de manter as unhas bem aparadas, evitando escoriações e infecções secundárias. Anti-histamínicos não oferecem benefício além do leve efeito sedativo.

A colestiramina, resina não-absorvível que sequestra os ácidos biliares, é considerada terapia de primeira linha, levando à redução do sintoma em até 85% dos pacientes. Possui bom perfil de segurança, utilizado na dose de 4 a 16 g ao dia. É pouco palatável, pode causar constipação e distensão abdominal, além de interferir com a absorção de outras drogas e causar deficiência de vitamina K.

A rifampicina, na dose de 150 mg a 600 mg ao dia, é considerada terapia de segunda linha. Há risco de hepatotoxicidade e grande potencial de interações medicamentosas. Importante monitorar as enzimas hepáticas e evitar o uso se bilirrubina total maior que 2,5mg/dL. Uma metanálise demonstrou alívio completo do prurido em 77% dos pacientes, e parcial em 20%.

Outra opção terapêutica é o naltrexone, antagonista opióide capaz de modular a sensação do prurido. É utilizado na dose inicial de 12,5 mg, com aumento gradual até 50 mg ao dia. Sintomas de abstinência como taquicardia, pesadelos, hipertensão e dor abdominal podem ocorrer. O uso crônico pode levar à redução do efeito terapêutico e do limiar de dor. Na falha do naltrexone, recomenda-se o uso da sertralina, outro modulador do prurido. É um inibidor seletivo de recaptação de serotonina, utilizado na dose de 75 a 100mg ao dia, que parece melhorar o prurido independentemente do efeito antidepressivo. Plasmaférese, drenagem nasobiliar e MARS (*molecular adsorbentrecirculating system*) são medidas invasivas pouco estudadas, mas que podem servir como ponte para terapia definitiva em casos extremos.

A ausência de resposta ao uso das drogas mencionadas acima define refratariedade ao tratamento e gera impacto importante na qualidade de vida, com fadiga, privação do sono, e distúrbios psiquiátricos como ansiedade, depressão e, em casos mais graves, ideação suicida. Nesses casos, o TH deve ser considerado como uma opção terapêutica.

DISCUSSÃO

No caso relatado, a paciente não obteve controle da sua doença de base com o ácido ursodesoxicólico, e apresentava sinais de grave acometimento da sua saúde mental devido ao prurido crônico e intenso, com depressão e insônia grave e de difícil controle. Ela teve acesso a todas as medicações e fez o tratamento escalonado conforme recomendado, porém, mesmo assim não obteve controle satisfatório do sintoma, e, por isso, o TH foi indicado como última opção terapêutica.

É importante ressaltar que muitos pacientes não conseguem ter acesso a todas as medicações indicadas para controle do prurido devido a indisponibilidade destas no Sistema Único de Saúde (SUS). Mesmo a colestiramina, medicação de primeira linha no tratamento do prurido relacionado à colesterolase, não está inclusa na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME), o que pode dificultar a caracterização do prurido intratável e tornar questionável a indicação de TH.

Quando indicado, o TH é possível como situação especial, após falha da terapia medicamentosa bem documentada, devendo o caso ser encaminhado para avaliação da Câmara Técnica do Sistema Nacional de Transplantes. Um formulário especial com questões sobre o quadro clínico e tratamentos realizados, bem como um questionário de qualidade de vida em dermatologia, onde se registram os efeitos do prurido crônico sobre a vida social do paciente, devem ser enviados para apreciação. Laudo especializado, realizado por psicólogo ou psiquiatra, detalhando o impacto sobre a saúde mental é fundamental para caracterizar a gravidade do caso. Fotografias das lesões de pele secundárias também reforçam a refratariedade ao tratamento clínico. Quando autorizada a situação especial, o paciente é contemplado com pontuação MELD de 20; caso não seja transplantado em três meses sua pontuação passa para 24; e em 6 meses, para

29. Após realização do TH, em geral, observa-se alívio completo dos sintomas dentro das primeiras 24 horas.

A paciente em questão já tinha um quadro de cirrose hepática estabelecido, porém, com uma reserva funcional relativamente boa, o que lhe conferia escore MELD de 14. Consequentemente, a possibilidade desta paciente receber um TH de doador cadáver em curto prazo era muito remota. Sendo assim, uma vez comprovado o grave comprometimento da qualidade de vida e a falha terapêutica com uso dos medicamentos disponíveis, foi possível solicitar a inclusão do caso como situação especial, o que lhe conferiu pontuação adicional no escore MELD e reduziu o tempo de espera na lista para TH.

REFERÊNCIAS

- BEUERS, U.; KREMER, A.E.; BOLIER, R.; Pruritus in cholestasis: facts and fiction. **Hepatology**, v.60, n.1, p.399-407, 2014.
- CARRION, A.F.; ROSEN, J.D.; LEVY, C.; Understanding and Treating Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. **Clin. Liver Dis.** [Internet]. v.22, n.3, p.517-532. 2018 Aug [cited 2021 jun 05]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326118300308?via%3.Dihub>. doi: 10.1016/j.cld.2018.03.005.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliarycholangitis. **J. Hepatol.**, v.67, n.1, p.145-172, 2017.
- KREMER, A.E.; NAMER, B.; BOLIER, R.; Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. **Dig Dis.** v.33 Suppl. 2, p.164-175, 2015.
- LINDOR, K.D.; BOWLUS, C.L.; BOYER, J.; *et al.* Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology** [Inter-

net]. v.69, n.1, p.394-419. 2019 Jan [cited 2021 jun 26]; Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30145>. doi: 10.1002/hep.30145.

PATEL, S.P.; VASAVDA, C.; HO, B.; *et al.* Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics. **J. Am. Acad. Dermatol.** [Internet]. v.81,n.6, p.1371-1378. 2019 Dec [cited 2021 jul 29]. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)30627-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)30627-9/fulltext).doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.035.

CAPÍTULO 32

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM RECEPTOR COM TROMBOSE PORTAL

José Huygens Parente Garcia

Carlos Eduardo Lopes Soares

Marcelo Lima M. Rangel

Clóvis Rêgo Coelho

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 62 anos, grupo sanguíneo O, portador de cirrose hepática por vírus da hepatite C e álcool, diagnosticada há cinco anos. História de múltiplas internações por encefalopatia grau III, ascite de difícil controle e um episódio de hemorragia digestiva alta maciça, em programa de ligadura elástica de varizes esofágicas. Na admissão, apresentava-se sarcopênico, índice de massa corporal (IMC) 17, com ascite volumosa, sem encefalopatia. Sem cirurgias abdominais prévias. Exames laboratoriais: bilirrubinas totais (BT) de 3,2 mg/dL; albumina sérica 3,4 g/dL; RNI 1,53; creatinina (Cr) 0,6 mg/d; sódio sérico (Na) 130 mmol/L. Foi classificado como CHILD C11, MELD16 e MELD-Na 22. Ultrassonografia abdominal (US) com doppler evidenciou transformação cavernomatosa da veia porta. Tomografia computadorizada (TC) de abdome trifásica compatível com cirrose, sem nódulos suspeitos de carcinoma hepatocelular e trombose completa de veias porta, mésentérica superior e esplênica, ausência de shunt esplenorenal e presença de veia gástrica esquerda (VGE) calibrosa (Foto 1). Endoscopia digestiva alta (EDA) evidenciou varizes esofágicas de

pequeno e médio calibre e em fundo gástrico. Em reunião multidisciplinar, após discussão com cirurgiões e radiologistas, foi inscrito na lista de transplante hepático (TH) com MELD-Na 22.

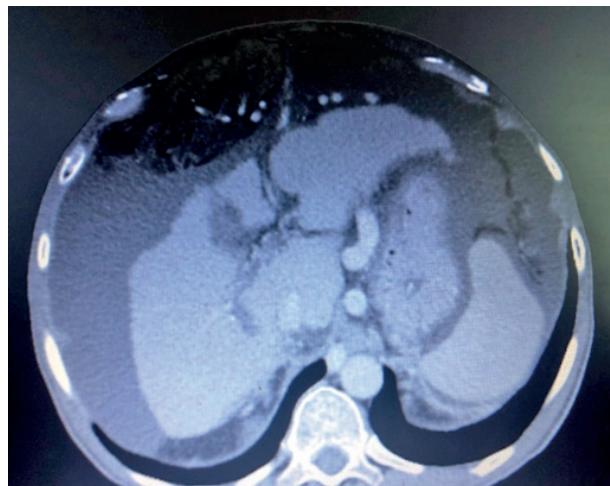


Foto 1 - Veia gástrica esquerda dilatada. Ausência fluxo portal para o fígado(pré-transplante)

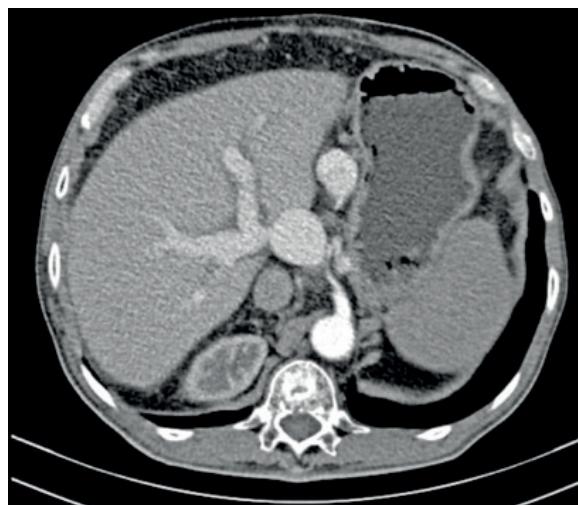


Foto 2 - Bom fluxo portal (15 meses após transplante)

Internado para TH com doador falecido por trauma crânioencefálico, de 37 anos. Exames laboratoriais no internamento: hemoglobina de 9,3 g; leucócitos 4380/mm³, plaquetas 46.000/mm³; BT 1,92 mg/d; RNI 1,45; Cr 0,9 mg/dL; Na 124 mmol/L; MELD 13; MELD-Na 25. Após anestesia geral e monitorização invasiva, foi realizada hepatectomia com preservação de veia cava inferior (técnica *piggyback*). Na fase anepática, foi dissecada a artéria hepática com ligadura e secção da artéria gastroduodenal, para reduzir o tempo de isquemia arterial. Com o enxerto no campo operatório, foi realizada anastomose da veia cava supra-hepática do enxerto com as 3(três) veias hepáticas do receptor de forma término-lateral. Em seguida, anastomose da veia porta do enxerto com a veia gástrica esquerda do receptor término-lateral, sem interposição de enxerto (Foto 3). Houve excelente perfusão do enxerto (Foto 4) com leve instabilidade temporária. Anastomose arterial realizada da forma habitual, seguida de revisão da hemostasia e anastomose colédoco término-terminal. Foram recuperados 707 ml de sangue trans-operatório, transfundido com mais 2(duas) unidades de plasma fresco e 10 unidades de CRIO. Tempos de isquemia quente de 34 minutos e fria de 6 horas. O tempo total de cirurgia foi de 6,45 horas. No pós-operatório, evoluiu com boa função do enxerto, persistência da ascite e disfunção renal não dialítica, recebendo alta hospitalar no 12º dia.

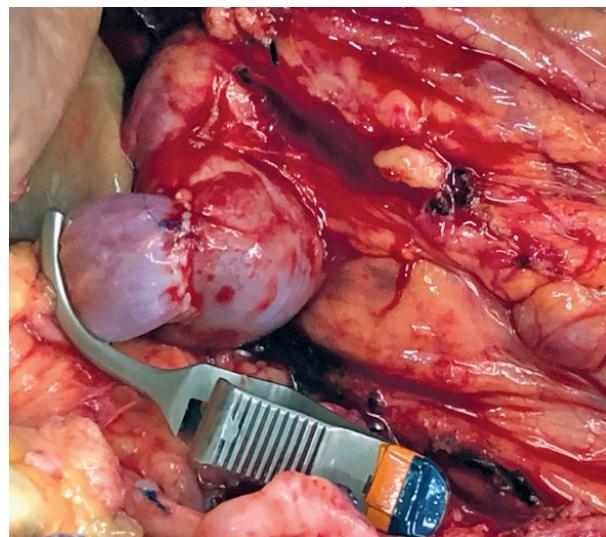


Foto 3 – Anastomose veia porta x veia gástrica esquerda

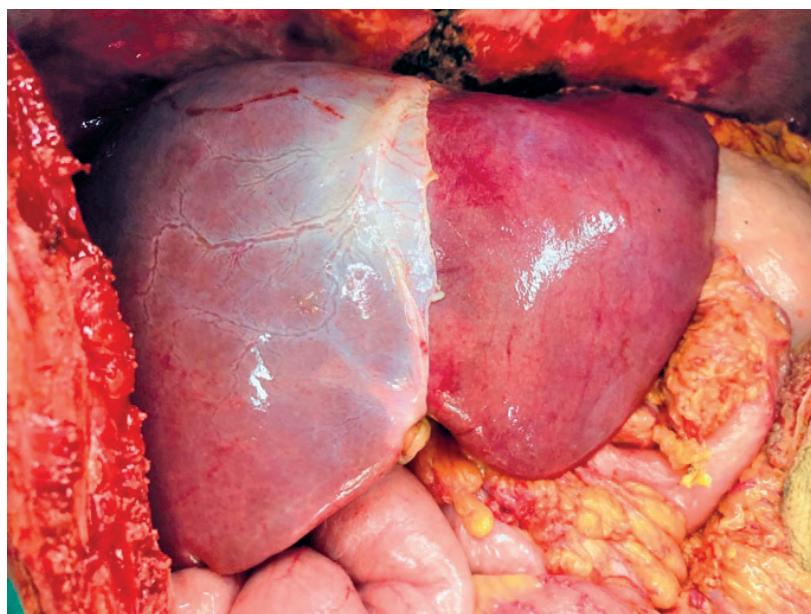


Foto 4 – Enxerto após reperfusão portal pela veia gástrica E

O explante evidenciou cirrose associada a presença de carcinoma hepatocelular bem diferenciado de 3,2 cm (grau II de Edmondson-Steiner). Paciente segue em acompanhamento ambulatorial após 15 meses do transplante, assintomático e com ascite leve; EDA sem varizes esôfago-gástricas e TC de abdome de controle evidenciando bom fluxo portal.

INTRODUÇÃO

Trombose de veia porta (TVP) é uma complicação frequente em pacientes com cirrose hepática, principalmente nos estágios avançados, com uma incidência de 5% a 26%. Sabe-se que, a despeito da plaquetopenia e do alargamento do RNI, o paciente cirrótico muitas vezes apresenta-se em estado de hipercoagulação, o que, associado à estase e baixo fluxo portal, forma um ambiente propício para TVP. Recentemente, vários autores recomendam anticoagulação plena em cirróticos com TVP, com a finalidade de evitar a extensão da trombose e facilitar a recanalização. Se a trombose se estender ou houver contraindicação à anticoagulação, shunt transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS) é indicado.

Inicialmente, TVP era uma contraindicação ao TH. Avanços recentes na técnica cirúrgica, principalmente nas tromboses restritas à veia porta, têm permitido resultados semelhantes aos obtidos em pacientes sem TVP em vários centros. No entanto, em um estudo retrospectivo nos Estados Unidos, avaliando 21.673 pacientes transplantados, a presença de TVP foi identificada como fator de risco independente de mortalidade após TH.

Estudos recentes mostraram que a mortalidade após TH é diretamente proporcional à extensão da TVP. Nas TVP parciais, a sobrevida em 1(um) ano é semelhante à encontrada nos receptores sem TVP. Na TVP completa e, principalmente, quando a trombose se estende à veia mesentérica superior (VMS), observa-se um grau maior de dificuldade técnica e de mortalidade.

Há somente cerca de 10 artigos publicados, na literatura pesquisada, comparando o grau da TVP com a sobrevida; a mortalidade variou de 8,6% a 27% nas TVP grau III e IV da classificação de Yerdel (Figura 1). A TVP grau I não oferece dificuldade técnica e pode ser tratada por tromboendovenectomia. A TVP grau II necessita de uma dissecção mais ampla da veia porta até próximo à junção esplenomesentérica e também pode ser tratada por tomboendovenectomia. Na TVP grau III, a tromboendovenectomia é mais complexa e caso o fluxo portal não seja adequado, pode ser utilizado um enxerto venoso do mesmo doador na VMS. Na TVP grau IV, a tromboendovenectomia geralmente não é possível; o enxerto pode ser reperfundido pela veia renal esquerda, principalmente quando há um largo *shunt* esplenorenal espontâneo ou por uma veia colateral calibrosa, como a gástrica esquerda. Na ausência dessas opções, pode ser indicado o transplante multivisceral.

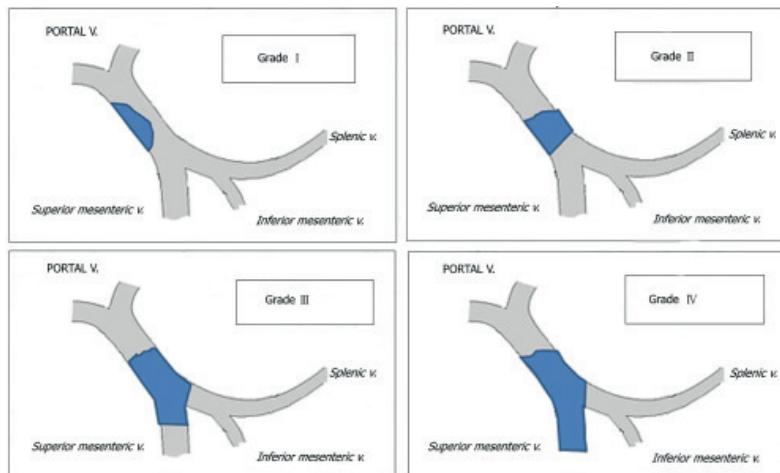


Figura 1 – Classificação de Yerdel para trombose de veia porta
Fonte: (BHANGUI et al, 2020).

DISCUSSÃO

Recanalização espontânea de TVP no paciente cirrótico é rara e a consequente progressão da trombose, antes e após o transplante, pode ser fatal. O achado de TVP deve levar, idealmente, à anticoagulação do paciente. No entanto, a presença frequente de varizes de esôfago e plaquetopenia, associada às dificuldades de manejo dos antagonistas de vitamina K em pacientes cirróticos e o alto custo da heparina de baixo peso molecular, dificultam a implantação de protocolos. Os anticoagulantes orais de ação direta têm metabolização comprometida no cirrótico e seu perfil de segurança não é claro nessa condição. No Centro de Transplante de Fígado do Ceará (CTFC), não anticoagulamos rotineiramente os pacientes com TVP que estão na fila de TH. Analisamos o escore MELD com tempo estimado para o TH, o grau da TVP e a presença de varizes esôfago-gástricas e plaquetopenia. Com esses dados, selecionamos os casos mais adequados para uma anticoagulação segura. Por outro lado, fazemos uso de ácido acetilsalicílico por 6 meses após o TH de pacientes com TVP.

A TVP complexa é o principal desafio técnico para o cirurgião, requerendo experiência da equipe, incluindo o anestesiologista, principalmente devido ao risco elevado de hemorragia e instabilidade hemodinâmica. O objetivo principal é estabelecer um fluxo fisiológico para o enxerto. O planejamento cirúrgico é essencial, com avaliação da extensão da trombose por meio de exame de imagem de contraste, preferencialmente TC, avaliado em conjunto com radiologista experiente.

No caso apresentado, TC revelou trombose total do sistema portal, incluindo veia porta, VMS e veia esplênica (Yerdel grau IV). Não foi encontrado *shunt* esplenorenal. No entanto, havia uma veia gástrica esquerda dilatada com cerca de 1,1 cm de largura. Programamos, em reunião multidisciplinar, que não seria

tentado trombectomia, e sim, anastomose direta da porta do enxerto com a VGE do receptor. Importante ressaltar que durante o procedimento de captação de órgãos, a veia porta seja retirada longa, para possibilitar anastomose direta. A maioria dos relatos de casos publicados utilizam enxerto venoso entre a VGE e a veia porta (Foto 6). No CTFC, realizamos reperfusão pela VGE em 8(oito) pacientes com TVP extensa, sem necessidade de enxerto e sem trombose no pós-operatório. Utilizamos recuperação intra-operatória de sangue (RIOS) em todos os receptores com TVP.

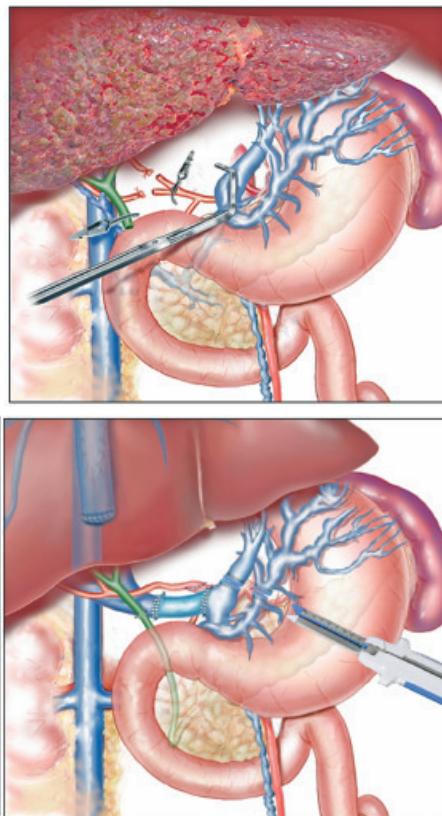


Foto 6 – Reperfusão pela veia gástrica esquerda com enxerto

Fonte: BHANGUI et al, 2019.

Há estudos que mostram que pacientes com TVP não devem receber enxertos de doadores com critérios expandidos, devido ao risco maior de disfunção do enxerto e de trombose de artéria hepática. Ademais, devemos evitar enxertos grandes e isquemia fria prolongada. No caso apresentado, o doador era jovem com enxerto sem esteatose e isquemia fria de 6 horas.

Em conclusão, mesmo nos casos complexos de TVP, é possível obter bons resultados com planejamento pré-operatório e seleção da técnica mais adequada, baseada na extensão da TVP e na presença ou ausência de *shunts* ou de veias colaterais calibrosas. Selecionar um enxerto de qualidade é essencial para o sucesso do TH.

REFERÊNCIAS

- BHANGUI, P.; FERNANDES, E.S.M.; DI BENEDETTO, F.; *et al.* Current management of portal vein thrombosis in liver transplantation. **Int. J. Surg.** v.82, p. 122-127, 2020.
- BHANGUI, P.; LIM, C.; LEVESQUE, E.; *et al.* Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: A guide to surgical decision-making during liver transplantation. **J. Hepatol.** v.71, n.5, p.1038-1050, 2019.
- HIBI, T.; NISHIDA, S.; LEVI, D.M.; *et al.* When e why portal vein thrombosis matters in liver transplantation. **Ann Surg.**, v.259, n.4, p.760-766, 2014.
- MONTENOVO, M.; RAHNEMAI-AZAR, A.; REYS, J.; PERKINS, J.; Clinical impact and risk factors of portal vein thrombosis for patients on wait list for liver transplant. **Exp. Clin. Transplant.** v.16, n.2, p.166-171, 2018.
- NACIF, L.S.; ZANINI, L.Y.; PINHEIRO, R.S.; *et al.* Portal vein surgical treatment on non-tumoral portal vein thrombosis in liver transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinics.**, p.76, 2021.

RANA, A.; HARDY, M.A.; HALAZUN, K.J.; Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. **Am. J. Transplant.**, v.8, n.12, p. 2537-2546, 2008.

SENZOLO, M.; GARCIA-TSAO, G.; GARCÍA-PAGÁN, J.C.; Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. **J. Hepatol.**, n.2, p.442-453. Aug; 75, 2021.

STINE, J.G.; ARGO, C.K.; PELLETIER, S.J.; et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis receiving an organ from a high-risk donor are at an increased risk for graft loss due to hepatic thrombosis. **Transpl. Int.**, v.29, n.12, p.1286-1295. 2016.

ZANETTO, A.; RODRIGUEZ-KASTRO, K.I.; GERMANI, G.; et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis – an update meta-analysis. **Transpl. Int.** v.31, n.12, p. 1318-1329, 2018.

CAPÍTULO 33

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PORTADORES DE HIV

Elodie Bomfim Hyppolito

Alexia Rangel de Castro

Roberto da Justa Pires Neto

Evelyne Santana Girão

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 52 anos, diabético, eutrófico, HIV positivo diagnosticado há 17 anos, em uso de tenofovir + lamivudina + dolutegravir. Apresentava cirrose alcoólica, complicada por episódios frequentes de encefalopatia, colestase e prurido. Classificado como Child B e escore MELD 21. Sem história de infecção oportunista, com carga viral indetectável, contagem de linfócitos CD4+ de 559 células/mm³ e boa adesão à TARV. Paciente foi transplantado em 2018, com enxerto de doador falecido de 38 anos. A técnica utilizada foi a padrão do serviço. O tempo de isquemia fria foi de 7,51 horas e de isquemia quente de 31 min. Não foi necessário uso de hemocomponentes. A análise do explante revelou cirrose micro e macronodular com esteatose moderada. Usou profilaticamente ampicilina/sulbactam + cefotaxima por 24 horas, sulfametoxyzazol + trimetoprim (400 + 80 mg) e isoniazida 300 mg por 6 meses. O tempo de internação foi de 29 dias. O esquema de imunossupressão utilizado foi o habitual, com tacrolimo 0,1 mg/kg/dia, micofenolato sódico 720 mg/dia e prednisona 20 mg/dia. A adição do micofenolato ocorreu por disfunção renal não dialítica pós-transplante. A prednisona foi progressivamente reduzida, sendo suspensa

no sexto mês. O nível sérico de tacrolimo, após 6 meses de TH, era de 5,8 ng/ml. No pós-transplante, evoluiu com infecção de sítio indeterminado, realizando tratamento empírico com piperacilina+tazobactam por 7 dias, e, em seguida, escalonado para meropenem por mais 10 dias. Apresentou disfunção renal não dialítica, com creatinina máxima de 2,9 mg/dl, evoluindo com melhora após redução do tacrolimo. Como complicação cirúrgica, apresentou trombose precoce e parcial de veia cava inferior, evoluindo com ascite importante no pós-operatório imediato, revertida com dieta hipossódica e diuréticos. Foi anticoagulado inicialmente com heparina sódica e posteriormente com warfarina, mantida até hoje. Após 29 meses de seguimento, apresentou elevação das enzimas hepáticas secundárias à estenose de via biliar, tratada com sucesso por endoscopia. Paciente completou 36 meses de TH, sem infecções oportunistas, com enzimas hepáticas normais e excelente qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

A emergência da terapia antirretroviral (TARV) altamente ativa, em 1996, mudou drasticamente a história natural da infecção por HIV, com redução significativa da mortalidade por infecções oportunistas e aumento da morbidade por doenças crônicas cardiovasculares, renais e hepáticas. O aumento na qualidade de vida e na sobrevida desses pacientes proporcionou mais acesso a terapias realizadas na população geral, dentre elas, o transplante de órgãos sólidos, sendo o transplante hepático (TH) e o renal os mais frequentes.

A hepatopatia crônica é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pessoas com infecção por HIV, devido a ingestão de álcool, uso de medicações hepatotóxicas e coinfecção por hepatite B e C.

A sobrevida de pacientes HIV positivos submetidos a TH e renal foi semelhante à da população transplantada geral, especial-

mente em pacientes sem hepatite C. Antes da disponibilidade de medicações de ação direta (DAAs), os pacientes com coinfecção pelo vírus C, apresentavam menor sobrevida quando comparados aos transplantados por outras indicações. No entanto, com o uso das DAAs, esses resultados desfavoráveis provavelmente serão potencialmente superados. Alguns estudos também demonstraram piores resultados em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular.

A infecção por HIV está presente em cerca de 1% dos receptores de TH na Europa e nos Estados Unidos, sendo ainda uma causa rara de TH em todo o mundo. Os fatores de risco associados à menor sobrevida pós-transplante nos pacientes HIV positivos foram MELD mais elevados e IMC baixo, refletindo sarcopenia, semelhante aos pacientes HIV negativos. Para pacientes HIV positivos tornarem-se elegíveis para TH, são considerados os seguintes critérios: carga viral indetectável por 3 meses, boa adesão e tolerância a TARV, contagem de linfócitos CD4+ acima de 200/mm³, ou acima de 100/mm³ na ausência de infecções oportunistas prévias; e ausência de resistência múltipla à TARV. O uso de antirretrovirais favoráveis a menor interação com os imunossupressores é desejável, sendo preferível o uso de esquemas contendo inibidores de integrase. Faz-se necessária, ainda, criteriosa análise social e comportamental quanto à abstinência de álcool e drogas ilícitas, estabilidade psicológica, apoio familiar.

DISCUSSÃO

No caso apresentado, o paciente foi avaliado pela equipe multidisciplinar, incluindo hepatologista e infectologista, tendo preenchido todos os critérios para TH em portador de HIV.

No pós-transplante, foi essencial o monitoramento da imunossupressão e do uso da TARV. A profilaxia para infecções oportunistas representa um dos mais importantes avanços que permitiram o transplante em pacientes HIV positivos. Além da profilaxia

convencional para pneumonia por *Pneumocystis carinii*, são necessárias profilaxias para outros agentes, a depender do resultado de exames e/ou antecedentes epidemiológicos (tratamento de tuberculose latente se PPD > 5 mm e ou contato com paciente com tuberculose bacilífera).

Outra preocupação é o desenvolvimento de neoplasias malignas, especialmente a recorrência de carcinoma hepatocelular (CHC), o qual tem sido associado à redução de sobrevida nessa população, mas também para neoplasias associadas a infecção por HIV, como sarcoma de Kaposi, neoplasias relacionadas ao HPV e linfoma não Hodgkin.

Os pacientes portadores de HIV também apresentam risco aumentado de tromboembolismo arterial e venoso de etiologia incerta, com tromboembolismo venoso ocorrendo cerca de 10 vezes mais nesses pacientes, quando comparado à população geral. Isso pode ser explicado por alterações pró-trombóticas, como hiperplasia da camada íntima e muscular lisa associada a infiltrados perivasculares, aumento de moléculas de adesão no endotélio e vasculite não específica. Além disso, a TARV já foi relacionada a aumento de inflamação, a progressão aterosclerótica e a desestabilização vascular que precede a trombose. Em um estudo em centro único com pacientes HIV positivos submetidos a TH, complicações trombóticas ocorreram em 33% da amostra. Isso levanta a consideração da realização de profilaxia antitrombótica nesses pacientes. O caso clínico discutido apresentou quadro de trombose parcial precoce de veia cava inferior, mas não observamos fenômenos trombóticos nos outros pacientes transplantados neste serviço.

Em 2009 ocorreu o primeiro transplante hepático com receptor HIV positivo no Brasil, no estado do Paraná, e desde então, esse tipo de procedimento passou a ser bastante realizado, com resultados promissores. O serviço do Hospital Universitário Walter Cantídio funciona desde 2002, tendo realizado o seu primeiro

TH, em portador do HIV, apenas em 2016. Desde então, já foram realizados 6 (seis) transplantes em receptores HIV positivos de um total de 1980 procedimentos, correspondendo a 0,3% dos procedimentos realizados. Os resultados são animadores, todos com boa evolução, apresentando tempos de seguimento de 5, 33, 35, 36, 59 meses e 1(um) mês, respectivamente. A sobrevida em 1 (um) ano desses pacientes foi de 100%

Um subgrupo que merece destaque na população de pacientes HIV positivo é o de pacientes coinfetados com hepatite B e/ou C. Eles têm maior chance de progressão para cirrose e CHC, comparados aos monoinfectados. Historicamente, os pacientes coinfetados com o VHC apresentam pior prognóstico, pois a imunossupressão resultava com frequência em complicações infeciosas e recorrência agressiva de VHC, que é a principal causa de óbito nesses pacientes. Atualmente, o uso de TARV, bem como os avanços recentes no tratamento da hepatite C com medicamentos de ação direta (DAAs) e profilaxia para infecções oportunistas, possibilitaram importante melhora na sobrevida. A sobrevivência do enxerto e do paciente na coinfecção com hepatite B é semelhante em relação às populações monoinfectadas, com resultados excelentes pós-transplante.

A incidência de CHC em pacientes HIV positivo teve aumento progressivo nas últimas décadas, sendo responsável por até 40% das mortes relacionadas a doenças hepáticas nessa população, tendo sido sugerido que, nesses pacientes, a doença sofre progressão mais rápida levando a piores desfechos. Os dados relacionados à sobrevida e à recorrência pós-transplante de CHC são controversos. Um estudo de coorte multicêntrica com 271 pacientes HIV positivo submetidos a TH com controle de 811 pacientes HIV negativo submetidos a TH no mesmo período e nos mesmos centros, demonstrou taxas de sobrevida e de recorrência de CHC similares entre os grupos, apresentando, portanto, resultados satisfatórios e

recomendando a consideração de pacientes com estágios iniciais de CHC como candidatos adequados para TH.

Portanto, apesar do receio da realização de TH em pacientes HIV positivo, especialmente nos subgrupos com coinfeção por hepatite B ou C e com carcinoma hepatocelular, estudos demonstram resultados satisfatórios pós-transplante nesses pacientes. O TH consolida-se como terapia viável para doença hepática terminal nesse grupo, assim como na população geral. A despeito do receio inicial, a experiência de TH em portadores do HIV hoje é encarada pela equipe com naturalidade, sendo as complicações e cuidados semelhantes aos de qualquer outro paciente transplantado.

REFERÊNCIAS

- AGÜERO, F.; FORNER, A.; MANZARDO, C.; *et al.* Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v.63, n.2, p.488-98, 2016.
- BACCARANI, U.; RIGHI, E.; ADANI, G.L.; *et al.* Pros and cons of liver transplantation in human immunodeficiency virus infected recipients. **World J Gastroenterol.**, v.20, n.18, p.5353–5362, 2014.
- BLUMBERG, E.A.; ROGERS, C.C.; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clin. Transplant.** [Internet]. v.33, n.9, 2019 [cited 2021 jul 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773688/>. doi: 10.1111/ctr.13499.
- CAMPOS-VARELA, I.; DODGE, J.L.; BEREBUGER, M.; *et al.* Temporal Trends and Outcomes in Liver Transplantation for Recipients with HIV Infection in Europe and United States. **Transplantation**, v.104, n.10, p.2078-2086, 2020.

CHERIAN, P.T.; ALRABIH, W.; DOUIRI, A.; *et al.* Liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: procoagulant, but is antithrombotic prophylaxis required? **Liver Transpl.** v.18, n.1, p. 82-8, 2012.

FOX, A.N.; VAGEFI, P.A.; STOCK, P.G.; Liver transplantation in HIV patients. **Semin. Liver Dis.** v.32, n.2, p.177-85, 2012.

TAVIO, M.; GROSSI, P.; BACCARANI, U.; SCUDELLER, L.; *et al.* HIV-Infected Patients and Liver Transplantation: Who, When and Why. **Current HIV Research.** v. 9, 11, p.120-127, 2011.

WARREN-GASH, C.; CHILDS, K.; THORNTON, A.; *et al.* Cirrhosis and liver transplantation in patients co-infected with HIV and hepatitis B or C: an observational cohort study. **Infection.**; v.45, n.2, p. 215-220, 2017.

CAPÍTULO 34

TRANSPLANTE COMBINADO FÍGADO / RIM

Antônio Haroldo de Araújo Filho

Renan Bezerra de Oliveira

Regina Célia Ferreira Gomes Garcia

João Batista Gadelha de Cerqueira

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 38 anos, grupo sanguíneo A, seguido por cirrose hepática de etiologia alcoólica. Durante o acompanhamento, apresentou 3(três) episódios de hemorragia digestiva alta, um deles com instabilidade hemodinâmica, infecção e internamento hospitalar prolongado, além de episódios de encefalopatia grau 2 e 3 e progressiva perda da função renal. Sem antecedentes de diabetes ou hipertensão arterial. Nesse contexto, foi avaliado para a realização de transplante hepático e incluído em fila com escore MELD - Na 19. Evoluiu com piora progressiva da função renal, iniciando hemodiálise em novembro de 2016. Nova avaliação realizada em abril de 2017, já evidenciava sinais ultrassonográficos de nefropatia crônica, com necessidade de manutenção em terapia dialítica.

Em janeiro de 2018, com escore MELD 25, paciente foi internado para transplante combinado fígado-rim (TCFR), com exames laboratoriais evidenciando Hb: 11,9mg/dL; bilirrubinas totais: 3,2 mg/dL, albumina: 3,8g/dL; INR: 1,05; creatinina: 4,5 mg/dL; Na: 138mmol/L; ureia: 85. Ao exame físico, apresentava-se desorientado no tempo e espaço, presença de flapping, ictérico (+/4), ascite (+/4), fígado palpável a 3 cm abaixo do rebordo costal direito. Apresenta-

va fistula arteriovenosa pérvia em membro superior direito. Doador de 32 anos com morte encefálica por trauma craniano e creatinina sérica de 0,9 mg/dL. O transplante hepático foi realizado pela técnica *piggyback* (preservação de veia cava inferior) com anastomoses vasculares e biliar padronizadas, com excelente perfusão do enxerto e sem instabilidade hemodinâmica. Após hemostasia e síntese da parede abdominal, a equipe do transplante renal, já aguardando no centro cirúrgico, iniciou o segundo procedimento.

Após síntese da incisão do transplante hepático e troca de campos, foi iniciado o transplante renal através de uma incisão de Gibson na fossa ilíaca direita. Inicialmente, realizada a dissecção da veia e artéria ilíaca externa com ligação dos linfáticos circunjacentes. A mucosa vesical foi exposta com dissecção da camada seromuscular. As anastomoses vasculares foram realizadas com sutura contínua de fio polipropileno 6.0, entre a veia renal e artéria renal do rim doador e a artéria e veia ilíaca externa do receptor. O tempo da anastomose venosa foi de 15 minutos e a anastomose arterial de 12 minutos. A reconstrução do trato urinário foi realizada com anastomose uretero-vesical pela técnica de Gregoir-Licht. Ao final da cirurgia, foi colocado dreno de succção a vácuo na loja renal. Houve perfusão imediata e homogênea de todo parêntima renal.

Apresentou excelente evolução pós-operatória, com funções hepática e renal adequadas, sem necessidade de terapia dialítica, tendo alta hospitalar no 7º dia de pós-operatório, em uso de tacrolimo 8mg/dia, micofenolato de sódio 720mg/dia e Prednisona 20mg/dia. Após 3 anos e 10 meses de transplante, o paciente apresenta-se clinicamente bem, em uso de tacrolimo 1mg 2 x dia com nível sérico de 3,9 ng/ml e micofenolato de sódio 720 mg 2 x dia, como terapia imunossupressora. Exames laboratoriais recentes evidenciando: creatinina = 1,3 mg/ml, ALT: 7U/L, AST: 11U/L, BT: 0,86mg/dL e INR 1.07.

INTRODUÇÃO

O comprometimento da função renal é uma complicação bastante comum em pacientes com doença hepática crônica / cirrose, especialmente em pacientes com ascite. A hipertensão portal surge como fator essencial nessa patogênese, uma vez que se relaciona com a vasodilatação do sistema esplâncnico e consequente hipoperfusão renal.

A síndrome hepatorrenal (SHR) é uma desordem funcional sem dano estrutural de glomérulos ou túbulos, na qual se espera uma plena recuperação da função renal após o transplante hepático. Por outro lado, pacientes com danos glomerulares ou tubulares pré-existentes, muitas vezes relacionados a HAS, DM, uso de drogas, hepatite C, hepatite B, ou até mesmo com SHR prolongada podem não recuperar a função renal após o transplante hepático isolado, podendo requerer transplante combinado fígado rim (TCFR) ou transplante renal em um segundo momento.

TH é o tratamento definitivo para pacientes com doença hepática crônica terminal e falência hepática aguda. Disfunção renal pré-transplante é comum em pacientes com cirrose descompensada e aumenta a mortalidade na lista dos candidatos a TH. Em receptores de TH, que necessitam de diálise por tempo prolongado, a sobrevida é reduzida. O transplante renal após o hepático aumenta a sobrevida dos transplantados hepáticos com doença renal crônica associada. No entanto, o receptor de TH pode esperar anos para ser contemplado com enxerto renal de doador falecido. O TCFR elimina o longo tempo de espera pelo rim e apresenta bons resultados de sobrevida.

DISCUSSÃO

Desde a introdução do uso do escore MELD para a alocação de paciente na fila de transplante hepático, a realização de TCFR

aumentou de forma considerável. Dados americanos apontam um aumento de cerca de 300% na realização desses transplantes naquele país, fato esse também observado no Brasil.

A sobrevida dos pacientes selecionados para realizar TCFR em cinco anos varia de 64% a 76%, o que torna essa modalidade de transplante bastante aceitável, principalmente se considerarmos um melhor desfecho dos pacientes que fizeram TCFR quando comparados com pacientes que realizaram transplante de fígado isolado, mesmo quando inicialmente programados para TCFR. O paciente descrito acima apresentou excelente evolução, com alta hospitalar no 7º dia em plena recuperação clínica. Em publicação de 2015, o serviço relatou 16 transplantes combinados fígado/rim, com sobrevida do paciente de um ano de 68,8%. Os óbitos foram relacionados em 2(dois) pacientes a disfunção grave do enxerto hepático e, em 4(quatro) pacientes, a causas infecciosas.

Nos pacientes que realizam TCFR, o enxerto hepático confere privilégios imunológicos ao enxerto renal, com redução do risco de rejeição celular aguda assim como de rejeição mediada por anticorpos, conferindo uma melhor preservação da função renal a longo prazo quando comparados com pacientes que realizaram transplante renal isolado. No serviço, o esquema de imunossupressão segue o mesmo padrão requerido para o transplante hepático isolado, ou seja, sem indução com imunossupressores, e com terapia de manutenção com micofenolato e tacrolimo. No pós-operatório imediato, é administrado 100 mg de hidrocortisona de 12/12 horas e após 48 h, convertido para 20 mg de prednisona dia. O tacrolimo é iniciado, na maioria das vezes, no 2º dia de pós-operatório, na dose inicial de 0,12 mg/Kg de peso corporal, com objetivo de nível entre 8-10 ng/mL no primeiro mês. Após 6 meses, o nível de tacrolimo adequado é entre 4-6 ng/mL.

A escolha do candidato ao TCFR nem sempre é uma decisão fácil. Há situações já bem estabelecidas na literatura, como o

TCFR em pacientes listados inicialmente para transplante renal em que, durante avaliação, é visto hepatopatia crônica com hipertensão portal ou as raras condições de pacientes com doenças renais crônicas relacionadas a doenças genéticas hepáticas metabólicas como a hiperoxaluria primária. No entanto, as condições mais comuns, que são aquelas em que o paciente é inicialmente avaliado para transplante hepático e se observa disfunção renal, aqui incluídos tanto os pacientes com doença renal crônica como os pacientes com disfunção renal aguda, podem representar desafios para a seleção de TCFR. Isso decorre da escassez de dados consistentes na literatura em predizer a reversibilidade da disfunção renal em pacientes cirróticos após o transplante hepático. Entre os fatores que podem influenciar a reversibilidade da função renal, estão o grau e a duração da disfunção renal, a necessidade e a duração do uso de terapia de substituição renal, a presença de comorbidades como diabetes e hipertensão e a idade do receptor.

Corroborando esse fato, não há, até o momento, uma política universal aceita para a seleção de pacientes para realização de TCFR. No intuito de homogeneizar as indicações, nos Estados Unidos, a partir de 2017, os centros transplantadores vinculados ao sistema UNOS (United Network for Organ Sharing) acordaram como critérios para TCFR:

- Pacientes com doença renal crônica a partir do estágio 4: clearance de creatinina $< 30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ou necessidade de hemodiálise.
- Pacientes com doença renal aguda associada a SHR: clearance de creatinina menor que $25\text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ e hemodiálise por mais de 6 semanas.

Em publicação recente, com dados do Sistema UNOS, Grant et al compararam os resultados de 4.803 TH isolados com 2.385 TCFR. TCFR foi associado com aumento de sobrevida, somente em pacientes com falência renal definida por mais de 2

meses em diálise ou creatinina sérica maior que 2,5 mg/dl (taxa de filtração glomerular estimada < 25 ml/min). No entanto, TCFR não foi associado com benefício de sobrevida em pacientes que não preenchiam esses critérios. Esses autores concluem que TCFR pode trazer grandes benefícios para pacientes cuidadosamente selecionados, com especial atenção para evitar transplante renal naqueles pacientes com chance significativa de recuperar a função renal após TH. Por outro lado, há um grupo de pacientes que se beneficiam do transplante renal tardio, em 2(dois) tempos, quando estiverem com estabilidade hemodinâmica adequada.

Apesar de resultados bastante aceitáveis, a correta alocação de órgãos para TCFR é fundamental. O crescente aumento no número de transplantes duplos, que em séries mais recentes já representa quase 10% dos transplantes hepáticos realizados, pode comprometer a escassez de órgãos nas filas de pacientes aguardando transplante renal. Por outro lado, cerca de 10% dos pacientes com transplante isolado de fígado, apresentarão doença renal crônica depois de 10 anos, devido a toxicidade do inibidor de calcineurina, podendo necessitar de transplante renal. Estudos mostram que pacientes transplantados hepáticos em regime de terapia renal substitutiva, têm elevada mortalidade.

Na legislação nacional, a seleção do receptor para TCFR é pelo escore MELD, ou seja, o primeiro da fila do transplante hepático tem prioridade para receber o enxerto renal do mesmo doador com morte encefálica. Recentemente, uma conduta coerente com esses princípios foi adotada pela Central de Transplantes da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Pacientes transplantados hepáticos, que venham a evoluir com doença renal terminal, são priorizados na fila para o transplante renal. Dessa forma, é possível ser mais conservador na indicação de TCFR, sabendo que o transplante renal pode ser realizado de forma rápida, caso não haja recuperação da função renal após transplante hepático isolado. Es-

tudos robustos ainda são necessários para fundamentar de maneira mais assertiva o manejo desses pacientes e vislumbrar um uso cada vez mais eficiente dos órgãos doados.

REFERÊNCIAS

- FORMICA Jr, R.N.; Simultaneous liver kidney transplantation. **Curr. Opin Nephrol Hypertens.** v.25, n.6, p.577-582, 2016.
- LEE, T.C.; CORTEZ, A.R.; KASSAM, A.F.; *et al.* Outcomes of en bloc simultaneous liver-kidney transplantation compared to the tradicional technique. **Am. J. Transplant.** v.20, n.4, p.1181-1187.
- LUM, E.L.; CÁRDENAS, A.; MARTIN, P.; *et al.* Current status of simultaneous liver-kidney transplantation in the United States. **Liver Transplantation.**; v.25, n.5, p.797-806, 2019.
- SINGAL, A.K.; ONG, S.; SATAPATHY, S.K.; *et al.* Simultaneous liver kidney. **Transplantation.** v.32, n.4, p.343-352, 2019.
- VERAS, F.J.O.; COELHO, G.R.; FEITOSA-NETO, B.A.; *et al.* Transplante combinado fígado-rim: experiência de um hospital Universitário Brasileiro. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.** v.27, n.1, p.53-55, 2014.

CAPÍTULO 35

PERITONITE ENCAPSULANTE (*Cocoon*)

Caroline Celestino Girão Nobre

Elam Vasconcelos de Aquino

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 62 anos, procedente de Manaus - Amazonas, portador de cirrose hepática por vírus da hepatite C, diagnosticado há 3 anos. Apresentava quadro de ascite refratária com realização de múltiplas paracenteses de alívio e várias internações por peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva alta e síndrome hepatorrenal. De comorbidades, apresentava diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência renal não dialítica. Estava em programação semanal de paracentese, com retirada de 7 a 10 litros de ascite em cada procedimento. Tomografia de abdome revelou cirrose, veia porta pérvia, esplenomegalia e circulação venosa colateral no abdome superior. Paciente foi listado para transplante hepático e classificado como CHILD B7 e MELD11. Foi contemplado com situação especial por ascite refratária, inicialmente com MELD 20 e após 3 meses, alcançou o escore 24. Paciente internado para realização de transplante hepático com fígado de doador falecido. Após monitorização invasiva, foi submetido a incisão bicostal, com achado de peritonite encapsulante e varizes de grosso calibre no hilo hepático. Houve dificuldade técnica importante, com necessidade de clampeamento total de veia cava e grande perda volêmica. Paciente foi hemotransfundido com 14 concentrados de hemácias além de 12 unidades de plasma fresco congelado, 20 unidades de crioprecipitados e 1(uma) de *buffy coat* de plaquetas.

Realizada hepatectomia total com preservação de veia cava inferior e implante de enxerto pela técnica habitual. Apresentou instabilidade durante a reperfusão hepática, com necessidade de altas doses de noradrenalina e vasopressina, mesmo após controle de hemostasia. Admitido na UTI, grave e com instabilidade hemodinâmica. Evoluiu com deterioração clínica, sendo submetido a reabordagem cirúrgica para revisão de hemostasia, ainda no pós-operatório imediato, porém, não foi encontrado foco de sangramento ativo. Readmitido na UTI com choque vasoplégico refratário, acidose metabólica grave e indicação de hemodiálise, porém, sem condições hemodinâmicas de realizá-la. Evoluiu para óbito no primeiro dia pós-operatório.

INTRODUÇÃO

A peritonite encapsulante (PE) é uma condição debilitante que é caracterizada pela presença de uma membrana fibrocolagenosa de difícil manejo clínico ou cirúrgico, envolvendo o peritônio visceral e parietal, resultando em obstruções intestinais de repetição. A PE é comumente associada a diálise peritoneal de longa data, doenças inflamatórias sistêmicas, infecções peritoneais, cirrose, transplante de órgãos, tuberculose peritoneal e endometriose, assim como pode ser de causa idiopática.

A patogênese ainda é incerta. Especula-se que seja necessária a coexistência de uma predisposição genética e um fator incitante (lesão peritoneal ou presença de moléculas de glicose) para o aparecimento da PE.

Pacientes com doença hepática em estágio final que são candidatos a transplante, podem apresentar ascite refratária e risco/recorrência de peritonites bacterianas espontâneas (PBE) que podem resultar no aparecimento da PE.

Trata-se de uma desordem de difícil diagnóstico, devido a sintomas vagos e achados laboratoriais inespecíficos. Apesar

da tomografia computadorizada poder ser sugestiva da doença, muitos pacientes acabam sendo diagnosticados durante laparotomia exploradora.

Devido à raridade da patologia e à heterogeneidade de etiologias, a incidência e a prevalência ainda não são bem definidas. Para pacientes em diálise peritoneal, a incidência anual varia de 0,14 - 2,5% e a mortalidade pode alcançar 50% em 1 (um) ano após o diagnóstico.

O tratamento depende do grau de acometimento e dos sintomas apresentados. Deve iniciar com a retirada do fator inflamatório peritoneal, quando possível. Alguns estudos relatam o efeito positivo do uso de imunossupressores nestes pacientes, com várias medicações citadas, tais como corticosteroides, colchicina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, entre outros. Associada a medicações imunossupressoras, as drogas antifibróticas têm efeito em pacientes com grau de fibrose mais acentuado. O tamoxifeno é um exemplo de droga antifibrótica que atua na inibição do TGF- β , uma citocina chave no processo de fibrose.

Nos casos de obstrução intestinal, abdome agudo ou falha terapêutica, a cirurgia pode ser indicada. O intuito cirúrgico varia desde a lise de aderências abdominais a correção de lesões que possam estar presentes. Entretanto, por se tratar de uma doença que causa variados graus de fibrose, a dificuldade técnica leva a grande morbidade.

Apesar de ser uma patologia benigna, a PE pode evoluir com um curso maligno, resultando em dor abdominal persistente, obstrução intestinal, desnutrição e até morte.

DISCUSSÃO

O paciente em discussão era portador de cirrose por vírus C e evoluiu com ascite refratária. A insuficiência renal prévia impedia o paciente de usar doses adequadas de diuréticos, impossibilitando

tratamento adequado da ascite. Além disso, foi internado várias vezes por peritonite bacteriana espontânea (PBE). Esses episódios recorrentes de PBE foram fatores de risco determinantes para o desenvolvimento da peritonite encapsulante.

Embora a ascite tenha sido o principal fator de risco para o desenvolvimento de PE, a fibrose peritoneal também pode levar à ascite, pois o peritônio fibrótico não consegue reabsorver o líquido peritoneal, piorando o grau de ascite.

Em pacientes cirróticos, com ascite refratária ou PBE de repetição, que apresentam dor abdominal recorrente, desnutrição, náuseas e vômitos e quadros compatíveis com obstrução intestinal, deve-se pensar em PE. Se o diagnóstico for no pré-operatório, há condutas a serem tomadas que podem levar a uma evolução favorável, tais como medicações imunossupressoras e antifibróticas ou a realização de procedimento cirúrgico para enterólise ou lise de aderências. Se houver sinais de síndrome de obstrução intestinal, a laparotomia de urgência deve ser indicada.

A remoção da espessa membrana fibrótica é essencial, mas deve-se ter cuidado para não causar lesões à serosa do intestino. A ressecção do intestino delgado é necessária apenas quando há perfuração ou estenose.

O paciente em questão estava desnutrido, mas não tinha sinais de obstrução intestinal prévios ao transplante hepático. Os sintomas de suspeição para PE são inespecíficos, e, em um paciente cirrótico, sarcopênico e com ascite volumosa, há uma série de fatores que justificariam as queixas gerais.

Apesar da realização de tomografia computadorizada de abdome de rotina nos pacientes listados para transplante hepático com ascite refratária, o diagnóstico da PE neste caso, só aconteceu no intraoperatório, que, associado a presença de varizes de grosso calibre no hilo hepático, tornou o transplante tecnicamente difícil, levando a sangramento vultuoso, múltiplas transfusões, choque vasoplégico, necessidade de reabordagem cirúrgica e óbito.

Em pacientes com sucesso no transplante hepático após diagnóstico de PE no intraoperatório, é necessário um pós-operatório minucioso, pelo risco de exacerbação de fibrose, que é relacionado ao transplante hepático. A dor pós-operatória e os sintomas obstrutivos precisam ser considerados, e um teste terapêutico de esteróides ou mesmo tamoxifeno pode potencialmente tratar um episódio de fibrose e anular a necessidade de cirurgia. A fibrose peritoneal pode levar a alteração de fluxo vascular pós-operatório e obstrução biliar.

Esse caso corrobora a literatura, que cita a PE como uma condição rara, porém devastadora e potencialmente maligna, muitas vezes levando a inoperabilidade, com altas taxas de morbimortalidade. Os estudos ainda são inconsistentes nas definições e no tratamento da PE.

REFERÊNCIAS

- DANFORD, C.J.; LIN, S.C.; SMITH, M.P.; *et al.*; Encapsulating peritoneal sclerosis. **World J. Gastroenterol.** v.24, n.28, p.3101-3111, 2018.
- LEE, K.W.; CHO, C.W.; LEE, N.; LEE, S.; KIM, J.M.; CHOI, G.S.; *et al.* Encapsulating peritoneal sclerosis in liver transplant recipients: a report of 2 cases. **Ann. Surg. Treat. Res.** v.92, n.3, p.164-167, 2017.
- LIN, C.H.; YU, J.C.; CHEN, T.W.; *et al.* Sclerosing encapsulating peritonitis in a liver transplant patient: a case report. **World J. Gastroenterol.** v.11, 34, p.5412-5413, 2005.
- MEKEEL, K.; MOSS, A.; REDDY, K.S.; *et al.* Sclerosing peritonitis and mortality after liver transplantation. **Liver Transpl.** v.15, n.4, p.435-9, 2009.
- RIPPE, B.; SIMONSEN, O.; HEIMBURGER, O.; *et al.* Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. **Kidney Int.** v.59, n.1, p.348-357, 2001.

STANLEY, M.M.; REYES, C.V.; GREENLEE, H.B.; *et al.* Peritoneal fibrosis incirrhotos treated with peritoneovenous shunting for ascites. An autopsy study with clinical correlations. **Dig. Dis Sci.**, v.41, n.3, p. 571-577, 1996.

WITOWSKI, J.; JÖRRES, A.; KORYBALSKA, K.; *et al.* Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: do they harm? **Kidney Int. Suppl.** 84: S148-51, 2003.

YAMAMOTO, S.; SATO, Y.; TAKEISHI, T.; *et al.* Sclerosing encapsulating peritonitis in two patients with liver cirrhosis. **J. Gastroenterol.** v.39, n.2, p.172-5, 2004.

CAPÍTULO 36

OBESIDADE MÓRBIDA E TRANSPLANTE HEPÁTICO

Ivens Filizola Soares Machado

Marcos Aurélio Pessoa Barros

Fernando Antonio Siqueira Pinheiro

Iandra Freire de Oliveira

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 66 anos, procurou o serviço de transplante hepático (TH) com diagnóstico de cirrose alcoólica, completando 6 meses de abstinência, pesando 157 kg, estatura de 1,77 m e IMC de 50,1. Relatava peso usual entre 190 e 200 kg, tendo perdido peso pela doença hepática. Há 8(oito) anos, teve uma cirurgia bariátrica abortada devido ao achado de varizes gástricas. No atendimento inicial, apresentava encefalopatia hepática grau II, ascite controlada com diuréticos e seus exames mostravam Hb 14,2g/dL; plaquetas 108.000/ μ L; RNI 1,48; bilirrubina total 2,5 g/dL; albumina 2,86g/dl; sódio 135mEq/l; creatinina 0,63mg/dl; colesterol total 127mg/dl; triglicerídeos 61mg/dl; glicemia 81mg/dl. Classificado como Child B e MELD 16. Exames complementares: ecocardiograma com fração de ejeção de 68%; cintilografia de miocárdio normal; tomografia de abdome com fígado atrofia-dado, hipertrofia do lobo caudado, trombose total de veia porta e shunt esplenorenal; endoscopia com varizes esofágicas de fino calibre e varizes de fundo gástrico. Após ampla avaliação pela equipe multidisciplinar, foi decidido listar para TH. A Câmara Técnica

Nacional concedeu situação especial por encefalopatia hepática persistente, sendo atribuído MELD 20. Em dezembro de 2019, com MELD 24, pesando 151 Kg e IMC de 48,2, foi transplantado com doador falecido de 32 anos, com tempo de isquemia fria de 7:12h, tempo de isquemia quente de 48 minutos. Cirurgia bastante complexa com hepatectomia pela técnica *piggyback*, reperfusão porta através da veia gástrica esquerda e ligadura da veia renal esquerda; anastomose arterial e biliar padrão. O tempo de cirurgia foi de 10:16 h, com transfusão de 9(nove) concentrados de hemácias, 12 plasmas frescos congelados e 20 crioprecipitados. Doppler do enxerto pós-operatório normal. Paciente evoluiu com disfunção renal resolvida sem necessidade de suporte dialítico e necessitou de antibióticos por episódios febris sem sítio identificado. Recebeu alta hospitalar no 13º dia. No acompanhamento ambulatorial, perdeu 30 Kg em 40 dias. Atualmente com 120 Kg e seguindo dieta rígida, encontra-se na fila de cirurgia bariátrica, que foi muito prejudicada pela pandemia da Covid-19.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição cada dia mais frequente, tendo a porcentagem da população obesa triplicado nos últimos 40 anos. Está associada diretamente com diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, sendo também causa de cirrose. Nos Estados Unidos, no período de 2000 a 2014, as inscrições para TH por doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) aumentaram de 391 para 1605 ao ano, e estima-se que aumentem 55% entre 2016 e 2030. Sabe-se ainda que, em boa parte dos inscritos por outras patologias, a obesidade pode ter papel principal (como em pacientes listados por cirrose criptogênica) ou associado (como na cirrose por álcool ou hepatites virais).

O tratamento da obesidade consiste, inicialmente, em mudanças de estilo de vida, dentre elas, dieta hipocalórica e exercício

físico, podendo ser associado a tratamento farmacológico. Entretanto, a perda de peso tem difícil alcance e árdua manutenção em longo prazo, mesmo na minoria que adere à modificação intensiva do estilo de vida. A cirurgia bariátrica é, comprovadamente, a terapia de perda de peso mais eficaz e associada à diminuição de comorbidades, melhora histológica da lesão hepática e aumento da sobrevida geral. No entanto, pacientes com cirrose hepática descompensada ou com hipertensão portal significativa não são candidatos a procedimentos redutores de peso pré-transplante.

Por outro lado, pacientes cirróticos com obesidade grau III (IMC >40 kg/m²) quando submetidos a TH apresentam maior frequência de complicações pós-operatórias e de perda de enxerto, além de maior mortalidade. Alguns autores propõem, portanto, que esses pacientes sejam considerados *inoperáveis*, estando contraindicada a cirurgia da obesidade devido à cirrose descompensada e contraindicado o TH, devido à obesidade.

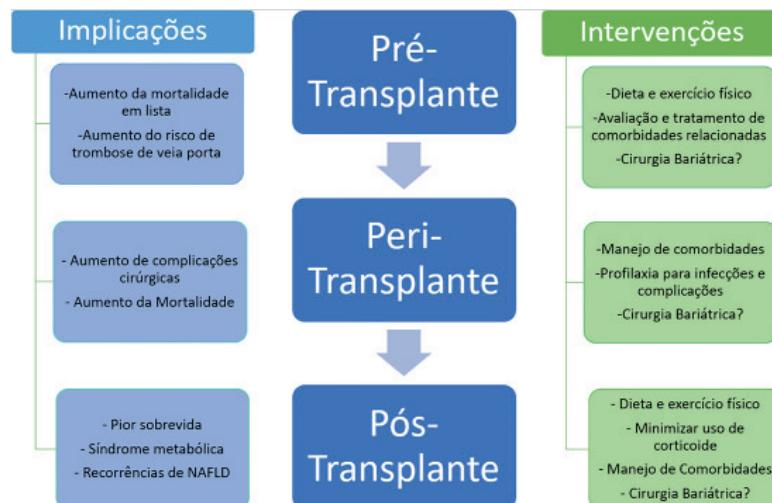


Figura 1 – Considerações quanto a obesidade durante as etapas de um transplante hepático

Fonte: Adaptado de SPENGLER, 2017.

DISCUSSÃO

Para uma abordagem racional dos pacientes obesos e candidatos a TH, deve-se inicialmente separá-los em duas categorias: paciente obeso com cirrose descompensada (Child-Pugh \geq B ou com varizes esôfago-gastricas) e paciente obeso com cirrose compensada.

Todos precisam ser orientados quanto a mudança de estilo de vida e acompanhamento multidisciplinar. Pacientes com cirrose descompensada devem receber nutrição hiperproteica e exercícios de baixo impacto, no intuito de manter massa muscular e evitar a sarcopenia, que frequentemente é importante, a despeito do IMC elevado. Pacientes com cirrose compensada devem fazer intervenções em seu estilo de vida, mantendo ingestão acima de 1000 calorias diárias e evitar jejuns maiores que 4(quatro) a 6(seis) horas. Não há consenso sobre o uso de medicamentos antiobesidade em pacientes cirróticos, mas, uma vez que a cirrose esteja sendo compensada, a liraglutida e o orlistat parecem alternativas seguras. Importante lembrar de suplementar as vitaminas lipossolúveis quando utilizar orlistat.

Os pacientes cirróticos compensados com IMC > 35 devem ser avaliados para cirurgia bariátrica. Importante considerar a operação mais adequada nesse grupo específico de pacientes e o período ideal para realização da cirurgia. A gastroplastia vertical (Sleeve) é a técnica padrão, pois apresenta menor tempo operatório e riscos perioperatórios mais baixos quando comparada com o *bypass* gástrico. Como vantagens adicionais, não compromete a avaliação endoscópica do trato gastrointestinal superior, incluindo a manutenção de acesso direto ao trato biliar caso surjam complicações biliares após o TH, há menor risco de má absorção de nutrientes e medicamentos, não interfere na farmacocinética dos imunossupressores e mantém o acesso ao estômago caso haja sangramento varicoso. O uso de desvios portossistêmicos intra-hepáticos

transjugulares (TIPS), tem sido explorado por alguns grupos para diminuir a hipertensão portal e o risco de complicações perioperatórias. Em uma coorte de centro único, com 32 pacientes em fila de TH que foram submetidos a Sleeve laparoscópico, observou-se uma perda média de 11,2 no IMC. Não houve mortes ou complicações relacionadas à cirrose. Nove pacientes perderam indicação de TH por melhora expressiva do MELD. Outros 21 pacientes foram transplantados em melhores condições metabólicas.

Os pacientes com cirrose descompensada não são candidatos a cirurgia bariátrica, pois apresentam taxa de mortalidade pós-operatória inaceitavelmente alta de 16,3%, em comparação com 0,9% para pacientes com cirrose compensada ou 0,3% para pacientes sem cirrose. Alguns estudos mostram potencial do uso de balão intragástrico nos pacientes que não apresentem varizes calibrosas ou gastropatia hipertensiva importante.

Por outro lado, a obesidade mórbida (IMC > 40) é considerada uma contraindicação relativa ao TH pelas sociedades americanas e europeias. A realização de TH em paciente com IMC>40 está associada a maiores taxas de mortalidade- não só em curto prazo (30 dias), mas também em 1, 2, 5 e até 12 anos, quando comparadas à mortalidade do TH em pacientes com menores IMC. Descreve-se ainda, maior tempo operatório (no caso apresentado, o tempo cirúrgico foi muito superior à média do serviço, que gira em torno de 5 horas), maior número de complicações pós-operatórias (principalmente cardiopulmonares), além de maiores taxas de perda de enxerto. A otimização da nutrição, o manejo de comorbidades metabólicas, e o uso criterioso de cobertura antimicrobiana para prevenir infecções de feridas, podem mitigar o risco aumentado de complicações pós-operatórias imediatas.

Uma abordagem possível seria tratar simultaneamente a doença hepática e a obesidade, com a realização de gastroplastia vertical no mesmo tempo cirúrgico do TH. Em um estudo, ob-

servou-se perfil de segurança aceitável e bons resultados em perda de peso. No entanto, a realização destes procedimentos em etapa única pode aumentar o tempo cirúrgico e levar a mais complicações relacionadas à tubulização gástrica (incluindo fistulas). O pós-operatório do TH também terá particularidades, como aceitação de dieta, ajuste dos imunossupressores à rápida perda de peso e adaptação geral à mudança importante no estilo de vida. Essa abordagem deve ser alternativa apenas em centros com experiência em ambos os procedimentos.

Embora a imunossupressão baseada em sirolimo tenha sido associada a menos ganho de peso pós-transplante renal, não há dados suficientes para apoiar um determinado regime imunossupressor em receptores obesos de TH.

Uma das maiores preocupações a longo prazo em receptores obesos é o desenvolvimento e manejo da síndrome metabólica pós-transplante. Intervenções precoces e agressivas para controle de peso, monitoramento próximo e gerenciamento proativo de complicações metabólicas são recomendadas nesta população. A cirurgia bariátrica realizada após o TH, em um cenário mais estável, possivelmente ocorrerá com menor morbidade, apesar do risco de infecções devido ao uso de imunossupressores.

Pacientes com obesidade mórbida, como o do caso relatado, costumam ser desafiadores em todas as etapas dos transplantes, desde seu preparo pré-operatório, dificuldade técnica intraoperatória, complicações perioperatórias e de adesão ao tratamento. O paciente acima teve seu caso conduzido com sucesso devido ao empenho da equipe multidisciplinar e a adesão do paciente e família.

REFERÊNCIAS

- BARONE, M.; VIGGIANI, M.T.; LOSURDO, G.; *et al.* Systematic review with meta-analysis: post-operative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity. **Aliment Pharmacol. Ther.**, v.46, n.3, p.236–245, 2017.

- CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J.E.; *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**; v. 67, .1, p.328–357, 2018.
- DIWAN, T.S.; RICE, T.C.; HEIMBACH, J.K.; SCHAUER, D.P.; Liver Transplantation and Bariatric Surgery: Timing and Outcomes. **Liver Transpl.**, v.24, n.9, p.1280–1287, 2018.
- GUNAY, Y.; GULER, N.; DAYANGAC, M.; *et al.* Living donor liver transplantation for obese patients: Challenges and outcomes. **Liver Transpl.**, v.20, n.3, p.311–322, 2014.
- MOCTEZUMA-VELAZQUEZ, C.; MÁRQUEZ-GUILLÉN, E.; TORRE, A.; Obesity in the Liver Transplant Setting. **Nutrients**. v.11, n.11, p.2552, 2019.
- MOSKO, J.D.; NGUYEN, G.C.; Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. **Clin. Gastroenterol Hepatol.**, v.9, n.10, p.897–901, 2011.
- SAMJI, N.S.; HEDA, R.; SATAPATHY, S.K.; Peri-transplant management of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant candidates. **Transl. Gastroenterol Hepatol.** v.5, p.10-10, 2020.
- SCHLANSKY, B.; NAUGLER, W.E.; ORLOFF, S.L.; *et al.*; Higher Mortality and Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation. **Transplantation**, v.100, n.12, p. 2648–2655, 2016.
- SHARPTON, S.R.; TERRAULT, N.A.; POSSELT AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. **Liver Transpl.**, v.25,n.4, p.538–544, 2019.
- SHEKA, A.C.; ADEYI, O.; THOMPSON, J.; *et al.*; Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. **JAMA**, v.323, n.12, p. 1175, 2020.

SPENGLER, E.K.; O'LEARY, J.G.; TE, H.S.; *et al.* Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. **Transplantation.**, v.101, n.10, 2288–2296, 2017.

VAN SON, J.; STAM, S.P.; GOMES-NETO, A.W.; *et al.* Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation. **Metabolism.**, v.1, n.06, p.154204, 2020.

CAPÍTULO 37

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES TESTEMUNHAS DE JEOVÁ

Caroline Celestino Girão Nobre

Gustavo Rego Coelho

Denise Menezes Brunetta

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 62 anos, procedente de Teresina – Piauí, Testemunha de Jeová, grupo sanguíneo O. Acompanhada previamente por fibromialgia, apresentou plaquetopenia durante seguimento. Na investigação da plaquetopenia, foi identificada hepatopatia crônica com hipertensão portal, caracterizada por ascite discreta e varizes esofágicas. O diagnóstico final foi hepatite autoimune. Na admissão, encontrava-se com ascite leve, sem encefalopatia. Exames laboratoriais: hemoglobina (Hb) 13,2g/dL; plaquetas 76.500/µL; bilirrubinas totais 5,02g/dL; RNI 1,78; albumina 3,3g/dL; creatinina 0,6mg/dL. Foi classificada como CHILD C10 e inscrita na lista do transplante hepático com MELD 21. Nas consultas pré-operatórias, a paciente e sua família já informavam com veemência sua recusa a qualquer hemotransfusão, mesmo em caso de risco de morte, por se declarar Testemunha de Jeová. A equipe médica discutiu critérios mí nimos para realização com segurança do procedimento. Paciente foi internada para transplante de fígado com doador falecido de grupo sanguíneo idêntico. Após anestesia geral e monitorização invasiva, além do uso de sistema de autotransfusão intraopera-

tório – *CellSaver*°, paciente foi submetida a hepatectomia com preservação de veia cava inferior (técnica *piggyback*), seguida de implante de aloenxerto com anastomose de veia cava supra-hepática do enxerto com as 3(três) veias hepáticas do receptor. Em seguida, anastomose da veia porta, artéria hepática e via biliar de forma habitual, com boa perfusão. O transplante ocorreu sem grandes perdas sanguíneas, com um total de 126ml recuperado no transoperatório pelo *CellSaver*°. Apresentou queda de Hb de 13,2 para 11,1 g/dL. No pós-operatório imediato, a paciente foi admitida em unidade de tratamento intensivo (UTI) com estabilidade hemodinâmica, extubada e sem drogas vasoativas. Após 2 horas na UTI, paciente evoluiu com queda de pressão arterial e necessidade de drogas vasoativas, mesmo após expansão volêmica. Os níveis de hemoglobina caíram de 11,1 g/dL para 4,6 g/dL e foi decidido por reoperação de emergência para revisão de hemostasia, sendo evidenciados sangramentos na artéria hepática e na anastomose da veia cava, que foram prontamente corrigidos. Paciente foi readmitida na UTI com Hb 4,3 g/dL e, após 24 horas da reoperação, permaneceu com níveis hematimétricos baixos, alcançando Hb mínima de 3,9 g/dL. Permaneceu em ventilação espontânea, com uso de oxigênio suplementar através de cateter nasal, mantendo saturação acima de 95%. As doses de drogas vasoativas foram gradativamente reduzidas. A perda calculada de glóbulos vermelhos foi de aproximadamente 70%. Devido a negativa da paciente e dos familiares no uso de hemotransfusão, a paciente foi submetida a terapia eritropoiética com eritropoietina humana recombinante endovenosa (Eprex)° em altas doses, carboximaltose (Ferrinject)°, cobalamina e ácido fólico. Evoluiu com rápido aumento na dosagem de Hb e reticulócitos, sendo transferida para unidade de baixo risco no 4º dia pós-operatório. Recebeu alta hospitalar no 10º dia, apresentando Hb de 5,3 g/dl e estabilidade clínica. Após alta hospitalar, per-

maneceu em acompanhamento com a equipe de hematologia. Evoluiu com rápida resolução da anemia, apresentando Hb de 12,1g/dL apenas 1(um) mês e 8 dias após o transplante.

INTRODUÇÃO

O primeiro registro da religião das Testemunhas de Jeová (TJ) data do século 19 e estima-se que haja, no Brasil, 1.393.208 membros, sendo este um dos países com maior número de seguidores da religião na atualidade. Eles têm, como uma de suas premissas, a recusa à transfusão de sangue total, hemocomponentes (hemácias, plasma, plaquetas e crioprecipitado) ou hemoderivados (fatores de coagulação, globulinas e albumina).

Devido ao risco potencial de grande perda volêmica intra-operatória, o transplante hepático nesses pacientes torna-se um grande desafio.

Historicamente, o uso limitado de hemocomponentes era contraindicação para procedimentos complexos, porém, com o avanço em técnicas cirúrgicas, técnicas anestésicas, terapia intensiva e maior *expertise* de cirurgiões e anestesistas, procedimentos de grande porte e com risco potencial de grandes perdas sanguíneas, tornaram-se viáveis para os pacientes TJ.

O status pré-operatório do paciente deve ser otimizado para reduzir os riscos da hemorragia intra-operatória, focando em acompanhamento multidisciplinar, para melhor controle de níveis hematimétricos. Drogas anticoagulantes e antiplaquetárias devem ser interrompidas, se possível, e medicações que visem o estímulo da produção de células vermelhas, como ferro, folato, vitamina B12 e eritropoietina, devem ser encorajadas.

O sistema de autotransfusão transoperatório - *CellSaver*®- funciona através de aspiração de sangue do campo cirúrgico, seguido de centrifugação, lavagem, mistura com soluções aditivas/anticoagulantes e reinfusão quando necessário. Este sistema per-

mite uma redução no volume de hemotransfusão alogênica e tem grande papel para o sucesso de cirurgias em pacientes com restrição ao uso de hemocomponentes.

DISCUSSÃO

Nosso serviço tem exemplos bem-sucedidos de transplante hepático em receptores TJ e isso se deve a atenção dada ao manejo desses pacientes.

O transplante hepático pode ser realizado com sucesso nesse grupo de pacientes respeitando-se alguns princípios: equipe médica com vasta experiência nesta área de atuação, parâmetros hematológicos em níveis adequados no pré-operatório, e disponibilidade de equipamentos especializados, como o sistema de autotransfusão transoperatória já mencionado. Uma boa seleção pré-operatória e o acompanhamento com hematologista são fundamentais para a otimização das condutas.

No protocolo do Centro de Transplante de Fígado do Ceará, os pacientes TJ devem apresentar alguns critérios de elegibilidade, a saber: hemoglobina prévia >11 g/dL; exame de imagem com veia porta completamente pérvia, ou com trombose apenas parcial (grau 1); ausência de múltiplas cirurgias em abdome superior. Os casos devem ser avaliados individualmente e decididos em reunião multidisciplinar. Em publicação recente do serviço, 4(quatro) pacientes TJ foram transplantados com sucesso, aplicando essa seleção.

O uso rotineiro de *CellSaver*[®] em pacientes com estimativa de grandes perdas volêmicas e em pacientes com restrição ao uso de hemocomponentes tem grande papel neste cenário, apesar de ser uma técnica cara e que necessita de profissionais treinados.

A chance de óbito aumenta 2,5 vezes por cada grama de decréscimo na concentração de hemoglobina pós-operatória, com a mortalidade se tornando extremamente alta entre indivíduos com hemoglobina abaixo de 5 g/dL.

A paciente do caso clínico demonstrado, apresentou grande perda volêmica, inclusive com necessidade de reabordagem cirúrgica para revisão de hemostasia, chegando a níveis de hemoglobina de 3,9 g/dL Neste caso, mesmo na presença de critérios que indicavam a hemotransfusão, foram usadas todas as estratégias para evitá-la e respeitar a vontade expressa e consciente da paciente e sua família. Além do uso do sistema de autotransfusão no transoperatório, a paciente recebeu altas doses de alfafopietina, carboximaltose, folato e vitamina B12 no pós-operatório, sob vigilância intensiva e multidisciplinar. A paciente em questão evoluiu de forma bastante favorável.

Em conclusão, os pacientes Testemunhas de Jeová necessitam de avaliação minuciosa e individualizada a fim definir a melhor estratégia para o procedimento cirúrgico, sendo imprescindível equipe cirúrgica, anestésica e intensivista experiente, otimização adequada do paciente no pré-operatório e tecnologias que possam colaborar com a minimização da perda sanguínea. Desta forma, é possível realizar um transplante hepático seguro e bem-sucedido neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

ANUÁRIO DAS TESTEMUNHAS DE JEOVÁ. **Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania.** Associação Torre de Vida de Bíblias e Tratados, 2017.

BRUNETTA, D.M.; KAUFMAN, J.; DE SANTIS, G.C.; *et al.* Severe Acute Anemia After Liver Transplantation in an Elderly Jehovah's Witness Treated with High-dose Erythropoietin and Ferric Carboxymaltose: A Case Report. **Transplant. Proc.**, v.47, n.8, p. 2548-51, 2015.

COSTANZO, D.; BINDI, M.; GHINOLFI, D.; *et al.* Liver transplantation in Jehovah's witnesses: 13 consecutive cases at a

single institution. **BMC Anesthesiol.**, v.20, n.1, p.31. [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 jun 19]. Available from: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-020-0945-x>. doi: 10.1186/s12871-020-0945-x.

DARWISH, A.; Liver transplant in Jehovah's Witnesses patients. **Curr. Opin. Organ. Transplant.**, v.6, n.3, p.326–330, 2011.

GARCIA, J.H.P.; COELHO, G.R.; FEITOSA NETO, B.A.; *et al.* Liver transplantation in Jehovah's Witnesses patients in a center of northeastern Brazil. **Arq. Gastroenterol.** v.50, n.2, p.138-40, 2013.

CAPÍTULO 38

FALÊNCIA HEPÁTICA CRÔNICA AGUDIZADA (ACLF)

Tarciso Daniel dos Santos da Rocha

Joelma Aurélio de Sousa Santos

Bartolomeu Alves Feitosa Neto

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 69 anos, acompanhado por cirrose associada ao álcool, em abstinência há 7(sete) anos, com internações prévias por hemorragia digestiva alta varicosa, controlada com ligadura elástica há 2(dois) anos. Apresentou peritonite bacteriana espontânea 1(um) mês antes da admissão neste serviço. Não tolerou diuréticos, devido a piora da função renal, sendo realizadas paracenteses de alívio semanalmente. Apresentou quadro de dor abdominal, náuseas, vômitos, calafrios, astenia, adinamia e desorientação, sendo internado neste serviço em 28/08/2019. Na admissão, encontrava-se sem sinais de encefalopatia, com ascite volumosa e icterícia +1/+4. Apresentava os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina 11,88 g/dL; leucócitos 18.860/mm³; plaquetas 56.960/mm³; bilirrubinas totais 3,21 mg/dL; albumina 2,8 g/dL; RNI 2,46; creatinina 4,3 mg/dL; ureia 120 mg/dL; sódio 128 mmol/L; potássio 7,3 mmol/L. Foi classificado como Child C12 e MELD-Na 36. O estudo do líquido ascítico evidenciou 4.125 polimorfonucleares e cultura positiva, sendo diagnosticado peritonite bacteriana espontânea e *ACLF* grau 1 pelos critérios do *EASL*. Manteve-se internado em uso de antibioticoterapia e

necessitou de hemodiálise. Foi submetido a transplante hepático em 04/09/2019, sem intercorrências. No pós-operatório, evoluiu com boa função do enxerto, persistência da ascite e disfunção renal dialítica, recebendo alta hospitalar no 14º dia após a cirurgia. Permaneceu em hemodiálise por 1(um) mês e 13 dias, quando passou a tratamento conservador. Mantém-se em acompanhamento ambulatorial, clinicamente bem e com enzimas hepáticas normais.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é considerada o estágio final comum a todas as doenças hepáticas crônicas, representando o último estágio de fibrose hepática progressiva, caracterizada pela distorção da arquitetura hepatocelular e formação de nódulos regenerativos. É geralmente considerada irreversível nos estágios mais avançados, sendo o transplante hepático (TH) a única opção de tratamento definitivo.

A denominação *acute on chronic liver failure* (ACLF) ou agudização da doença hepática crônica, foi introduzida recentemente para tentar caracterizar a síndrome de descompensação aguda de doença hepática que pode atingir diferentes órgãos alvo e sistemas como disfunção renal, hepática, hematológica, circulatória, respiratória e cerebral. Apresenta mortalidade ao redor de 30% aos 28 dias de doença e de 50% aos 90 dias. O ACLF foi descrito como uma entidade distinta da cirrose descompensada e da insuficiência hepática aguda.

O termo ACLF foi descrito primeiramente em 1995 e, atualmente, não há um consenso na sua definição, principalmente em relação aos critérios diagnósticos bem como à sua população de risco. Hoje, há pelo menos 13 definições diferentes, sem um padrão ouro. As duas definições mais aceitas atualmente de ACLF são da Associação Ásia-Pacífico para o estudo do fígado (APASL) e da Associação Europeia para estudo do fígado (EASL).

Quadro 1 – Definições de ACLF segundo APASL e EASL

	APASL [3,4]	EASL-CLIF [5]
Projeto do estudo	Relatório de consenso de especialistas internacionais.	Estudo prospectivo observacional de pacientes com cirrose internados em 29 hospitais em toda a Europa do Consórcio EASL-CLIF.
Inclusão de paciente	Deterioração aguda do fígado em pacientes com doença hepática crônica diagnosticada ou previamente diagnosticada. Também pode incluir pacientes com doença hepática crônica não cirrótica.	Cirrose compensada e descompensada.
Exclusão de paciente	Infecção bacteriana. História prévia de descompensação hepática.	Admissão para procedimento eletivo ou cirurgia. Grave doença crônica extra-hepática. Carcinoma hepatocelular fora dos Critérios de Milão. Cronicamente imunossuprimido, incluindo infecção por HIV.
Definição	Insuficiência hepática definida por bilirrubina sérica ≥ 5 mg/dl e coagulopatia (INR $\geq 1,5$) e complicada por ascite e/ou encefalopatia hepática.	ACLF grau 1. Insuficiência renal única. Insuficiência hepática única, coagulação, circulatória ou pulmonar com creatinina sérica de 1,5-1,9 mg. dl e/ou encefalopatia hepática grau 1 ou 2. ACLF grau 2. Duas falências de órgãos. ACLF grau 3. Três ou mais falências de órgãos.

Fonte: (OLSON et al, 2019).

Quadro 2 – Definições de falência de órgãos alvo

Órgão ou sistema	APASL [3,4]	EASL-CLIF [5]
Cérebro	Encefalopatia hepática grau 3-4	Encefalopatia hepática grau 3-4
Cardiovascular		Uso de suporte vaso-pressor
Coagulação	INR \geq 1.5	INR \geq 2.5
Rim	Critério de AKIN	Creatinina \geq 2mg/dl ou RRT
Fígado	Bilirrubina \geq 5mg/dl (deve ser acompanhado de INR \geq 1.5)	Bilirrubina \geq 12mg/dl
Respiratório	PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200 ou SpO ₂ de \leq 214 ou necessidade de ventilação mecânica	

Fonte: (OLSON et al, 2019).

Em 2009 (com atualizações em 2014 e 2019), a *APASL* publicou um consenso definindo ACLF: dano hepático agudo caracterizado por icterícia e coagulopatia, complicada nas próximas 4(quatro) semanas por ascite, encefalopatia ou ambos em um paciente com doença hepática crônica ou cirrose compensada. A referida definição não engloba episódios de descompensação hepática prévia, insuficiência hepática aguda e as falências de órgão-alvo; estas são consideradas complicações e não fazem parte da definição de ACLF.

Em comparação, o *EASL* define o ACLF como uma descompensação aguda (encefalopatia hepática, hemorragia gastrointestinal, ascite ou infecção bacteriana) em um paciente cirrótico (com ou sem antecedentes de descompensação), o qual desenvolve uma ou mais falências de órgãos alvo (fígado, rins, sistema circulatório, cérebro, sistema respiratório, sistema de coagulação). Utiliza-se, nesse critério, um escore de gravidade (*CLIF - C Organ Failure Scale*) na sequência falência hepática → órgãos extra-hepá-

icos, classificando a ACLF de grau 1 (em geral uma única falência de órgão) ao mais grave, o grau 3 (3 ou mais falências de órgão).

Numerosas evidências sugerem que a ACLF é causada, predominantemente, por uma estimulação intensa e sustentada do sistema imune inato, causando uma inflamação sistêmica (SI). A SI é promovida por indutores bacterianos de inflamação, representados principalmente pelos padrões moleculares associados a agentes patogênicos (*PAMPs*) ou por indutores endógenos de inflamação chamados de padrões moleculares associados a dano (*DAMPs*). Os *PAMPs* são reconhecidos pelo hospedeiro através de receptores dedicados chamados receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), tais como receptores *Toll like* (TLRs). O envolvimento de PRRs resulta na estimulação de cascatas de sinalização e indução de uma série de genes que codificam moléculas envolvidas na inflamação, incluindo citocinas pró-inflamatórias. Altos níveis de *PAMPs* circulantes na ACLF estão presentes na corrente sanguínea, sem estar relacionados com infecção ativa; de fato, na maioria dos casos, a sua presença decorre de translocação bacteriana intestinal resultante de supercrescimento bacteriano, permeabilidade da mucosa alterada e sistema imune inato desregulado. Os *DAMPs* podem ser reconhecidos por determinados receptores do hospedeiro e são liberados por células necróticas ou produzidos por degradação da matriz extracelular (ECM) em um tecido danificado (como a lesão na hepatite fulminante ou hepatite alcoólica aguda). Tal reconhecimento resulta em inflamação “estéril” (Figura 1).

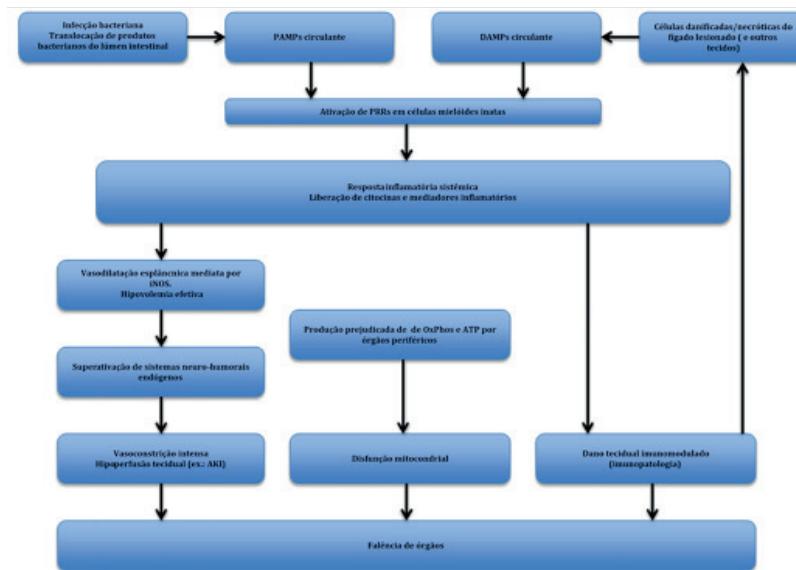


Figura 1 – Fisiopatologia da ACLF

Fonte: (MOREAU et al, 2013).

Notas: Esquema da indução de inflamação sistêmica e seu papel no desenvolvimento de falhas de órgãos. ACLF, falência hepática crônica agudizada; AKI, lesão renal aguda; DAMPs, padrões moleculares associados a danos; PAMPs, padrões moleculares associados a patógenos; PRRs, receptores de reconhecimento de padrões; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; OxPhos, fosforilação oxidativa; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervoso simpático.

PAMPs e DAMPs induzem a superprodução de óxido nítrico nas arteríolas do sistema esplâncnico, causando vasodilatação esplâncnica com consequente ativação do sistema neuro-humoral vasoconstrictor e levando a hipoperfusão tecidual, dano este refletido principalmente na diminuição da taxa de filtração glomerular renal. Uma vez que se desenvolvem inflamação sistêmica e falência orgânica, pode haver muitos círculos viciosos que mantêm ou agravam o processo. Monócitos ativados, macrófagos, leucócitos no sangue, citocinas circulantes e espécies reativas de oxigênio são estimulantes potentes da inflamação e estendem o processo aos

órgãos não afetados (quadro 2). Estudos recentes têm identificado mecanismos potenciais que levam a ACFL, relacionados à disfunção dos monócitos em resposta à presença de *PAMPs*.

DISCUSSÃO

Atualmente, o tratamento principal da ACLF é a reversão do fator desencadeante (ex: infecção bacteriana) e tratamento de suporte para as falências dos órgãos (ex: diálise para insuficiência renal). Estudos recentes, no entanto, identificaram alvos de tratamento potenciais promissores relacionados ao já citado *Toll-like* receptor (no caso, o TLR-4) e a enzima glutamina sintetase (GLUL) a qual está relacionada ao anabolismo na glutamina e que está envolvida na resposta defeituosa à inflamação dos monócitos.

O caso descrito apresenta um paciente evoluindo com peritonite espontânea bacteriana (fator de descompensação aguda), o qual culmina na lesão de um órgão alvo, o sistema renal sendo, portanto, classificado de acordo com os critérios do *EASL*, como ACLF grau I. Após o controle inicial infeccioso e com o início da hemodiálise, o paciente foi transplantado rapidamente em virtude do *MELD-Na* elevado (36); no pós-operatório, a despeito da rápida recuperação da função hepática, a insuficiência renal demorou ainda 6(seis) semanas para apresentar melhora significativa.

Devido à falta de tratamentos específicos para a ACLF, o transplante hepático é o único tratamento definitivo para essa patologia. Embora já se saiba que há benefício da sobrevida com o TH, a oferta limitada de órgãos impõe uma seleção apropriada desses pacientes, no intuito de evitar a realização de TH fútil. Embora a conduta relacionada especificamente a cada disfunção de órgão-alvo na ACLF tenha se tornado cada vez mais padronizada, ainda não há consenso nos limites e protocolos para indicação precisa (critérios de seleção de pacientes, priorização de alocação de órgãos e considerações éticas) do transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

- ENGELMANN, C.; SHEIKH, M.; SHARMA, S., *et al.* Toll-like receptor 4 is a therapeutic target for prevention and treatment of liver failure. **J. Hepatol.** v.73, n.1, p.102-112, 2020.
- FERSTL, P.; TREBICKA, J.; Acute Decompensation and Acute-on-Chronic Liver Failure. **Clin. Liver. Dis.** v.25, n.2, p.419-430.
- KORF, H.; PLESSIS, J.; VAN PELT, J.; *et al.* Inhibition of glutamine synthetase in monocytes from patients with acute-on-chronic liver failure resuscitates their antibacterial and inflammatory capacity. **Gut.**, v.68, n.10, p.1872-1883, 2019.
- MOREAU, R.; JALAN, R.; GINÈS, P.; *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. **Gastroenterology.**, v.144, n.7, p. 1426-37, 2013.
- OLSON, J.C.; Acute-on-chronic liver failure: management and prognosis. **Curr. Opin. Crit. Care.** v.25, n.2, p.165-170, 2019.
- SARIN, S.K.; CHOUDHURY, A.; SHARMA, M.K.; *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. **Hepatol. Int.** v.13, n.4, p.353-390, 2019.
- SHAH, S.; GOLDBERG, D.S.; Acute-on-chronic liver failure: update on pathogenesis, therapeutic targets, predictive models, and liver transplantation. **Curr. Opin. Gastroenterol.** v.137, n.3, p.173-178, 2021.
- TREBICKA, J.; SUNDARAM, V.; MOREAU, R.; *et al.*; Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure: Science or Fiction? **Liver Transpl.** v.26, n.7, p.906-915, 2020.

CAPÍTULO 39

CANDIDATO A TRANSPLANTE HEPÁTICO COM NEOPLASIA PRÉVIA EM OUTRO SÍTIO

Paulo Everton Garcia Costa

Luiz Gonzaga Porto Pinheiro

Kevyn Alisson Nascimento Gurgel

Fernanda Pimentel Arraes Maia

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 63 anos, aposentada, procedente de Caicó - RN, hígida até 2001, quando foi submetida a colecistectomia por colelitíase. Após quinze dias, foi submetida a reconstrução da via biliar principal em consequência de lesão iatrogênica. Permaneceu 5(cinco) anos assintomática, quando iniciou quadro de anorexia, perda de peso, icterícia, colúria e acolia fecal. Foi tratada por endoscopia e colocação de endopróteses biliares. Evoluiu posteriormente com cirrose biliar secundária, sendo encaminhada ao serviço de transplante hepático (TH) do HUWC/UFC. Na admissão, apresentava icterícia, esplenomegalia, hérnia incisional e um nódulo palpável na mama direita. Exames laboratoriais: creatinina 0,4 mg/dl; RNI 1,68; bilirrubina total 17,9 mg/dl, sendo classificada como CHILD B e MELD 23. Endoscopia digestiva alta com varizes esofágicas. Ultrassonografia (US) abdominal evidenciava hepatopatia crônica, esplenomegalia e vias biliares intra-hepáticas dilatadas. A US mamária revelou um nódulo sólido de 1,5 x 1,1 cm na mama direita. Foi encaminhada para o serviço de mastologia, onde realizou mamografia com achado de nódulo

irregular, espiculado e de alta densidade, localizado no quadrante superior lateral da mama direita, medindo 12 mm. PET-CT sem evidência de metástases a distância. Foi então submetida a quadrantectomia mamária com esvaziamento axilar contendo 5 linfonodos. Biópsia de congelação confirmou carcinoma com margens livres e pesquisa de linfonodo sentinela positiva (1 linfonodo). Anatomopatologia da peça revelou carcinoma ductal infiltrante de mama direita grau 2, medindo 1,8 x 1,5 cm, com invasão angiolinfática e metástase para 1 linfonodo axilar de 3,0 mm. Estudo imuno-histoquímico foi positivo para receptores de estrogênio e progesterona, com Ki-67 baixo e HER-2 negativo, subtipo de carcinoma mamário LUMINAL A. Foi submetida a tratamento hormonal adjuvante com inibidor da aromatase, não sendo indicada quimioterapia. Avaliada pelo Grupo de Educação e Estudos Oncológicos (GEEON), que liberou para TH. Em seguida, em reunião multidisciplinar, foi optado pela inclusão da paciente na lista de TH. Dois meses após a cirurgia oncológica de mama, foi submetida a TH com doador falecido, sem intercorrências. Exame anatomo-patológico do explante revelou cirrose micronodular de padrão biliar obstrutivo, colangite crônica e litíase biliar intra-hepática com colestase intensa. A paciente fez uso de inibidor da aromatase (Arimidex) por 5(cinco) anos, sem evidências de recidiva. Após 10 anos, apresenta-se assintomática e com boa função do enxerto hepático em monoterapia com everolimo 3,5mg/dia.

INTRODUÇÃO

História de malignidade pré-operatória é considerada contra-indicação relativa para transplante de órgãos sólidos (TOS). Acredita-se que receptores de TOS com malignidade pré-transplante (MPT) apresentem maior risco de recorrência do câncer devido à imunossupressão, sendo geralmente exigidos tempos mínimos de remissão do câncer, antes de um paciente ser candidato

a TOS. Um estudo com 1.127 pacientes transplantados, 31 casos apresentaram neoplasias não hepáticas pré-operatórias: 7 colorretais, 3 prostáticos, 3 cervicais, 3 de bexiga, 6 de mama e outros 9 cânceres diversos (um paciente tinha dois tipos de câncer), evidenciou uma taxa de recorrência de malignidade não hepática de 3% e de câncer de novo de 6%. Uma revisão sistemática realizada no MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library para identificar estudos relatando recorrência de câncer em TOS com MPT, em que 57 estudos elegíveis foram identificados e 39 foram incluídos na meta-análise, concluiu que o tempo desde o diagnóstico do câncer até o transplante ≤ 5 (cinco) anos foi associado a um maior risco de recorrência em comparação com tempo do câncer até o transplante > 5 (cinco) anos (razão de risco: 2,80, IC de 95% 1,12–7,01) e que o risco de recorrência do câncer em receptores com MPT é consideravelmente menor do que os relatos históricos usados para estabelecer recomendações para listar pacientes. Um estudo com 1793 pacientes demonstrou que as principais neoplasias de novo após TH foram câncer gástrico (21,4%) e linfoma (14,3%) e que a malignidade de novo é um fator chave que afeta a sobrevida a longo prazo após o TH. Por outro lado, pacientes com insuficiência hepática apresentam alta mortalidade em 5(cinco) anos. Considerando que a espera prolongada em virtude de MPT não é uma opção realista, associada a melhora na sobrevida do câncer na população em geral, alguns grupos passaram a questionar os atuais períodos de espera antes do transplante. À medida que o uso de marcadores genéticos de recidiva do câncer evoluem, mais precisa fica a avaliação desse risco. No que diz respeito ao câncer de mama, dado o ritmo de mudança no campo dos biomarcadores de prognóstico, a colaboração estreita com a oncologia é essencial. As recomendações da *European Association for the Study of the Liver* são de que um histórico de câncer já tratado não deve desqualificar candidatos para TH e que um intervalo de 5(cinco) anos parece ser

um tempo razoável entre o tratamento curativo do câncer e TH, dependendo do tipo e estágio de câncer tratado.

DISCUSSÃO

O câncer de mama é um dos três tipos de neoplasia que mais acomete as mulheres em 154 transplantes analisados. Em 2018, eram esperados aproximadamente 2,1 milhões de novos diagnósticos de câncer de mama, contribuindo com cerca de 11,6% do total de casos de câncer no mundo. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama também é o mais incidente entre as mulheres. Em 2019 foram estimados 59.700 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 51,29 casos por 100 mil mulheres. A determinação do Ministério da Saúde é para que a mamografia seja realizada em mulheres com idade entre 50 e 69 anos a cada dois anos.

Há pouca literatura disponível sobre câncer de mama em receptor de órgãos sólidos. Em um receptor de TH, com uma malignidade da mama preexistente, o tratamento deve ser curativo e tempo suficiente deve ter decorrido para excluir a recorrência. Entretanto, as evidências para apoiar os tempos mínimos de remissão do câncer antes do transplante são limitadas. Segundo *Guideline da American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation*, os candidatos a TH com MPT devem receber tratamento definitivo com sobrevivência livre de tumor adequado, antes da listagem.

No caso clínico em discussão, a paciente apresentava cirrose biliar secundária, com colestase importante, complicada com litíase biliar intra-hepática e risco de colangites recorrentes, com alta taxa de mortalidade se o TH fosse postergado. O estadiamento clínico evidenciou uma doença inicial, caracterizada por um T1N0Mx com PET- CT sem evidência de doença a distância, permitindo uma cirurgia de menor porte, limitada a retirada de um quadrante

e pesquisa de linfonodo sentinela (5 linfonodos), sendo 1 (um) deles positivo. Cirurgia de pouca morbidade, com tempo de exposição à anestesia geral reduzido devido aos riscos de insuficiência hepática. Ademais, o exame imuno-histoquímico foi positivo para receptores de estrogênio e progesterona, com Ki-67 baixo e HER-2 negativo, o que configurava subtipo de carcinoma mamário LUMINAL A (Tabela 1). O NCCN reconhece que a presença de um único linfonodo sentinela, na identificação de 3 (três) ou mais deles negativos, coloca a paciente em baixo risco de recidiva e os receptores estrogênicos e progesterônicos positivos em uma paciente pós-menopausada, permite a exclusão de quimioterapia adjuvante e o uso de inibidor da aromatase por 5 (cinco) anos na proteção da recorrência.

Tabela 1 – Subtipos de carcinoma mamário

ESTUDO	TIPO DE DADO S	TABELA 1 - SUBTIPOS DE CARCINOMA MAMÁRIO (Dai et al - Am J Cancer Res 2015;5(10):2929-2943)				
		LUMINAL		HER2	TRÍPO NEGATIVO	
		Luminal A	Luminal B	Basal	Normal-símile	Não-basal
Sorlie (2)	EG	1	1	1	1	1
Hu (3)	EG	1	1	1	1	1
PAM50 (4)	EG	1	1	1	1	1
Abd El-Rehim (5)	TMA	1	1	1	1	1
Sotiriou (6)	EG	3		1	2	4
Fan (7)	EG	1	1	1	1	
Lehmann (8)	EG			2	1	4
Gatza (9)	PATH	4				
			1			
		3	3	1	1	
METABRIC (10)	INT	1				
			1			
TCGA (11)	INT	1	1	1	1	1
Dai (12)	INT	1	1	1	1	1

Fonte: Adaptado de DAI et al, 2015.

O carcinoma de mama é uma doença heterogênea, passando pela forma e arranjos dos tipos e graus histológicos, detecção de expressão de proteínas (imuno-histoquímica para receptores hormonais e HER2) e culminando na pesquisa de sequências genéticas alteradas e expressão gênica destes tumores. Desta forma, é possível classificá-los mais acuradamente em relação ao seu comportamento e resposta a tratamentos específicos.

Baseado em dados do registro de câncer do programa americano (www.adjuvantonline.com), que prediz a mortalidade em pacientes com câncer de mama, a paciente apresentava risco de morte associada a neoplasia de 4% em 10 anos, o que configurava um baixo risco. A decisão de submeter a paciente a TH foi embasada pelo parecer da oncologia clínica e aprovada pela equipe de hepatologistas e cirurgiões do serviço. A paciente encontra-se com sobrevida atuarial de 10 anos, com excelente qualidade de vida. Como conclusão, um histórico de câncer de mama tratado e com bom prognóstico, não deve desqualificar candidatas para TH e se faz necessário desenvolver uma diretriz para o período de sobrevida livre de recorrência para malignidades não hepáticas, baseada no tipo e no estágio do câncer.

REFERÊNCIAS

- ACUNA, S.A.; HUANG, J.W.; DOSSA, F. **Cancer** recurrence after solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. **Transplant. Rev.** [Internet]. 2017 [cited 2021 jun 06]; v.31, n.4, p.240-248. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955470X17300332?via%3Dihub>. doi: 10.1016/J.TRRE.2017.08.003.
- ASHOKKUMAR, J.; FIAZ, O.; SHEIKH, B.S.; *et al.* Recurrent Nonhepatic and de Novo Malignancies After Liver Transplantation. **Transplantation**, v.88, n.5, p.706-710, 2009.

DAI, X.; LI, T.; BAI, Z.; *et al.* Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. **Am. J. Cancer. Res.**, v.5, n.10, p.2929-2943, 2015.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. **J. Hepatol.** [Internet]. 2015 [cited 2021 jul 03]; v.64, n.2, p.433-485. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00677-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00677-7/fulltext).doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>.

KIM, S.; ROVGALIYEV, B.; LEE, J.; *et al.* Clinical Significance of De Novo Malignancy After Liver Transplant: A Single-Center Study. **Transplant. Proc.** [Internet]. v.53, n.1, p.200-206. 2021 [cited 2021 jun 12];Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134519310103?via%3Dihub>.doi: 10.1016/J.TRANSProceed.2020.02.148.

KNOLL, G.A.; CHADBAN, S.J.; Preexisting Cancer in Transplant Candidates: Time for a Change in Practice? **Transplantation.**, v.102, n.7, p.1037-1038, 2018.

MARTIN, P.; DIMARTINI, A.; FENG, S.; Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013. Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. **Hepatology.**, v.59, n.3, p.1144-1165, 2014.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK -NCCN. **Clinical practice guidelines in oncology:** breast Cancer version 5 [Internet].2021[acesso 30 jun 2021]. NCCN. Disponível em: <https://nccn.org/>.

PENN I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. **Ann. Transplant.** v.2, n.4, p.14-17, 1997.

CAPÍTULO 40

TRANSPLANTE INTERROMPIDO POR FÍGADO NÃO CIRRÓTICO

Denissa Ferreira Gomes de Mesquita

Ivens Filizola Soares Machado

CASO CLÍNICO

Paciente de 55 anos, sexo feminino, portadora do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desde 2004, em uso de terapia antirretroviral (TARV), com raltegravir e kaletra. Em junho de 2012 iniciou quadro de ascite, vômitos, tremores, sonolência, esquecimento e insônia. Além da TARV, fazia uso de propranolol, furosemida, ornitina e lactulona. Ao exame, apresentava discurso lentificado e desorganizado, *flapping*, ascite moderada. Exames de laboratório: Hb 10g/dL; plaquetas 148.000/uL; bilirrubinas 1,37 mg/dL; albumina 2,7 g/dL; RNI 1,08; AST 29U/L; ALT 26U/L; creatinina 1,0mg/dL; Na 122 mEq/dL. Ultrassonografia (US) doppler com sinais de hepatopatia crônica e trombose de veia porta. Endoscopia digestiva alta com varizes de esôfago de grosso calibre. Colonoscopia com varizes retais. Angiorressonância evidenciou trombose total de veia porta, grau 2 de Yerdel, associada a *shunt* portossistêmico. Inicialmente, foi classificada como CHILD B7 e MELD 8. Após 2(dois) anos de acompanhamento, evoluiu para CHILD B9 e MELD 14. Como o sintoma preponderante era encefalopatia persistente grau I-II e apresentava um largo *shunt* portossistêmico, foi deferida pela Câmara Técnica Nacional como

situação especial, com escore MELD 20. Foi internada para TH com doador falecido, porém, durante a cirurgia, foi visualizado fígado de aspecto normal, ascite de pequena quantidade, trombose de veia porta com *shunt* esplenorenal. Devido ao aspecto macroscópico do fígado ser absolutamente normal (sem esteatose, consistência amolecida e bordas finas), foi realizada biópsia hepática de congelação que mostrou ausência de fibrose, posteriormente confirmada em parafina. O TH foi cancelado e o enxerto disponibilizado para o próximo receptor da lista única do Estado. Após discussão pela equipe cirúrgica, foi realizada ligadura isolada da artéria esplênica. Decorridos 5(cinco) anos após esse procedimento, paciente encontra-se com bom estado geral, sem encefalopatia e com função hepática preservada. Tomografia computadorizada de controle, em junho//2021, mostrando a ligadura de artéria esplênica (Foto 1).



Foto 1 – Tomografia Computadorizada mostrando ligadura proximal de artéria esplênica

INTRODUÇÃO

A principal indicação para transplante hepático (TH) é a doença hepática terminal que evoluiu com hipertensão portal (HP) e suas complicações como sangramento por varizes de esôfago, gastropatia hipertensiva, esplenomegalia e ascite. A grande maioria desses pacientes apresentam cirrose hepática (CH), condição caracterizada por fibrose e conversão da arquitetura normal do fígado em nódulos com arquitetura estruturalmente anormais, os nódulos de regeneração.

Na prática clínica, a CH é diagnosticada frequentemente em pacientes com estígmas de doença hepática crônica na anamnese e no exame físico (aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, alopecia, encefalopatia) e evidência de insuficiência hepática crônica em exames laboratoriais (hipoalbuminemia, alargamento do TAP, hiperbilirrubinemia). Exames de imagem como US, TC ou RM confirmam o diagnóstico clínico. Durante a cirurgia, o aspecto clássico do fígado cirrótico é inconfundível. Apesar de intuitivo, o diagnóstico de CH nem sempre é simples.

Biópsia hepática é o procedimento padrão ouro para o diagnóstico definitivo de cirrose. No entanto, é um procedimento invasivo, com morbimortalidade e potenciais complicações significativas, principalmente nos pacientes cirróticos com hipertensão portal, não sendo utilizada de maneira rotineira na prática clínica. Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos podem sugerir fortemente a presença de cirrose. Desse modo, o médico deve ser capaz de reconhecer a CH de forma não invasiva.

No mundo ocidental, CH é a causa mais comum de hipertensão portal. No entanto, com a evolução das técnicas de imagem, casos de HP devido a trombose crônica da veia porta (TVP) têm sido reconhecidos. Uma minoria dos casos de HP pode ocorrer na ausência de trombose de porta ou cirrose. Recentemente, aspectos

clínicos dessa rara condição têm sido descritos e o termo Hipertensão Portal Não-Cirrótica Idiopática (HPNCl) tem sido utilizado.

HPNCl é uma patologia caracterizada pela presença de HP na ausência de fibrose/cirrose hepática ou outros fatores que justifiquem a HP. A HPNCl pode mimetizar clínica e radiologicamente a cirrose até mesmo em biópsias hepáticas pré transplante. Diferentes condições podem estar associadas a esta desordem incluindo doenças autoimunes, infecções recorrentes, infecção pelo HIV e tratamentos antirretrovirais, metais pesados, algumas medicações e fatores protrombóticos (Quadro 1).

Pacientes com HPNCl usualmente se apresentam com sinais e sintomas de HP como esplenomegalia, trombocitopenia e sangramento por varizes esofágicas. A função hepática geralmente permanece preservada. Pacientes com HPNCl também podem desenvolver complicações adicionais relacionadas ao fígado como ascite em 50% e encefalopatia em raros casos. A prevalência de TVP variou entre 13% e 46%, em diferentes estudos. Insuficiência hepática ocasionalmente pode ocorrer e necessitar de TH.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam a HPNCl permanecem desconhecidos. A teoria dupla, implicando uma obstrução vascular intra-hepática associada a um aumento no fluxo sanguíneo esplâncnico tem sido sugerida. O mecanismo responsável pela obliteração das vênulas portais ainda não é esclarecido, mas algumas hipóteses têm sido propostas, incluindo trombose ou ativação aberrante da coagulação, desordens de remodelamento vasculares adquiridas ou inerentes e injúria endotelial por células imunes. Similar aos cirróticos, um desequilíbrio entre os diferentes mediadores vasoativos causando vasoconstricção intra-hepática também deve ser considerado. Uma produção aumentada de óxido nítrico no sinus das células esplênicas, pode justificar a dilatação dos seios esplênicos e a subsequente esplenomegalia frequentemente encontrada nesses casos.

Em estudos ocidentais, tem sido reportado crescimento da HPNCl em pacientes com infecção por HIV. Prolongados tratamentos ou tratamentos combinados com didanosina e estavudina, são fatores de risco independentes para o aparecimento dessa patologia, sugerindo um papel importante da toxicidade mitocondrial no desenvolvimento da HPNCl. Além disso, uma alta prevalência de hipercoagulabilidade preexistente, possivelmente levando a obstrução vascular, também tem sido reportada em pacientes HPNCl relacionados ao HIV.

Quadro 1 - Desordens associadas à Hipertensão Hepática Não-Cirrótica Idiopática (HPNCl)

DESORDENS IMUNOLÓGICAS	Síndrome da Imunodeficiência Variável Comum Doenças do tecido conjuntivo Doença de Cronh Transplante de órgãos sólidos
INFECÇÕES	Infecção bacteriana intestinal recorrente Infecção pelo HIV
TOXINAS E MEDICAÇÕES	Arsênio Derivados da tiopurina (didanosina, azatioprina) Vitamina A
DESORDENS GENÉTICAS	Síndrome de Adams-Olivier Síndrome de Turner Deficiência de isomerase fosfomanose Casos Familiares
CONDIÇÕES PRÓ-TROMBÓTICAS	Trombofilias Neoplasias mieloproliferativas Síndrome antifosfolipídeos

Fonte: (SCHOUTEN *et al*, 2015).

DISCUSSÃO

Para inscrição em lista de espera de TH, são aceitos potenciais receptores que estejam em tratamento de enfermidades hepáticas graves e irreversíveis, além de suas complicações. Considera-se os candidatos à transplante hepático atendam a 4(quatro)

requisitos fundamentais: estabelecimento de diagnóstico específico da doença; demonstração inequívoca da gravidade da doença mediante provas documentadas; identificação de possível complicação que poderá prejudicar a sobrevida do paciente; estimativa da sobrevida do paciente submetido ou não ao transplante.

No caso em discussão, US de abdome evidenciou sinais sugestivos de cirrose com parênquima heterogêneo e presença de nódulos regenerativos. Em um estudo, que avaliou a US de alta resolução em pacientes com suspeita de cirrose que foram submetidos à biópsia hepática, demonstrou-se uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 94% da US para diagnóstico de cirrose. No entanto, pacientes podem apresentar sinais radiológicos de doença hepática crônica (nodularidades na superfície hepática), e não ter fibrose/cirrose na histologia.

A indicação principal de TH, nesse caso, ocorreu devido à encefalopatia hepática (EH) crônica e incapacitante. A sobrevida de pacientes cirróticos com encefalopatia é 48% em 1(um) ano, justificando a indicação de TH. A EH, embora com fisiopatologia não totalmente elucidada, é considerada uma consequência tanto da disfunção hepática ao reduzir o clearance de toxinas quanto da presença de *shunts* portossistêmicos, podendo representar um grande fator de confusão. EH foi descrita em animais e em pacientes com *shunts* portossistêmicos congênitos, sugerindo que a presença de um grande *shunt* levando o sangue proveniente do sistema gastrointestinal direto para a circulação sistêmica, pode induzir alterações no sistema nervoso central, mesmo na ausência de lesão hepática significativa.

Um estudo retrospectivo dos TH realizados na *Mayo Clinic* (entre 1995 e 2003) e *Pittsburg Medical Center* (entre 1988 e 2003), com biópsia do explante sem evidências de cirroses ou outras patologias, mostrou a realização de 16 transplantes em NPN-CI. Em 81% desses TH (11 casos), a avaliação pré transplante

levou ao diagnóstico equivocado de cirrose, assim como no caso descrito. Realizar o diagnóstico de HPNCl pré transplante pode ser difícil, como notado no estudo acima, especialmente se o paciente apresentar manifestações graves da doença.

Em geral, pacientes com HPNCl têm evolução e prognóstico melhor que os cirróticos, com menor risco de desenvolver ascite ou encefalopatia. Embora o sangramento por varizes seja mais comum, a mortalidade associada é significativamente menor que a dos pacientes cirróticos, muito provavelmente relacionado à melhor função hepática na HPNCl. Não há diretriz para o manejo da HP em pacientes com HPNCl. No entanto, *experts* recomendam seguir os guidelines de profilaxia e manejo de HP em cirróticos.

Um estudo de 2018 que comparou pacientes com HPNCl e com HP cirrótica, evidenciou maior prevalência de TVP nos HPNCl e a maioria dos pacientes apresentavam um estado protrombótico de base. Esse achado confirma a importância de se fazer um *screening* para desordens procoagulantes em pacientes HPNCl e iniciar anticoagulação, no mínimo, naqueles em que o estado protrombótico tenha sido identificado. Na paciente descrita, a pesquisa de trombofilias foi negativa. Por esse motivo e avaliando o risco benefício, foi decidido manter a paciente sem anticoagulação. Infecção por HIV e sangramento por varizes de esôfago têm sido descritos como fatores independentes associados a alto risco de TVP.

O diâmetro do baço é significativamente maior nos pacientes com HPNCl que nos pacientes com HP devido à cirrose. Diante da esplenomegalia do caso apresentado, optamos pela ligadura da artéria esplênica, com o objetivo de diminuir o baço, reduzindo também a hipertensão portal e o *shunt* esplenorenal. Não encontramos casos semelhantes na literatura, no entanto, a paciente descrita evoluiu com diminuição até a normalidade do diâmetro do baço e controle total da encefalopatia.

Pacientes sem doença hepática em estágio terminal, podem ser diagnosticados erroneamente com cirrose quando na verdade eles têm HPNCl. Embora o TH seja o tratamento de escolha para pacientes com hipertensão portal grave e/ou insuficiência hepática, independentemente da etiologia, é importante distinguir cirrose de HPNCl em estágios iniciais, uma vez que pacientes com NCPH e função hepática preservada são conduzidos de forma diferente e têm melhor prognóstico. Hepatologistas, radiologistas e patologistas devem ficar atentos para a possibilidade de HPNCl, mimetizando cirrose hepática.

REFERÊNCIAS

- CHANG, P.E.; MIQUEL, R.; BLANCO, J.L.; *et al.* Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. **Am. J. Gastroenterol.** [Internet].,v.104, n.7, p.1707-14. 2009 Jul [cited 2021 jun 16] Available from: https://www.researchgate.net/publication/26242680_Idiopathic_Portal_Hypertension_in_Patients_With_HIV_Infection_Treated_With_Highly_Active_Antiretroviral_Therapy. doi: 10.1038/ajg.2009.165.
- GIOIA, S.; NARDELLI, S.; PASQUALE, C.; *et al.* Natural history of patients with non-cirrhotic portal hypertension: Comparison with patients with compensated cirrhosis. **Dig. Liver. Dis.** [Internet]. 50(8):839-844. 2018 Aug [cited 2021 jun 27]; Available from: [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(18\)30168-3/fulltext](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(18)30168-3/fulltext) doi: 10.1016/j.dld.2018.01.132.
- GIOIA, S.; NARDELLI, S.; RIDOLA, L.; *et al.* Causes and Management of Non-Cirrhotic Portal Hypertension. **Curr. Gastroenterol. Rep.** [Internet]. v.22, n.12, p.56.2020 Sep [cited 2021 jul 03]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11894-020-00792-0> doi: 10.1007/s11894-020-00792-0.

KMEID, M.; LIU, X.; BALLENTINE, S.; *et al.* Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension a Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. **Gastroenterology Res.** [Internet]. v.14, n.2, p.49-65. 2021 Apr [cited 2021 jul 19]; Available from: <https://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/1376>. doi: 10.14740/gr1376.

KRASINSKAS, A.M.; EGHTESAD, B.; KAMATH, P.S.; *et al.* Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. **Liver. Transpl.** [Internet]. 2005 Jun [cited 2021 jul 26];11(6):627-34; discussion 610-1. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20431>. doi: 10.1002/lt.20431.

NICOLETTI, V.; GIOIA, S.; LUCATELLI, P.; *et al.* Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: Description, prevalence and risk factors. **Dig. Liver. Dis.** [Internet]., v.48, n.9, p.1072-7. 2016 Sep [cited 2021 jul 29] Available from [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(16\)30473-X/fulltext](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(16)30473-X/fulltext).doi: 10.1016/j.dld.2016.06.014.

SCHOUTEN, J.N.; VERHEIJ, J.; SEIJO, S.; Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: a review. **Orphanet. J. Rare. Dis.** [Internet]. 2015 May [cited 2021 jul 29]; 10:67. 2015 May [cited 2021 jul 29]. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0288-8>. doi: 10.1186/s13023-015-0288-8.

UDELL, J.A.; WANG, C.S.; TINMOUTH, J.; *et al.* Does this patient with liver disease have cirrhosis? **JAMA.**; v.307, n.8, p.832-842, 2012.



SEÇÃO 4

**Complicações após
transplante hepático**

CAPÍTULO 41

COAGULOPATIA PEROOPERATÓRIA

Amaury de Castro e Silva Filho

Elam Vasconcelos de Aquino

Diego Santiago Braga de Carvalho

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 72 anos, com diagnóstico de cirrose criptogênica há um ano. Apresentava ascite leve, varizes esofágicas de médio e grosso calibre, mas sem história de hemorragia digestiva alta. Evoluiu com encefalopatia hepática (EH) persistente grau II (sonolência e desorientação), com necessidade de internamento hospitalar. Na admissão, apresentava IMC de 29, encefalopatia grau II, cirurgias abdominais prévias por via laparotômica (cole-cistectomia e apendicectomia). Exames laboratoriais classificaram como CHILD C10; MELD-Na 17. Eletrocardiograma com bloqueio atrioventricular de 1º grau; cintilografia miocárdica normal; ecocardiograma de repouso com fração de ejeção 72%, pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) de 28 mmHg e refluxo mitral leve; espirometria normal. Após reunião multidisciplinar, decidiu-se pela inscrição na lista de TH. Avaliação do neurologista excluiu outras causas de encefalopatia e TC de abdome revelou recanalização de veia paraumbilical, configurando shunt portossistêmico espontâneo. Foi contemplado com situação especial por EH, pela Câmara Técnica Nacional, recebendo escore MELD 20. Internado para TH com doador falecido por acidente vascular cerebral hemorrágico, de 40 anos. Exames laboratoriais no internamento: Hb = 12,4 g; leucócitos = 5278/mm³; plaquetas = 84.580/mm³;

bilirrubinas totais = 8,1 mg/dL; albumina = 2,9 g/dL; RNI = 1,5; creatinina = 0,7 mg/dL; Na = 135 mmol/L; MELD-Na 22. Após anestesia geral e monitorização invasiva, foi realizada hepatectomia com preservação de veia cava inferior (técnica *piggyback*). Devido às cirurgias prévias, havia uma grande quantidade de aderências entre estômago, cólon transverso e epíplon ao fígado, o que ocasionou sangramento importante e hipotensão, com recuperação de 450mL de sangue em dispositivo *cellsaver*. Foi iniciada administração de drogas vasoativas (noradrenalina), 2(duas) unidades de concentrado de hemácias, 2(duas) unidades de plasma fresco e antifibrinolítico. Após estabilidade hemodinâmica, já em fase anapática, verificou-se estado inicial de coagulopatia – em contexto de acidose metabólica (bicarbonato sérico = 15 mEq/L e pH = 7,22) e hipofibrinogenemia (fibrinogênio = 105 mg/dL) – corrigida com hiperventilação (volume minuto = 11L/min) e administração de bicarbonato de sódio endovenoso 100mEq e crioprecipitado 10 unidades, além do aumento da vazão padrão de gluconato de cálcio (na ocasião, cloreto de cálcio estava indisponível). Com o enxerto hepático no campo operatório, foi realizada a anastomose da veia cava supra-hepática do enxerto com as 2(duas) veias hepáticas do receptor de forma término-terminal. Em seguida, anastomose da veia porta do enxerto com a veia porta do receptor término-terminal. Excelente perfusão do enxerto com instabilidade hemodinâmica, necessitando utilização de atropina, lidocaína e adrenalina, assim como solução albuminada aquecida (paciente apresentava-se com hipotermia moderada). Adicionalmente, persistia com coagulopatia importante, a despeito da reperfusão hepática completa (término da anastomose arterial) e infusão de mais 4(quatro) unidades de plasma fresco associado a 10 unidades de crioprecipitado. Tendo em vista a dificuldade no controle do sangramento, optou-se por dois intervalos, de 20 minutos cada, para adequação hemostática (administração de hemocomponentes

adicionais – buffycoat de plaquetas) e presumível início de função do enxerto hepático. Ao final, foram utilizados 4(quatro) concentrados de hemácias, 8(oito) unidades de plasma fresco, 30 unidades de crioprecipitado, 2(duas) bolsas de buffycoat de plaquetas, 1246mL de sangue recuperado no intraoperatório e 2g de ácido tranexâmico. No entanto, persistia com coagulopatia, caracterizada por sangramento difuso e falta de formação de coágulos na cavidade abdominal. Optou-se pela realização de anastomose primária da via biliar e empacotamento do fígado com 20 compressas para tentar controlar o distúrbio da hemostasia, além da aposição de dreno abdominal. Tempos de isquemia quente de 26 minutos e fria de 8 horas. O tempo total de cirurgia foi de 9,35 horas. O paciente foi encaminhado para unidade de terapia intensiva em ventilação mecânica, com suporte hemodinâmico vasoativo (noradrenalina 0,6 mcg/kg/min e vasopressina 0,04 U/min) e parâmetros pressóricos adequados (pressão arterial média = 70 mmHg). Evoluiu com alteração da função renal e dreno abdominal com alto débito. Foi estabilizado com correção da coagulopatia e reoperado para retirada das compressas após 48 horas do transplante. O enxerto hepático apresentava-se bem perfundido, e não havia sangramento no campo operatório (Foto 1). Evoluiu com melhora dos parâmetros hemodinâmicos, diminuição do débito do dreno, melhora progressiva da função hepática e necessidade de hemodiálise. Alta hospitalar no 26º dia pós-transplante hepático, com função hepática e renal normais.

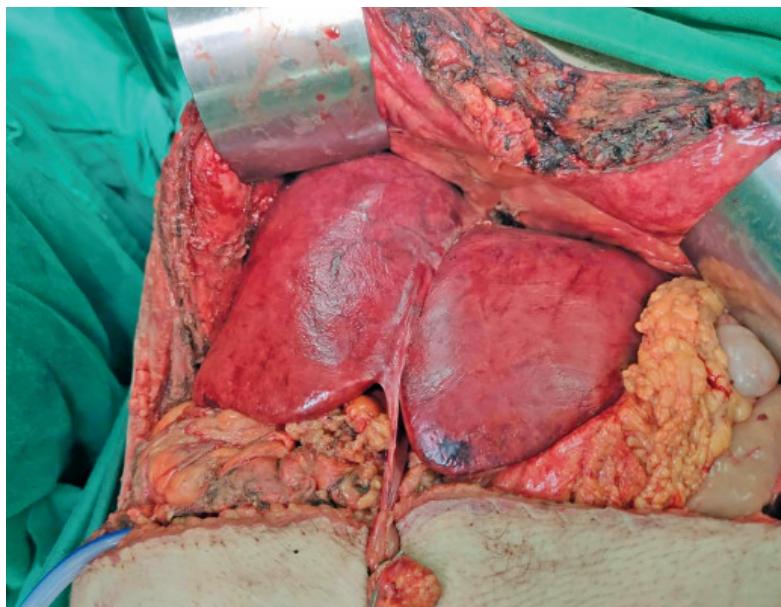


Foto 1 – Aspecto do enxerto na reoperação, após 48 horas do transplante

INTRODUÇÃO

A cirurgia de controle de danos (CCD) é uma estratégia amplamente usada no tratamento de pacientes com traumas graves e, ultimamente, vem sendo usada em emergências abdominais não-traumáticas. Os princípios dessa abordagem cirúrgica são o controle do sangramento e da contaminação da cavidade abdominal, ressuscitação na unidade de terapia intensiva e reoperação de forma planejada. A CCD tem o objetivo de interromper o ciclo vicioso perpetuado pela hipotermia, acidose e coagulopatia, e permite que os mecanismos fisiológicos sejam restabelecidos antes da cirurgia definitiva. Apesar de ser associada a morbidade significante, a CCD pode ser benéfica para pacientes selecionados, com taxas de sobrevida após trauma grave entre 58% a 90%.

A descrição da CCD na década de 1990, por Hirshberg e Mattox, indicava 3 (três) principais situações para essa abordagem: 1. evitar o insulto fisiológico irreversível em pacientes com coagulopatia e hipotermia, através da conclusão rápida do procedimento cirúrgico; 2. impossibilidade de obter a hemostasia de forma direta (por ligadura ou reparo vascular), necessitando do controle indireto do sangramento com o empacotamento; 3. edema visceral maciço impedindo o fechamento formal do abdome ou tórax.

Pacientes submetidos a TH, experimentam graus variados de hipotermia, acidose e coagulopatia após a reperfusão, dependendo da dificuldade da hepatectomia, volume de transfusões sanguíneas, presença de síndrome pós-reperfusão e função inicial do enxerto hepático. Na maioria dos casos, as alterações fisiológicas são corrigidas no intraoperatório, e o TH é concluído em uma etapa. Em alguns casos, as alterações fisiológicas podem persistir, levando à piora da condição hemodinâmica, sangramento e coagulopatia.

A cirurgia de controle de danos pode ser uma opção viável para casos complexos de transplante hepático. A estratégia da cirurgia inclui a reperfusão completa do enxerto hepático com as anastomoses da veia porta e da artéria hepática; a anastomose da via biliar pode ser adiada e é realizado o empacotamento do fígado. Na unidade de terapia intensiva, é realizada a ressuscitação hemodinâmica e, após 48 horas, as compressas são retiradas e a via biliar é reconstruída. Apesar da CCD ser amplamente utilizada na cirurgia do trauma, tem sido pouco descrita no transplante hepático.

Em estudo realizado na Universidade da Califórnia (UCLA), em 1813 pacientes submetidos ao TH, houve 150 cirurgias de controle de danos, com 84 casos resolvidos com apenas uma reabordagem cirúrgica e 57 casos necessitando de mais de uma cirurgia posterior ao TH. Nesse mesmo estudo, os pacientes que precisaram de CCD apresentavam como fatores de risco a cirurgia abdominal prévia de grande porte (laparotomia exploradora, colecistectomia aberta, ci-

rurgias gástricas ou intestinais e transplante hepático), escore MELD elevado, frequentes hospitalizações pré-transplante, longas internações pré-transplante, grande dependência da ventilação mecânica, de vasopressores e de terapia renal substitutiva no período pré-transplante. Além disso, foram observados longos tempos de isquemia fria e quente, maior necessidade de hemotransfusão, maior déficit de bases, síndrome pós-reperfusão mais frequente, utilização de *bypass* venoso e de bolus de vasopressores. No pós-operatório, foram observados longa estadia hospitalar, maior incidência de infecções, de não função do enxerto e maior mortalidade em 30 dias. Não houve maior incidência de trombose vascular ou complicações biliares após a CCD.

DISCUSSÃO

O sangramento no pós-operatório do TH é relativamente frequente, representando 17% das complicações cirúrgicas em artigo publicado em 2014 por DiNorcia. Nesse mesmo estudo, o empacotamento hepático secundário à coagulopatia, representou 6% das complicações que necessitaram de abordagem cirúrgica.

No caso relatado, o paciente apresentava como fatores de risco para CCD: cirurgias prévias no andar superior do abdome, hipertensão portal acentuada, escore MELD elevado e hospitalizações no período pré-transplante. O tempo de isquemia fria foi de 8 horas e no trans-operatório, o paciente evoluiu com acidose metabólica, transfusão de hemocomponentes em grande quantidade e drogas vasopressoras. Diferentemente do descrito na cirurgia clássica de controle de danos, no TH foi optado por realizar a anastomose biliar no primeiro momento. Não houve complicações biliares até o momento no seguimento do paciente.

A comunicação adequada entre as equipes de cirurgia e anestesia são essenciais para decidir o momento adequado do empacotamento do fígado, num contexto de sangramento transoperatório, antes que ocorra choque grave e refratário.

No artigo da UCLA, 8,3% dos pacientes submetidos ao TH necessitaram de CCD, 56% necessitaram de apenas uma reabordagem cirúrgica, 38% desses foram abordados com múltiplas cirurgias, 3,3% evoluíram para o óbito e 2,7% foram retransplantados. Na casuística do nosso grupo, esse foi o segundo caso de empacotamento hepático com evolução favorável.

REFERÊNCIAS

- AGOPIAN, V.G.; PETROWSKY, H.; KALDAS, F.M.; *et al.* The Evolution of Liver Transplantation During 3 Decades - Analysis of 5347 Consecutive Liver Transplants at a Single Center. **Ann. Surg.** v.258, n.3, p.409-420. 2013.
- DINORCIA, J.; BUSUTTIL, R.W.; AGOPIAN, V.G.; *et al.* Damage Control as a Strategy to Manage Postreperfusion Hemodynamic Instability and Coagulopathy in Liver Transplant. **JAMA Surg.** v.150, n.11, p. 1066-1072, 2015.
- DINORCIA, J.; LEE, M.K.; HARLANDER-LOCKE, M.; *et al.* Reoperative complications after Primary orthotopic liver transplantation: As contemporary single-center experience in the post-model for End-Stage Liver Disease Era. **J. Am. Coll. Surg.** v.219, n.5, p. 993-1000, 2014.
- HIRSHBERG, A.; MATTOX, K.L.; Planned Reoperation for Severe Trauma. **Ann. Surg.**, v.222, n.1, p.3-8, 1995.

CAPÍTULO 42

TROMBOSE DE ARTÉRIA HEPÁTICA

José Huygens Parente Garcia

Luis Eduardo Veras Pinto

Denissa Ferreira Gomes Mesquita

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 45 anos, portador de cirrose pelo vírus C, Child B8, recebeu um enxerto de doador falecido em 2002. O transplante foi realizado pela técnica *piggyback*. Pós-operatório sem complicações com alta hospitalar no 11º dia, em uso de tacrolimo e prednisona. Seis semanas após o transplante, foi admitido com aumento dos níveis séricos de bilirrubinas e transaminases. Ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada (TC) de abdome revelaram uma bem delimitada coleção no hilo hepático (Foto 1). Punção percutânea guiada por US aspirou 600 ml de bile. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) detectou uma área de estenose biliar, não sendo possível a passagem de uma endoprótese (Foto 2). Arteriografia revelou oclusão completa de artéria hepática. Uma cirurgia de urgência foi realizada, sendo encontrado um biloma bem encapsulado no hilo hepático. A árvore biliar necrótica foi ressecada junto com a cápsula do biloma. As margens hepáticas da cápsula do biloma foram usadas para a realização de uma anastomose jejunal em Y de Roux (Foto 3 e 4). Esse paciente foi imediatamente listado para retransplante. No entanto, foi diagnosticado com tuberculose pulmonar e tratado por 6 meses. Essa técnica, sem descrição na literatura pesquisada, permitiu que o paciente permanecesse em boas condições clínicas na fila

de espera por um órgão. Catorze meses após o 1º transplante, foi retransplantado com sucesso pela técnica *piggyback*, utilizando um conduto de artéria ilíaca do mesmo doador anastomosado na aorta infrarenal e em seguida na artéria celíaca do enxerto. Decorridos 19 anos do retransplante, o referido paciente encontra-se em excelente estado, exercendo normalmente suas atividades profissionais.

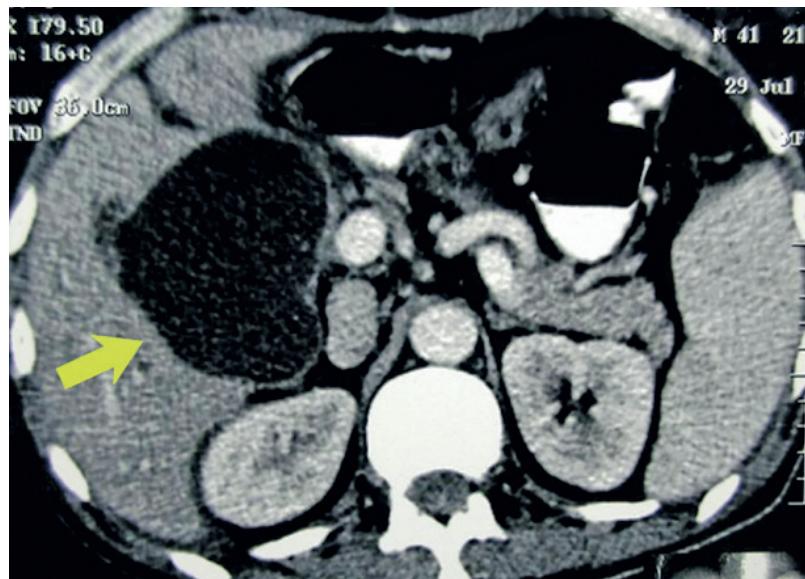


Foto 1 – Tomografia computadorizada de abdome evidenciando coleção bem delimitada: biloma

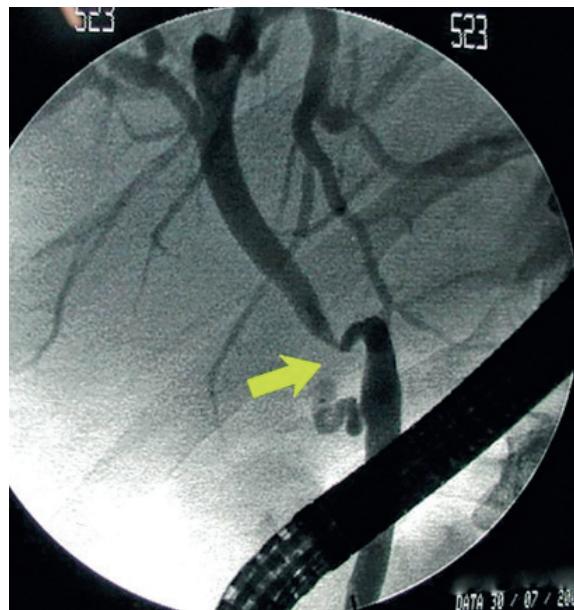


Foto 2 – Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) evidenciando estenose secundária a necrose biliar

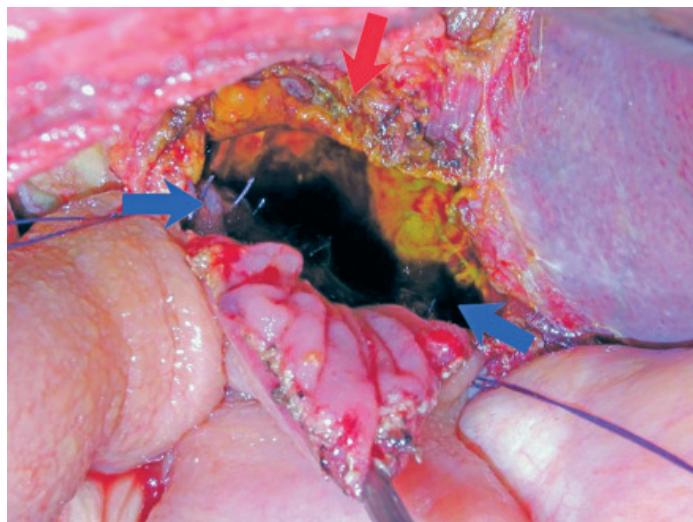


Foto 3 – Anastomose da parede posterior do biloma a uma alça jejunal

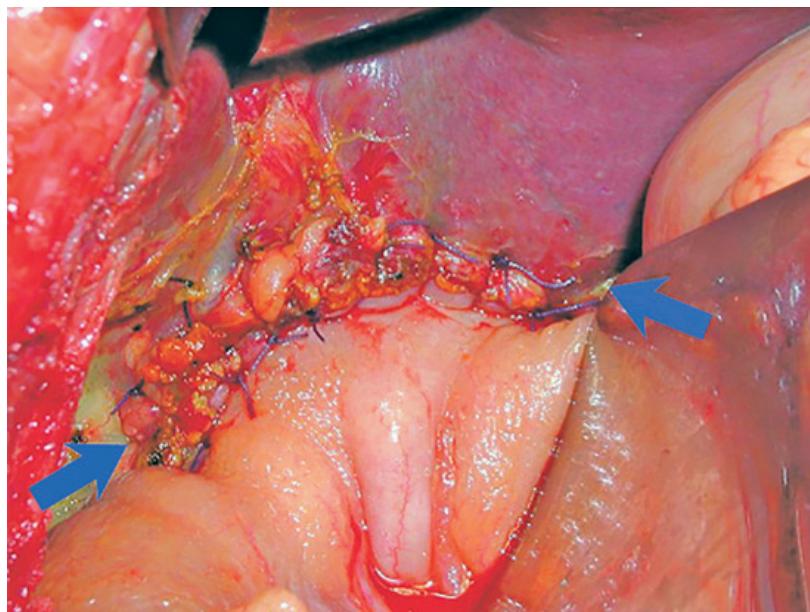


Foto 4 – Anastomose biliodigestiva finalizada

INTRODUÇÃO

A Trombose de Artéria Hepática (TAH) é a mais frequente e mais severa complicação vascular do transplante hepático, sendo causa importante de perda do enxerto e complicações biliares isquêmicas. Sua incidência varia de 2,5% a 9% em adultos. As taxas de mortalidade, de acordo com diversos estudos, giram em torno de 33,3%.

Fatores associados a TAH incluem dissecção da parede da artéria hepática, problemas técnicos na anastomose, estenose não diagnosticada do tronco celíaco, compressão pelo ligamento arqueado mediano, variação anatômica arterial do doador ou receptor, reconstruções complexas na banca e aumento da resistência causada pela rejeição ou lesão de isquemia e reperfusão severa. O uso de quimioembolização para tratamento do carcinoma hepa-

tocelular (CHC) pode traumatizar a artéria, resultando em um aumento da inflamação e friabilidade arterial podendo predispor a TAH. Quanto às causas relacionadas ao doador, a idade ≥ 60 anos é causa de TAH precoce, enquanto morte encefálica por acidente vascular isquêmico pode ser fator de risco para TAH tardia. A estatose hepática do doador não é evidenciada na literatura como causa de complicações vasculares, mas mantém-se como fator de risco importante para complicações biliares.

O dano causado pela TAH é maior no fígado transplantado quando comparado ao fígado nativo. A maior susceptibilidade do parênquima do enxerto e árvore biliar à isquemia acontece devido à escassez de circulação colateral no enxerto durante os primeiros meses, pois esse tecido é dissecado durante a cirurgia na banca para obtenção de uma artéria longa para anastomose. A artéria hepática do enxerto irriga primariamente os ductos biliares intra e extra-hepáticos, tecidos conectivos hilares e linfonodos, levando, no caso de TAH após transplante hepático, a complicações como “colangiopatia isquêmica” ou “colangite isquêmica”.

Os sintomas da TAH variam de acordo com o intervalo entre o transplante e a instalação da trombose. TAH que ocorre em menos de 4 semanas é classificado como precoce e a trombose ocorrida após 4 semanas é classificada como tardia. A manifestação aguda mais dramática é a necrose hepática isquêmica fulminante que ocorre em 1/3 dos casos. O paciente geralmente evolui rapidamente com febre, sepse, encefalopatia, hipotensão e coagulopatia. Outro 1/3 de receptores com TAH apresentam a forma subaguda precoce ou tardia com sintomas progressivos de lesão isquêmica biliar, caracterizados por leucocitose, elevação de transaminases, colangite e sepse associado à micro ou macro abscessos, evoluindo progressivamente para necrose biliar intra-hepática. No 1/3 restante dos pacientes, a TAH cursa assintomática, sendo diagnosticada incidentalmente durante avaliação de outras alterações como re-

jeição celular ou recorrência de doença primária. A TAH assintomática pode evoluir com importante morbidade e mortalidade, se não for tratada.

O diagnóstico da TAH é feito utilizando ultrassonografia com doppler de rotina no pós-operatório ou seletivamente de acordo com protocolo de cada serviço. Após suspeita de TAH pelo doppler, realiza-se seletivamente um exame mais específico complementar, como angioTC.

O tratamento da TAH é eminentemente cirúrgico, com a grande maioria dos pacientes necessitando de retransplante. Quando o diagnóstico é precoce, a exploração cirúrgica com trombectomia ou reconstrução arterial (revisão da anastomose ou interposição de enxerto de artéria ilíaca) podem ter bons resultados. Em pacientes assintomáticos, alternativas não cirúrgicas podem ser tentadas como trombólise intra-arterial, com ou sem angioplastia, e colocação de stents. Apesar de todas essas medidas, a taxa de mortalidade varia de 11% a 56% na TAH precoce, com o retransplante incidindo em mais de 83% dos casos.

DISCUSSÃO

TAH e não função primária do enxerto são as principais causas de retransplante precoce. US doppler dos vasos hepáticos é o exame inicial para diagnóstico diferencial. No Centro de Transplante de Fígado do Ceará (CTFC), esse exame é utilizado rotineiramente no primeiro dia de pós-operatório e repetido sempre que houver elevação importante de transaminases. Todos os casos de TAH do serviço necessitaram de retransplante a curto e médio prazo. Analisando 1050 transplantes do CTFC, os autores encontraram tempo de isquemia quente prolongado, escore MELD elevado e idade do receptor, como fatores de risco independentes de TAH. Técnica operatória refinada, com uso de lervas de aumento, evitando redundância, é importante na prevenção de TAH.

No CTFC, a incidência de TAH caiu drasticamente depois da mudança da técnica de sutura contínua para sutura com pontos interrompidos. Além do auxílio das lupas e da dissecação cuidadosa da artéria, a anastomose é realizada utilizando fio de polipropileno 7.0 com sutura com pontos interrompidos em 4 quadrantes. O local de preferência é a taça da artéria gastroduodenal com a hepática do receptor. Nas variações anatômicas, como artéria hepática direita oriunda da artéria mesentérica superior, a reconstrução preferida é anastomose na esplênica, *in situ*, após reperfusão portal e hemostasia. Em publicação recente do CTFC, a taxa geral de TAH foi de 2,8% e foi menor na anastomose com pontos separados. Um grupo francês avaliando o tipo de reconstrução arterial e TAH encontrou um enxerto arterial longo, como o único fator independente de risco.

Nesse caso clínico transplantado antes da era MELD no Brasil e no início da experiência do serviço, o paciente foi diagnosticado como tendo uma complicação biliar primária (estenose biliar com fistula). Por esse motivo, foi submetido a uma tentativa, sem sucesso, de tratamento endoscópico. Após falência de tratamento endoscópico, foi submetido a intervenção cirúrgica para correção da fistula biliar. No entanto, frente a necrose completa da via biliar extra-hepática, restou uma cloaca no fígado, após esvaziamento do biloma. Nesse local, foi confeccionada uma anastomose com uma alça jejunal em Y de Roux. Não encontramos, na literatura, esse tipo de reconstrução biliar, que foi essencial para recuperação do paciente e atuou como ponte para um retransplante tardio.

Todo paciente com qualquer tipo de complicação biliar, principalmente fistulas e bilomas, deve ser avaliado para estenose ou TAH por métodos de imagem. A legislação vigente confere um escore MELD 40 quando a TAH é notificada até o 15º dia e 29 a partir do 16º dia.

REFERÊNCIAS

- COELHO, G.R.; LEITÃO, A.S.; CAVALCANTE, F.P.; *et al.* Continuous versus interrupted suture for hepatic artery anastomosis in liver transplantation: differences in the incidence of hepatic artery thrombosis. **Transplant. Proced.**, v.40, n.10, p.3545-3547, 2007.
- FUJIKI, M.; HASMOTO, K.; PALAIOS, E.; *et al.* Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. **Surgery.**, v.162, n.5, p.1101-1111, 2017.
- GARCIA, J.H.P.; VASCONCELOS, J.B.M.; GONÇALVES B.P.A.; *et al.* A new biliodigestive anastomosis technique after hepatic artery thrombosis as bridge to liver retransplantation: a case presentation. **Transplant. Proc.**, v.39, n.10, p.3523-3526, 2007.
- GUPTA, G.; SOOD, P.; KUMAR, G.; *et al.* Late hepatic artery thrombosis after liver transplants in adults associated with high mortality. **Transplantation.**, v.98, p.744-744, 2014.
- HERRERO, A.; SOUCHE, R.; JOLY, EMMANUEL.; *et al.* Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: what is the impacto of the arterial reconstruction type? **World. J. Surg.** v.41, n.8, p.2101-2110. 2017.
- PINTO, LEV.; COELHO, G.R.; COUTINHO, M.M.S.; *et al.* Fatores de risco associados à trombose de artéria hepática: análise de 1050 transplantes de fígado. **ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.**, v.33, n.4, p. e1556, 2020.

CAPÍTULO 43

TROMBOSE DE PORTA PRECOCE APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Denissa Ferreira Gomes de Mesquita

Ariane Lima dos Santos

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, teve diagnóstico histopatológico de colangite biliar primária em 2005, durante investigação de quadro de icterícia e prurido cutâneo. Em 2012 passou a apresentar adinamia e edema de membros inferiores. Ultrassonografia abdominal evidenciou cirrose com hipertensão portal. Encaminhada ao serviço de transplante, foi avaliada e classificada como Child A6 e MELD 16 à custa de bilirrubinas, mas sem complicações associadas, não tendo assim naquele momento, indicação de TH. Seguiu em acompanhamento semestral. Em 2014 foi internada por encefalopatia hepática e, a partir de então, evoluiu com piora da função hepática, sendo incluída na lista de espera para TH. Em junho de 2016 foi novamente internada por encefalopatia hepática e piora da função renal, com Child C e MELD 26. No dia 14/06/2016, foi realizado TH com doador falecido por trauma crânioencefálico, de 28 anos de idade. O US abdominal com doppler na avaliação pré-transplante mostrava veia porta com fluxo hepatofugal, porém sem sinais de trombo em seu interior, com diâmetro de 0,98 cm e presença de volumoso shunt esplenorenal. A cirurgia ocorreu sem intercorrências com tempo total de 4,1 horas, tempo de isquemia quente de 36 minutos e tempo de

isquemia fria de 4,57 horas. A técnica de *piggyback* foi utilizada na hepatectomia. A anastomose vascular venosa foi com a junção das 3(três) veias hepáticas do receptor com a cava supra-hepática do enxerto. Porta sem trombos e após ligadura de veia renal esquerda justa caval, visualizado excelente fluxo, sendo realizada anastomose portal término terminal. A anastomose arterial foi ao nível da taça da esplênica do enxerto com taça da gastroduodenal no receptor, seguida de anastomose colédoco-colédoco. Paciente foi extubada nas primeiras horas e permaneceu hemodinamicamente estável, em ventilação espontânea. Após o primeiro pico de enzimas com 12 horas do TH, houve queda das transaminases e um novo pico com 24 horas. US abdominal com doppler de urgência, evidenciou trombose aguda da veia porta, sendo indicada reabordagem cirúrgica no 1º PO do TH. Na reoperação, com objetivo de facilitar o acesso à veia porta, a anastomose biliar foi seccionada. A anastomose da porta foi aberta com evacuação de trombo hemático agudo, seguida de irrigação proximal e distal com solução de heparina. Como havia uma veia gástrica calibrosa, optou-se por ligadura e heparinização plena. US doppler após 12 h, evidenciou porta pérvia com fluxo hepatopetal, com aumento das velocidades médias em porções próximas à bifurcação com fluxo turbilhonado. A heparinização foi convertida para warfarina e a paciente recebeu alta hospitalar no dia 15º dia. Após 6 meses do TH, e descartadas trombofilias, optou-se por suspender a anticoagulação e manter aspirina (100 mg/dia) por tempo indeterminado. Segue em acompanhamento anual no serviço de TH, sempre em bom estado geral, com enzimas hepáticas normais e US doppler com porta pérvia e sem trombos.

INTRODUÇÃO

A trombose da veia porta (TVP) refere-se à obstrução que se desenvolve no tronco da veia porta, podendo incluir seus ramos

intra-hepáticos direito e esquerdo, e se estender à veia esplênica ou mesentérica superior. Clinicamente, a TVP pode ser aguda ou crônica. Embora não haja padronização, geralmente é considerada aguda quando os sintomas se desenvolvem até 60 dias antes do diagnóstico definitivo. A TVP também pode ser classificada de acordo com o grau de oclusão da veia porta, sua extensão anatômica e se há transformação cavernomatosa (emaranhado de varizes na topografia do hilo hepático).

Os fatores de risco para TVP incluem estados de hipercoagulabilidade (como malignidade ou defeitos genéticos), transplante hepático (TH), aumento da resistência da veia porta (cirrose) e diminuição do fluxo da veia porta (esplenectomias ou shunts esplenorrenais).

A trombose aguda da veia porta após TH é uma complicação incomum, mas com potencial de morbidade e mortalidade significativas. A trombose pode interromper repentinamente o suprimento de sangue hepático com alta chance de perda do enxerto e taxas significativas de retransplante. Pode também ocasionar sequelas de hipertensão portal, incluindo ascite, formação de varizes e hemorragia.

A incidência de TVP após TH, na maioria das séries de casos, oscila entre 1% a 3%. Essa complicação vascular tem taxas mais altas em transplantes de fígado dividido (split liver) e em transplantes intervivos, principalmente nos pediátricos, onde comumente está presente hipoplasia de porta.

Questões relacionadas à técnica cirúrgica (redundância da veia e/ou estenose da anastomose), trombose venosa portal pré-existente, exigindo trombectomia no momento do transplante, veia porta de pequeno calibre (<5 mm), esplenectomia prévia e uso de enxertos venosos para reconstrução da veia porta são fatores associados à TVP pós-transplante. A infecção aguda por CMV, tanto em pacientes imunocomprometidos como em imunocom-

petentes, também pode ser causa de TVP, muito provavelmente devido à inflamação local e o desenvolvimento de anticorpos an-tifosfolípides.

A apresentação clínica desta afecção, inclui desde uma apresentação fulminante com picos elevados de transaminases e falência do enxerto, à hipertensão portal acarretando ascite, encefalopatia e sangramento gastrointestinal. Se a trombose se estender para todo o sistema portal, pode ter repercussão no intestino com angina e até infarto.

As opções terapêuticas incluem anticoagulação, revascularização cirúrgica, trombólise percutânea, angioplastia percutânea, retransplante e abordagem conservadora.

DISCUSSÃO

No caso em questão, muito provavelmente a trombose portal ocorreu devido a um fluxo insuficiente pela porta. Mesmo com a ligadura do shunt esplenorenal, persistiu uma fuga de fluxo por uma veia gástrica esquerda calibrosa. Na literatura, a principal causa de TVP após transplante, são erros técnicos relacionados a redundância da veia com acotovelamento e/ou estenose da anastomose. Outras causas, já citadas anteriormente, também estão relacionadas, inclusive o baixo fluxo pela veia.

A avaliação detalhada do receptor de transplante de fígado, com planejamento e execução cuidadosa da cirurgia, diagnóstico precoce das complicações e intervenção imediata podem reduzir significativamente a incidência e morbidade das complicações vasculares no pós-operatório.

Embora a TVP neste cenário possa se apresentar com anormalidades das enzimas hepáticas, confiar somente nessas alterações laboratoriais para rastrear a trombose no período pós-operatório agudo não é recomendável, uma vez que as enzimas hepáticas já costumam estar anormais durante esse período.

US doppler seriado, de rotina, no período pós-operatório imediato, é frequentemente empregado, com base na prática cirúrgica. US é o exame de investigação de escolha, por ser um método barato e com excelente sensibilidade e especificidade para alterações vasculares, embora seja afetado pela variabilidade interpacientes e a experiência do radiologista.

Protocolos com doppler de vasos hepáticos são extremamente variáveis ao redor do mundo, entre os centros transplantadores. No entanto, muitos serviços realizam diariamente até o 5º dia de pós-operatório. No nosso serviço, o protocolo é US de rotina no 1º dia e a qualquer momento, caso haja alterações significativas das enzimas hepáticas. Se US doppler evidenciar alguma suspeita de trombose ou estenose de vasos hepáticos, TC trifásica de abdome é realizada para confirmar ou descartar o diagnóstico.

A redução na resistência da veia porta no pós-transplante imediato pode causar um aumento temporário no fluxo portal. A média de velocidade normal, nesse período, no local da anastomose portal, é em torno de 58 cm/s, bem mais alta que nos fígados normais. A onda do fluxo pode aparecer turbulenta na anastomose, e isso só será clinicamente significativo se a velocidade do fluxo portal estiver maior que 100 cm/s.

Outro achado que pode ser identificado ao US, como primeiro sinal de disfunção da veia porta, é o alto fluxo diastólico e baixo índice de resistência (IR) da artéria hepática. Trombose de porta é uma causa conhecida, na literatura, de diminuição do IR arterial. IR baixo é definido como abaixo de 0,5. O mecanismo de redução do IR na TVP é explicado pelo suprimento sanguíneo duplo do fígado. Quando ocorre trombose da veia porta, a artéria hepática tem que compensar o suprimento de sangue para o fígado, mas para aumentar a perfusão, a resistência tem que diminuir, a qual é acompanhada pelo aumento do fluxo diastólico. A sensibilidade e especificidade para esses achados na TVP são em torno

de 75% e 65%, respectivamente. Seria um achado secundário, mas quando associado ao diagnóstico de suspeita de trombose venosa, o US pode chegar a 100% de acerto.

O principal objetivo do tratamento é restaurar o suprimento sanguíneo ao fígado quando for uma trombose aguda ou prevenir o avanço dessa trombose ao sistema venoso portal quando crônica, e tratar as complicações quando uma hipertensão portal já está estabelecida.

Terapia endovascular percutânea (trombólise intraportal, angioplastia com balão e colocação de stent) vem suplantando a cirurgia com trombectomia, como terapia de escolha, na maioria dos casos na literatura. No entanto, essas terapias necessitam de experientes radiologistas intervencionistas e materiais caros, muitas vezes indisponíveis no momento necessário. No caso apresentado, e em mais dois casos já ocorridos no serviço, como a trombose era aguda, optamos pela cirurgia aberta. Foi desfeita a anastomose portal, realizada evacuação dos trombos com cateter de Forgaty e reanastomose portal. Nos 3(três) casos, a cirurgia foi factível com excelente reperfusão hepática pós-trombectomia.

Importante ressaltar que não há estudos controlados que comprovem a eficácia das trombólises, angioplastias e colocação de stents em pacientes com trombose de porta, apesar de haver casos documentados desses tratamentos pós- -transplante com longo tempo de patência portal.

A anticoagulação é geralmente recomendada imediatamente para esses pacientes com TVP aguda, embora não haja estudos controlados randomizados. A anticoagulação precoce tem levado a uma alta taxa de recanalização, prevenindo o infarto intestinal que pode ocorrer com a trombose se estendendo para a veia mesentérica superior. A duração dessa anticoagulação não é bem definida. A recanalização costuma ocorrer dentro de 4 a 6 semanas e esses pacientes devem ser mantidos anticoagulados por no mínimo 6 me-

ses. Tempo mais longo de anticoagulação deve ser recomendado em pacientes com trombofilias identificadas, episódios recorrentes de trombose ou história familiar de trombose venosa.

Quando a trombose portal não é diagnosticada na fase aguda, o paciente evolui com hipertensão portal e suas complicações. Nesta fase, não há indicação de trombectomia e a única opção terapêutica é tratar as complicações como ligadura endoscópica das varizes esofágicas. São descritos ainda, casos de by-pass venoso quando identificado um ramo venoso portal patente intra-hepático, cirurgia semelhante ao bypass de mesorex, cirurgia descrita na trombose de porta na infância. Esses são casos de exceção na tentativa de restaurar o suprimento sanguíneo hepático e evitar um retransplante futuro.

REFERÊNCIAS

- COURI, T.; HARMATH, C.; BAKER, T.; PILLAI, A.; Acute portal vein thrombosis after liver transplant presenting with subtle ultrasound abnormalities: A case report and literature review. **World J. Hepatol.** [Internet]. v.11, n.2, p.234-241. 2019 Feb [cited 2021 jun 26]. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v11/i2/234.htm>. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.234.
- CHAWLA, Y.K.; BODH, V.; Portal vein thrombosis. **J. Clin. Exp. Hepatol.** [Internet]. v.5, n.1, p.22-40. [cited 2021 jun 19]; 2015. Available from: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(15\)00004-3/fulltext](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(15)00004-3/fulltext). doi: 10.1016/j.jceh.2014.12.008.
- DUFFY, J.P.; HONG, J.C.; FARMER, D.G.; *et al.* Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. **J. Am. Coll. Surg.**, v.208, n.5, p.896–903. 2009.
- ECHEVESTE, T.F.; RUIZ, E.V.; GUIASOLA, V.A.; DUCA, A.M.; Updates on liver transplantation: vascular and biliary complications. **Radiologia** (Engl Ed) [Internet]. v.6, n.6, p.521-533.

2018 [cited 2021 jul 06]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833818301024?via%3Dhub>. doi:10.1016/j.rx.2018.05.005.

KENARI, S.K.H.; ZIMMERMAN, A.; ESLAMI, M.; SAIDI, R.F.; Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. **Middle East J. Dig. Dis.**, v.6, n.3, p. 121-130, 2014.

PIARDI, T.; LHUAIRE, M.; BRUNO, O.; *et al.* Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. **World J. Hepatol.** [Internet].v.8, n.1, p.36–57. 2016 [cited 2021 jul 30]. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v8/i1/36.htm>.doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i1.36>.

ZHONG, J.; SMITH, C.; WALKER, P.; *et al.* Imaging post liver transplantation part I: vascular complications. **Clin. Radiol.** [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 jul 31];75(11):845-853. Available from: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(20\)30221-X/fulltext](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(20)30221-X/fulltext). doi: 10.1016/j.crad.2020.06.007.

CAPÍTULO 44

TRANSPLANTE HEPÁTICO E SÍNDROME DO LINFÓCITO PASSAGEIRO

*Denise Menezes Brunetta
Luciana Maria de Barros Carlos*

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 57 anos, portador de hepatopatia crônica por álcool, grupo sanguíneo A positivo, escore MELD 23. Recebeu fígado de doador falecido, em setembro de 2014. Foi transfundido com 4(quatro) concentrados de hemácias (CH) A positivo por sangramento no intra e pós-operatório imediato, sem outras intercorrências. Recebeu alta no sétimo dia do pós-operatório, sem queixas significativas e com hemoglobina (Hb) de 8,36 g/dL. O esquema imunossupressor foi prednisona, tacrolimo e micofenolato. Compareceu para coleta de exames após 3 dias da alta. Apresentava Hb 6,45 g/dL, reticulócitos de 166.420/mm³, lactato desidrogenase (LDH) de 737 U/L (valor de referência até 460 U/L). Dois dias depois, retornou para reavaliação com queixas de astenia e dispneia aos pequenos esforços e hemograma evidenciou nova queda de Hb até 5,03 g/dL além do aparecimento de eritroblastos em sangue periférico, sendo internado para investigação e transfusão. Na avaliação pré-transfusional da readmissão, apresentava discrepância ABO, com presença de anti-A1 no plasma e no eluato. Foi transfundido com CH A2 e O, sem intercorrências. Hb ficou estável em torno de 8 g/dL. Devido à presença de anti-A1, anticorpo não esperado no paciente, a amostra do doador de fígado foi retipada, sendo evidenciado erro de tipagem ABO. O

doador do fígado era O positivo e não A positivo como havia sido informado no sistema de transplante.

INTRODUÇÃO

Transplantes de fígado estão relacionados a várias anormalidades hematológicas. Doença do enxerto contra o hospedeiro, neoplasias linfoproliferativas pós-transplante, microangiopatia trombótica e síndrome hemofagocítica induzida por infecções estão entre as doenças já descritas, apesar de pouco frequentes.

Anemia é um achado frequente nos pacientes submetidos a transplante hepático, mas os mecanismos exatos de sua fisiopatologia ainda não estão bem esclarecidos. Hemorragia, infecções, idade e comorbidade dos pacientes são fatores implicados na sua ocorrência. Apesar de não ser uma causa rara de anemia no pós-transplante, a Síndrome do Linfócito Passageiro (SLP), que acomete até 60% dos pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, muitas vezes não é diagnosticada.

A SLP habitualmente tem um início súbito, entre 1(uma) a 3(três) semanas após o transplante. As alterações laboratoriais incluem queda da concentração de hemoglobina, associada a outros marcadores de hemólise, como aumento de bilirrubina indireta e de LDH, diminuição de haptoglobina, além da evidência de teste direto da antiglobulina (TAD - Coombs direto) positivo e da presença de anticorpo contra antígeno eritrocitário específico no soro do receptor. A maioria dos casos de SLP é decorrente de incompatibilidade ABO, entretanto, outros anticorpos contra antígenos eritrocitários, como Rh, Kidd e Lewis já foram descritos.

DISCUSSÃO

Devido à disponibilidade limitada de doadores de órgãos, muitas vezes são realizados transplantes não isogrupos. No Brasil,

a legislação do Sistema Nacional de Transplantes autoriza apenas a realização de transplantes com incompatibilidade ABO menor. Essa incompatibilidade é caracterizada pela presença de anticorpos pré-formados, habitualmente anti-A e/ou anti-B, que reagirão com as hemácias do receptor, podendo causar hemólise.

A SLP ocorre em pacientes submetidos a transplante com esse tipo incompatibilidade, que permite a transferência de clones de linfócitos B viáveis, produtores de hemolisinas/ hemaglutininas anti-A e/ou anti-B presentes no órgão transplantado. Esses linfócitos estão associados à anemia hemolítica aloimune, autolimitada e, geralmente, não fatal. Esse fenômeno ocorre, por exemplo, em transplante de órgão O em paciente A.

SLP também pode ocorrer por anticorpos contra outros抗ígenos eritrocitários. Para isso, é necessário, geralmente, que o doador tenha sido exposto a alguma hemácia estranha, por gestação, transfusão, compartilhamento de seringas ou transplante. Indubitavelmente, o anticorpo irregular mais frequente detectado é o anti-D, por sua alta imunogenicidade. Há diversas descrições na literatura de SLP por anti-D e anticorpos contra outros抗ígenos do sistema RH.

A Figura 1 traz uma representação da ocorrência e das complicações da SLP pós-transplante hepático.

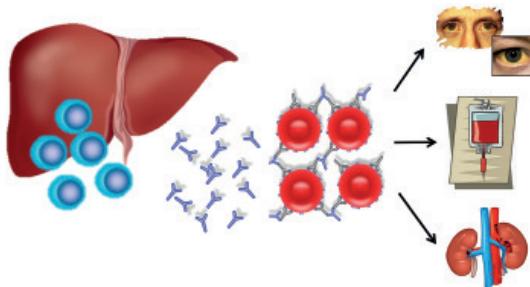


Figura 1 – Representação da ocorrência e das complicações da SLP no pós-transplante hepático

Notas: Os linfócitos do doador transferidos passivamente no fígado sofrem estímulo抗igenico com formação de anticorpos, que se ligam às hemácias do receptor ou hemácias transfundidas, provocando hemólise intra ou extravascular. A hemólise geralmente causa icterícia, anemia, com aumento da necessidade transfusional e, em casos mais graves, insuficiência renal aguda.

A SLP pode ser considerada um tipo de doença do enxerto contra o hospedeiro, onde linfócitos B de memória do doador escapam da vigilância imune do receptor e são estimulados a produzir anticorpos direcionados a抗ígenos eritrocitários do receptor (ou de hemácias transfundidas), causando hemólise.

A incidência da SLP foi avaliada prospectivamente em estudo realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Cinco dos dezenas de pacientes que foram transplantados com fígados de doadores com incompatibilidade ABO menor apresentaram SLP. O tratamento é de suporte e consiste em transfusão simples, respeitando-se o anticorpo envolvido e, habitualmente, o paciente é conduzido com aumento da dose de corticoide. Nos casos mais graves, pode-se realizar plasmaférese, para reduzir os títulos dos anticorpos, ou eritrocitaférese, com o objetivo de diminuir a quantidade de抗ígenos-alvo. Alguns casos da literatura utilizaram rituximabe como terapia adjuvante para o tratamento da SLP. O rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, pode,

nos casos persistentes, ter papel importante, ao levar à destruição dos linfócitos B do doador implicados na produção de anticorpos contra as hemácias do receptor. Três dos quatro pacientes com SLP clinicamente manifesta foram transfundidos. A paciente mais jovem, com reserva cardiológica adequada, não foi transfundida mesmo com Hb de 5,1 g/dL. Seu quadro clínico melhorou após sete dias apenas com repouso, ácido fólico e hidratação. O esquema imunossupressor não foi alterado em nenhum dos pacientes do presente estudo, evidenciando a possível coincidência do tempo de melhora espontânea da SLP ao aumento ou mudança do esquema imunossupressor, habitualmente relatado na literatura. Talvez o tratamento mais agressivo descrito acima se justifique nas hemólises com repercussão renal, naquelas em que não é possível manter com transfusões um nível adequado de Hb para assegurar a perfusão tecidual adequada e nas hemólises que persistem por períodos maiores que duas semanas, quando frequentemente a hemólise decai.

Um aspecto a ser considerado na incompatibilidade ABO menor ou na presença de anticorpos irregulares no doador é a mudança da rotina transfusional no peritransplante, com a seleção de CH compatíveis com o doador e receptor, principalmente quando incompatibilidade ABO e órgão proveniente de doador O. Essa prática, que requer uma comunicação próxima da equipe do transplante com a agência transfusional, deve ser incorporada à rotina dos serviços de transplante. Ademais, a solicitação de LDH, bilirubinas, hemograma e reticulócitos duas vezes por semana até os 15 primeiros dias pós-transplante e semanalmente até 1(um) mês deve fazer parte do protocolo de acompanhamento do receptor desse fígado.

Além disso, percebe-se a necessidade da confirmação do ABO dos doadores e receptores a partir da coleta de duas amostras em momentos diferentes, preferencialmente por pessoas distintas,

além da avaliação da presença de anticorpos irregulares nos doadores de fígado. Esse cuidado de tão baixo custo deve ser implementado obrigatoriamente em todos os serviços de transplante.

REFERÊNCIAS

- AUDET, M.; PANARO, F.; PIARDI, T.; *et al.* Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. **Clin. Dev. Immunol.**, 2008, p.715-769.
- BRUNETTA, D.M.; CARLOS, L.M.B.; SILVA, V.F.P.; *et al.* Prospective evaluation of immune haemolysis in liver transplantation. **Vox Sang**, v.115, n.1, p.72-80, 2020.
- FUNG, M.K.; SHEIKH, H.; EGHTESAD, B.; Lopez-Plaza I. Severe hemolysis resulting from D incompatibility in a case of ABO-identical liver transplant. **Transfusion**. v.44, n.11, p. 1635-1639, 2004.
- HAREUVENI, M.; MERCHAV, H.; AUSTERLITZ, N.; Donor anti-Jk(a) causing hemolysis in a liver transplant recipient. **Transfusion**, v.42, n.3, p.363-7, 2002.
- PECK, J.R.; ELKHAMMAS, E.A.; LI, F.; STANICH, P.P.; LATCHANA, N.; BLACK, S.; *et al.* Passenger lymphocyte syndrome: a forgotten cause of postliver transplant jaundice and anemia. **Exp Clin Transplant.**; v.13, n.2, p.200-2, 2015.
- PETZ, L.D.; Immune hemolysis associated with transplantation. **Semin Hematol.**; v.42, n.3, p.145-155, 2005.
- RAMSEY, G.; CORNELL, F.W.; HAHN, L.F.; *et al.* Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. **Transfusion**; v.29, n.5, p.396-400, 1989.
- SMITH, E.P.; Hematologic disorders after solid organ transplantation. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.**, p.281-286, 2010.

CAPÍTULO 45

INFECÇÕES BACTERIANAS

*Evelyne Santana Girão
Pablo Eliack Linhares de Holanda
Francisco José Cândido da Silva*

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 70 anos, transplantado hepático devido cirrose hepática por álcool há 10 anos. Portador de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença renal crônica não dialítica. Paciente seguia clinicamente estável quando passou a apresentar dor em hipogástrio irradiada para dorso, febre não mensurada por três dias, além de diarreia (três a quatro evacuações por dia sem sangue ou muco). Paciente tinha antecedentes de estenose de via biliar, com várias tentativas de correção com próteses, sem sucesso, e múltiplas internações por colangite de repetição. Estava em programação para realização de cirurgia com derivação biliodigestiva. Na admissão, apresentava-se com estado geral regular, desidratado, anictérico e discretamente taquipneico. Exame cardiopulmonar sem alterações. Abdome flácido, ruídos hidroaéreos presentes, difusamente doloroso à palpação profunda. Exames laboratoriais evidenciaram leucocitose (25.000 leucócitos); PCR 16,2 mg/dL; AST 48 U/L; ALT 26 U/L; bilirrubina total 13 mg/dL com direta 8,7 mg/dL; fosfatase alcalina 567U/L; GGT 1.400U/L; creatinina 4,2 mg/dL; ureia 167 mg/dL. Foi iniciada antibioticoterapia empírica, após coleta de culturas, com ciprofloxacino endovenoso (EV). Paciente evoluiu com piora clínica (persistência de febre e hipoxemia), sendo escalonado an-

tibioticoterapia para piperacilina-tazobactam, sem melhora, com transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de hemodiálise. Realizou US e TC de abdome, com evidência de dilatação de vias biliares, sem coleções ou abscessos. Foi trocado esquema antimicrobiano para meropenem, vancomicina e micafungina, e foram suspensos os imunossupressores em uso (tacrolimo e micofenolao mofetil). Após 48h, foi detectado crescimento de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemico, sugestivo de KPC, nas 2 amostras de hemoculturas (Figura 1), sendo então iniciadas polimixina B e amicacina. Paciente persistiu com febre, choque séptico, sem resposta ao tratamento, evoluindo para óbito 13 dias depois.

CULTURA AUTOMATICA SANGUE 2* Dt. Recebimento: 27/11/2020

Material: Sangue

Método: SISTEMA AUTOMATIZADO VITEK2 - COMPACT

ISOLADO 1: *Klebsiella pneumoniae*

ISOLADO 1

BLSE	Neg	-
Amoxicilina	> = 32	R
Amoxicilina/sulbactam (CLSI, 2020)	> = 32	R
Piperacilina/Tazobactam	> = 128	R
Cefuroxima	> = 64	R
Ceftazidima	> = 64	R
Ceftriaxona	> = 64	R
Cefepima	> = 64	R
Imipenem	> = 16	R
Meropenem	> = 16	R
Amicacina	< = 2	S
Gentamicina	< = 1	S
Ciprofloxacina	> = 4	R
Colistina	< = 0.5	-

Figura 1 – Antibiograma sugestivo de KPC

Observações:

- Teste de detecção fenotípica de carbapenemase (mCIM-Método de Inativação de Carbapenêmico modificado): Positivo.
- Teste de detecção fenotípica de especificação de carbapenemase (eCIM-ED-TA): Negativo.
- Microrganismo produtor de carbapenemase do tipo Serino-b-lactamase, lactamase (Grupo A: BLSE (CTX-M, TEM, SHV); KPC. Grupo C: Amp C. Grupo D (OXA-48; OXA-23; OXA-51) (CLSI-M100, 2019).
- E-test Ceftazidima-avibactam 2/4 S.

INTRODUÇÃO

As enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) são graves problemas de saúde pública mundial, tanto por sua elevada letalidade, quanto pela escassez de opções terapêuticas para seu tratamento. A resistência aos carbapenêmicos em enterobactérias pode estar associada a diferentes mecanismos, sendo produção de carbapenemases o mais importante. Dentre as carbapenemases mais prevalentes em enterobactérias, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) é a mais prevalente, sendo responsável pela maioria dos casos.

Pacientes transplantados de órgãos sólidos (TOS) possuem maior risco de desenvolver infecção por ERC, sendo os receptores de transplante hepático (TH) os mais acometidos. Os TOS apresentam vários fatores de risco estabelecidos para colonização e infecção por ERC, tais como: uso frequente de antimicrobianos de amplo espectro, internação hospitalar prolongada, passagem por unidade de terapia intensiva e insuficiência renal. A incidência de infecção por CRE após TH é bastante variável entre os centros, indo de 3% a 23%, com estudos recentes relatando taxas mais altas de colonização e infecção por esse agente. As infecções por ERC geralmente ocorrem no período pós-transplante inicial, com tempo médio variando de 12 a 24 dias. Essas infecções geralmente se apresentam com bacteremia e infecção intra-abdominal em 55% a 79% dos casos. Nessa população, os fatores de risco mais descritos para infecção por ERC são: MELD elevado, carcinoma hepatocelular, colédoco-jejunostomia em Y de Roux, fístula biliar, insuficiência renal dialítica e recorrência do vírus da hepatite C.

A detecção desses microrganismos pelo laboratório de microbiologia é considerada de difícil execução na rotina. Recomenda-se que, inicialmente, se faça uma avaliação dos resultados obtidos no teste de susceptibilidade, tendo em vista que os sistemas automa-

tizados podem apresentar falsos resultados, com falsa sensibilidade aos carbapenêmicos. Vários métodos moleculares e não moleculares estão disponíveis para detecção rápida desses agentes. Dentre esses, destacam-se os testes fenotípicos enzimáticos rápidos, como o teste mCIM (teste de inativação de carbapenemico), que avalia a presença de carbapenemases do tipo serino. No entanto, as técnicas moleculares continuam sendo o padrão ouro para identificação e diferenciação das carbapenemases, apesar do seu maior custo e tempo de liberação.

A terapia ideal para ERC permanece indefinida. A maioria dos dados relativos à eficácia dos tratamentos são derivados de modelos animais, dados *in vitro* e estudos observacionais, a maioria dos quais não incluiu uma proporção substancial de receptores TOS. Agentes mais antigos, incluindo as polimixinas e aminoglicosídeos, foram historicamente a espinha dorsal dos regimes para infecções graves por ERC; no entanto, esses agentes conferem um risco elevado de toxicidades. A terapia combinada foi associada a melhores desfechos clínicos e microbiológicos no tratamento de ERC em pacientes com infecções graves, como bactеремia e pneumonia, com redução da mortalidade. No entanto, essas recomendações são baseadas em séries retrospectivas, com heterogeneidade entre os estudos.

Apesar de raro, vários são os relatos de transmissão de ERC através do doador de TOS, levantando o questionamento sobre a segurança do uso de enxertos desses doadores colonizados por ERC. A triagem para colonização retal por ERC pode ajudar a identificar os doadores e receptores de TOS com risco aumentado de infecção por esse agente. Alguns autores relatam que 89% dos receptores de TH que se tornaram colonizados com ERC desenvolveram infecções subsequentes.

A abordagem ideal para realização de culturas de vigilância e a interpretação dos resultados permanecem incertas. Pacientes com

história de colonização ou infecção prévia por ERC não devem ser excluídos do transplante com base apenas neste dado isolado, e o manejo adequado desses casos ainda é incerto. Estratégias de ajuste de antibiótico-profilaxia cirúrgica dirigidas para esse agente, em caso de colonização pré-transplante, são uma alternativa, no entanto, ainda sem evidência de benefício comprovado. Descolonização intestinal entre candidatos e receptores colonizados por ERC não são recomendadas. Caso um doador seja identificado como infectado ou colonizado por ERC antes do transplante, tal fato deve ser imediatamente comunicado para instituição imediata de antibioticoterapia adequada direcionada por pelo menos 7 dias.

DISCUSSÃO

Tendo em vista a elevada mortalidade das infecções por ERC em receptores de TH, torna-se crucial o conhecimento dos fatores de risco e identificação precoce desses pacientes, para implementação de estratégias preventivas. O uso de antibióticos empíricos para pacientes com suspeita de ERC deve ser baseado nos padrões de resistência desses agentes em cada instituição, nas culturas de vigilância, evidenciando colonização por esse agente, e na gravidade do quadro. Novas drogas, incluindo ceftazidima-avibactam, meropenem/vaborbactam, plazomicina, dentre outras, vêm sendo usadas contra infecções por ERC. No entanto, a inclusão de receptores de transplante de órgãos sólidos nesses estudos ainda é limitada. Ceftazidima-avibactam já está disponível no mercado brasileiro, com amplo uso, e apresenta ação contra a maioria das ERC, incluindo as produtoras de carbapenemases tipo KPC e OXA-48, porém, sem atividade contra as metalo-beta-lactamases. O seu uso deve ser sempre baseado em resultados que comprovem sua susceptibilidade *in vitro*.

No caso em discussão, foi isolada uma *K. pneumonia* resistente aos carbapenêmicos, cujo teste fenotípico mCIM foi positi-

vo, indicando que essa bactéria era produtora de carbapenemase do tipo serino- β -lactamase. Foi realizado o teste de sensibilidade para a ceftazidima-avibactam, pelo método E-test, o qual apresentava-se sensível. No entanto, essa medicação não foi usada nesse paciente pois ainda não estava disponível no nosso hospital naquele data. Dessa forma, foi iniciada terapia combinada com polimixina B em doses máxima, associada a aminoglicosídeos, na tentativa de sinergismo e maior eficácia terapêutica.

Embora atualmente faltem dados clínicos robustos, a evidência de sinergia de antibióticos tem sido consistentemente demonstrada *in vitro* para uma ampla gama de combinações, incluindo os agentes mais novos. Estudos prospectivos, randomizados, avaliando a eficácia da terapia combinada para infecções por ERC, incluindo em receptores de TOS, são escassos e necessários para definição da melhor estratégia.

A implementação de medidas de prevenção de infecções por ERC, em receptores de TOS, são essenciais e incluem: educação dos profissionais de saúde, adoção de precauções de contato, corte de paciente e equipe, culturas de vigilância, otimização da higiene das mãos, e do ambiente e uso racional de antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

CHEN, Y.; WANG, W.L.; ZHANG, W.; *et al.* Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection After Liver Transplantation: A Retrospective Study in a Chinese Population. *Infect. Drug. Resist.* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 jul 13]; 13:4039-4045. Available from: <https://www.dovepress.com/risk-factors-and-outcomes-of-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-i-peer-reviewed-fulltext-article-IDR. doi:10.2147/IDR.S278084>.

FREIRE, M.P.; OSHIRO, I.C.; PIEROTTI, L.C.; *et al.* Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Acquired Before Liver Trans-

plantation: Impact on Recipient Outcomes. **Transplantation** [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 jun 25]; v.101, n.4, p.811-820. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2017/04000/Carbapenem_Resistance_Enterobacteriaceae_Acquired.29.aspx. doi: 10.1097/TP.0000000000001620.

GIANNELLA, M.; BARTOLETTI, M.; CAMPOLI, C.; *et al.* The impact of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization on infection risk after liver transplantation: a prospective observational cohort study. **Clin. Microbiol. Infect.** [Internet]. v.25, n.12, p.1525-1531. 2019 Dec [cited 2021 jul 31]; Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(19\)30189-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(19)30189-2/fulltext). doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.014.

PARCHEM, N.L.; BAUER, K.A.; COOK, C.H.; *et al.* Colistin combination therapy improves microbiologic cure in critically ill patients with multi-drug resistant gram-negative pneumonia. **Euro J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v.35, n.9, p.1433–9, 2016.

POUCH, S.M.; PATEL, G.; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrugresistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clin. Transplant** [Internet]. 2019[cited 21 jul 25]; v.33, n.9, p.e13594. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13594> doi: doi. org/10.1111/ctr.13594.

SMIBERT, O.; SATLIN, M.J.; NELLORE, A.; PELEG, A.Y.; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Solid Organ Transplantation: Management Principles. **Curr. Infect. Dis. Rep.** [Internet]. v.21, n.7, p.26. 2019 Jun [cited 2021 aug 21]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11908-019-0679-4>. doi: 10.1007/s11908-019-0679-4.

TUMBARELLO, M.; TRECARICHI, E.M.; CORONA, A.; *et al.* Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae. **Clin. Infect. Dis.**, v.68, n.3, p.355-364, 2019.

CAPÍTULO 46

INFECÇÕES FÚNGICAS

Evelyne Santana Girão
Pablo Eliack Linhares de Holanda
Francisco José Cândido da Silva

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 62 anos, portador de cirrose por álcool associada a carcinoma hepatocelular, foi submetido a transplante hepático em março de 2019. Recebeu imunossupressão inicial com tacrolimo, prednisona e micofenolato mofetil. Após 30 dias do transplante, foi evidenciado PCR para citomegalovírus (CMV) de 6.529.100UI/mL, sendo iniciado tratamento preemptivo com ganciclovir EV 5 mg/kg/dia, com boa resposta ao tratamento por 24 dias. Em junho de 2019 apresentou recidiva da infecção, com elevação da viremia para 2.176.265 UI/mL, mesmo após substituição do micofenolato por everolimo. O paciente fez tratamento prolongado com ganciclovir, por mais 3(três) semanas, com resposta lenta da carga viral, passando a apresentar pancitopenia, com pouca resposta à filgastrina. Em outubro de 2019 evoluiu com febre e piora da pancitopenia, sendo suspenso o ganciclovir, e foi internado para investigação diagnóstica. O paciente apresentava boa função do enxerto, sem evidência de rejeição ou de complicações biliares. Durante a internação, apresentou melhora parcial da pancitopenia, porém, com piora clínica, evoluindo com persistência da febre, além de dispneia e hipoxemia, com necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva e intubação orotraqueal. Iniciado piperacilina-tazobactam, sem resposta, com escalonamen-

to empírico para meropenem e vancomicina. Após identificação de *P. aeruginosa* multirresistente em aspirado traqueal, foi trocado o antibiótico para polimixina B e amicacina, com melhora clínica inicial, seguida de persistência da febre. Após 3(três) dias desse esquema, foi isolado *Candida tropicalis* em hemocultura, sendo iniciada micafungina e trocado o cateter venoso central inserido há 12 dias. Realizado ecocardiograma trans-torácico, sem evidência de endocardite. A hemocultura coletada após 48h do início da micafungina foi negativo, sendo mantido o antifúngico por mais 14 dias. O paciente recebeu, portanto, um total de 12 dias de antibióticos e 16 dias de micafungina, tendo evoluído com melhora clínica lenta e gradual, até completa recuperação e alta hospitalar.

INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas invasivas (IFI) estão associadas a elevada morbimortalidade em pacientes transplantados hepáticos, com taxa de mortalidade variando de 10% a 60%, podendo chegar a 80% na aspergilose invasiva. As IFIs mais comuns nessa população são a candidemia (cerca de 60-80%) seguida por aspergilose (1-8%) e criptococose.

Candida spp. é um fungo comensal da flora do trato gastrointestinal, podendo translocar para outros órgãos, durante o transplante. Os sítios mais comuns de infecção por *Candida* são a corrente sanguínea, geralmente associada a cateteres venosos centrais, seguida por infecções intra-abdominais. O tempo médio para o início da infecção em pacientes transplantados de órgãos sólidos (TOS) é de 80 dias após o transplante. *C. albicans* é a espécie mais comum, no entanto cepas não-albicans especialmente *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, têm incidência crescente.

Múltiplos são os fatores de risco para candidíase invasiva (CI) em TOS, dentre eles: colonização do trato gastrointestinal, idade avançada, uso de antibióticos de amplo espectro, nutrição

parenteral, neutropenia prolongada, insuficiência renal aguda, infecção recente por CMV, derivação biliodigestiva, reabordagem cirúrgica precoce e disfunção do enxerto. As manifestações clínicas da CI são inespecíficas, principalmente em TOS, podendo variar de quadros assintomáticos a quadros graves, com choque séptico, hipotensão e disfunção de múltiplos órgãos. O padrão ouro para o diagnóstico da CI é o isolamento de *Candida spp* em sítio estéril, através de cultura ou visualização direta do microrganismo em exame histopatológico de tecido. As hemoculturas apresentam uma sensibilidade baixa, de apenas 50%, para o diagnóstico de CI.

O tratamento de CI em TOS é semelhante ao da população geral, com possibilidade de uso de três classes de agentes antifúngicos: os imidazólicos, equinocandinas e polienos (anfotericina B desoxicolato e formulações lipídicas). A escolha do antifúngico empírico em TOS deve levar em conta o uso prévio de antifúngico nos últimos 90 dias, o sítio da infecção, o risco de toxicidade e o potencial de interação medicamentosa, em especial com os imunossupressores. As equinocandinas são as drogas de escolha para o tratamento empírico de candidemia em receptores de TOS, sendo fluconazol uma alternativa aceitável, caso o paciente não seja crítico, e seja grande a probabilidade de infecção por cepa sensível ao imidazólico. O tempo de tratamento recomendado é de, no mínimo, 14 dias, após a negativação da hemocultura, e remoção do cateter venoso central infectado, se presente. A profilaxia antifúngica deve ser ofertada para todos os receptores de transplante hepático com alto risco de desenvolver CI, sendo esses: re-transplante, disfunção renal com necessidade de hemodiálise, transfusão de mais de 40 unidades de hemoderivados, derivação biliodigestiva e colonização perioperatória por qualquer espécie de *Candida spp*. Nesses casos, o fluconazol é a droga de escolha, devendo ser mantido por 2 a 4 semanas após o transplante.

DISCUSSÃO

Candida tropicalis vem emergindo como uma das espécies mais importantes de CI nos últimos anos, sendo o segundo ou terceiro agente etiológico da candidemia, especialmente em países latino-americanos e asiáticos. Elevada incidência de infecções graves causadas por *C. tropicalis* vem sendo reportada, com aumento evidente de relatos de resistência aos antifúngicos. Esta levedura foi associada a infecções superficiais e sistêmicas em todo o mundo, especificamente em pacientes neutropênicos, ou em indivíduos em uso de antimicrobianos ou apresentando danos em mucosa gastrointestinal. A resistência aos azóis nesta espécie tem sido extensivamente relatada, especialmente para o fluconazol, chegando a 23% em algumas séries. *C. tropicalis* é considerada uma espécie forte produtora de biofilme, sendo relacionada também a infecções associadas a cateteres venosos centrais. No Brasil, estudo multicêntrico recente evidenciou que *C. tropicalis* foi a terceira espécie mais comum de candidemia, responsável por 15% dos casos.

Esse paciente apresentava vários fatores de risco para CI, tendo sido diagnosticado com candidemia através da hemocultura, exame considerado padrão ouro para o diagnóstico. Sistemas totalmente automatizados, como o sistema VITEK-2 YST e a plataforma de espectrometria de massa conhecida como MALDI-TOF MS (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry*) vêm sendo amplamente utilizados, possibilitando uma identificação rápida e precisa, além de teste de sensibilidade com mais de 90% de acurácia. Outros métodos não baseados em cultura, como a detecção da 1,3 beta-d glucano, são promissores como marcadores séricos de CI, no entanto, são inespecíficos, podendo estar positivos em outras IFI, tais como *Aspergillus* e *Pneumocystis jirovecii*. Os testes de susceptibilidade antifúngica são recomendados para todas as Candidas isoladas em corrente sanguínea e para aquelas associadas a infecções clinicamente relevantes. Nesse caso, foi realizado o teste de antibiograma

pelo método automatizado VITEK, evidenciando-se sensibilidade aos imidazólicos, equinocandinas e anfotericinas.

Optamos por iniciar terapia com micafungina, por tratar-se de um paciente grave, em terapia intensiva, segundo a recomendação da literatura. As equinocandinas são recomendadas como terapia inicial com base em ensaios clínicos randomizados comparando esses agentes à anfotericina B, fluconazol e isavuconazol. A comparação entre a micafungina e a caspofungina não demonstrou diferença na eficácia clínica e no perfil de segurança entre as mesmas. A transição da equinocandina para o imidazólico é recomendada para pacientes estáveis, se a *Candida* isolada for sensível ao imidazólico, após negativação da fungemia na corrente sanguínea. Algumas espécies como a *Candida glabrata* possuem sensibilidade reduzida ao fluconazol, sendo necessárias doses mais altas para conseguir a efetividade. Já a *Candida krusei* é intrinsecamente resistente a este azólico. As espécies de *Candida tropicalis* ainda apresentam elevadas taxas de sensibilidade ao imidazólicos na maioria dos estudos.

A duração de terapia para candidemia deve ser de pelo menos 2(duas) semanas após o clareamento do fungo na corrente sanguínea. A remoção de cateteres venosos centrais em candidemia é altamente recomendada devido ao potencial de disseminação da infecção e formação de biofilme. Além disso, todos os pacientes com candidemia devem ter um exame fundoscópico realizado na primeira semana de terapia para avaliar a presença de endoftalmite. Coletas diárias de hemoculturas são recomendadas na candidemia para confirmar o clareamento do fungo no sangue.

REFERÊNCIAS

ASLAM, S.; ROTSTEIN, C.; AST Infectious Disease Community of Practice. *Candida* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin. Transplant.*, v.33, n.9, p. e13623, 2019.

BASSETTI, M.; PEGHIN, M.; CARNELUTTI, A.; *et al.* Invasive Candida Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. **Transplant. Direct.** [Internet]. v.3, n.5, p.e156. Available from: Invasive Candida Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. doi:10.1097/TXD.0000000000000673.

DOI, A.M.; PIGNATARI, A.C.; EDMOND, M.B.; *et al.* Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. **PLoS ONE** [Internet]. v.11, n.1, p.e0146909. 2016 [cited 2021 jun 09]; Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146909> doi: 10.1371/journal.pone.0146909

HOGEN, R.; DHANIREDDY, K.K.; Invasive fungal infections following liver transplantation. **Curr. Opin. Organ. Transplant.**; v.22, n.4, p.356-363, 2017.

LUM, L.; LEE, A.; VU, M.; *et al.* Epidemiology and Risk factors for Invasive Fungal Disease in Liver transplant recipients in a tertiary transplant center. **Transpl. Infect. Dis.**, 2020; v.22, n.6, p. e13361.

PAPPAS, P.G.; KAUFFMAN, A.C.; ANDES, D.R.; *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.** [Internet]. v.62, n.4, p. e1–e50. 2016 [cited 2021 jul 06]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/62/4/e1/2462830>.doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.

ZUZA-ALVES, D.L.; SILVA-ROCHA, W.P.; CHAVES, G.M.; An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. **Front Microbiol** [Internet]. v.8, p.1927. 2017 [cited 2021 jul 23]; Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01927/full>. doi: 10.3389/fmicb.2017.01927.

CAPÍTULO 47

INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS

*Evelyne Santana Girão
Pablo Eliack Linhares de Holanda
Francisco José Cândido da Silva*

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 57 anos, acompanhado por cirrose hepática por álcool desde 2018. Foi submetido a transplante hepático (TH) em 28/10/2020, doador falecido, que apresentava IgG positivo para citomegalovírus (CMV). No pré-transplante, o receptor apresentava sorologia negativa para CMV, com IgM e IgG negativos. No pós-operatório, evoluiu com boa função do enxerto, sem complicações infecciosas, com alta hospitalar no 8º dia. Após 14 dias do TH, foi iniciada a monitorização da viremia com coletas semanais de PCR quantitativo para CMV e vigilância clínico-laboratorial. A primeira carga viral para CMV foi negativa. O segundo PCR para CMV foi de 6.259 UI/mL, estando o paciente assintomático e sem alterações laboratoriais. Foi iniciado tratamento preemptivo com ganciclovir EV, 5mg/kg, 12/12h, em regime de internação hospitalar. O paciente seguiu realizando cargas virais semanais para CMV, ao longo do tratamento, que durou 39 dias. O ganciclovir foi suspenso 1(uma) semana após a negativação da viremia, com PCR < 500 UI/mL. Após o término do tratamento, foi mantida a monitorização viral com coletas de PCR semanais. Durante todo o tratamento, o paciente manteve-se assintomático, sem síndrome viral e sem doença com acometimento de órgão alvo. Cerca de 14 dias após o término do ganciclovir, o

paciente apresentou nova positivação da PCR, sendo reintroduzido o tratamento com ganciclovir EV, com a evolução laboratorial expressa no Quadro 1. O segundo tratamento durou 36 dias, com necessidade de uso de filgrastim por leucopenia. Paciente recebeu alta clinicamente estável, sem profilaxia secundária, assintomático, sem disfunção do enxerto e com monitorização das cargas virais por mais 3 meses. Foi repetida a sorologia para CMV, que permaneceu negativa, tanto IgG como IgM.

Quadro 1 – Evolução das cargas virais para CMV

Data	Carga Viral CMV (UI/ml)	Observações
10/11/2020	< 500	
24/11/2020	6259	
08/12/2020	19.803	
15/12/2020	13.859	
22/12/2020	1.840	
28/12/2020	< 500	
04/01/2021	1.264	
18/01/2021	2.591	
25/01/2021	22.41	2º tratamento com ganciclovir EV de 25/01 até 30/02/2021
23/02/2021	< 500	
08/03/2021	831L	
29/03/2021	< 500L	
19/04/2021	1.375	
03/05/2021	2.009	Paciente permaneceu sem ganciclovir, assintomático
17/05/2021	< 500	

INTRODUÇÃO

A infecção por Citomegalovírus (CMV) é a doença oportunista mais comum em transplantados de órgãos sólidos (TOS). Cerca de 60% da população adulta já foi exposta ao vírus, a maioria das vezes nas duas primeiras décadas de vida. O CMV apresenta, além de efeitos diretos relacionados à infecção, ação indireta, resultando em parte de sua capacidade de modular o sistema imunológico, podendo levar à rejeição aguda ou crônica.

No transplante, a infecção pelo CMV pode ocorrer sob a forma de primo-infecção ou de reativação, após um longo período de latência. Em todos os candidatos a TOS, bem como em todos os doadores, deve-se estabelecer o *status* sorológico, por meio da identificação de anticorpos da classe IgG. Quando Doador +/Receptor- para CMV são comparados com D-/R-, há um aumento de 28% no risco de perda do enxerto e 36% no risco de mortalidade geral. Exceto que seja clinicamente indicado (ou seja, se houver suspeita de infecção primária por CMV), a dosagem do IgM para CMV não é recomendada rotineiramente devido ao risco potencial de resultados falso-positivos. A primo-infecção ocorre em receptores D+/R-, nos quais o vírus é transmitido pelo enxerto. Em receptores com IgG positivo, pode ocorrer a reativação viral, sendo os principais fatores de risco identificados: o uso de anticorpos depleteiros de linfócitos, o tipo de imunossupressão, tratamento de rejeição aguda, dentre outros.

Os métodos laboratoriais para o diagnóstico de CMV em TOS mais utilizados são: testes moleculares, antigenemia sérica e histopatológico. Os testes de detecção de ácido nucleico (NAAT) são os métodos de escolha para o diagnóstico de infecção por CMV após TOS. Devido à imunossupressão, esses pacientes têm dificuldade em expressar uma resposta robusta de anticorpos, dessa forma, a sorologia tem uma utilidade limitada, não sendo recomen-

dada para o diagnóstico de doença por CMV após o transplante. Os testes para detecção da antigenemia pp65 em leucócitos do sangue periférico vem em desuso, sendo substituído, na maioria dos centros, por mais testes moleculares. As principais desvantagens da antigenemia são a necessidade de processamento da amostra dentro de algumas horas (devido ao curto tempo de vida dos neutrófilos) e a falta de padronização do ensaio entre os centros.

Os sintomas mais comuns da infecção por CMV incluem febre, adinamia, artralgia, leucopenia e elevação de aminotransferases. O vírus também pode invadir alguns órgãos, ocasionando doenças como retinite, colite, miocardite, entre outras. Em receptores de TH, ainda há uma predileção pelo enxerto, podendo levar a quadros de hepatite. As abordagens para a prevenção de CMV em receptores de TOS variam entre diferentes populações de transplantados e perfis de risco.

Duas estratégias de redução de risco da doença pelo CMV estão disponíveis e devem ser adotadas em pacientes de alto risco: o tratamento preemptivo e a profilaxia universal. São considerados pacientes de alto risco aqueles com *match* sorológico D+/R- ou os que receberam indução com timoglobulina. Os receptores IgG positivo são considerados de médio risco e podem se beneficiar de uma das estratégias. A profilaxia universal consiste na administração de um antiviral, geralmente o valganciclovir, por cerca de 3 a 6 meses. Já o tratamento preemptivo consiste na monitorização regular da viremia, no pós-operatório, possibilitando o início precoce do tratamento com ganciclovir EV ou valganciclovir para os pacientes com viremia positiva, antes do surgimento de sintomas clínicos.

Ganciclovir EV é o tratamento de escolha para quadros graves ou com risco de morte, e para aqueles pacientes com carga viral muito alta ou com absorção gastrointestinal questionável. Valganciclovir e ganciclovir EV são igualmente eficazes para doenças leves a moderadas. O tempo de tratamento deve ser individualizado,

por no mínimo 2(duas) semanas, devendo ser suspenso somente após resolução de sintomas clínicos e negativação da viremia.

DISCUSSÃO

O CMV é um patógeno importante em TOS, particularmente em pacientes soronegativos com doadores soropositivos, que apresentam o maior risco de complicações associadas ao CMV. A profilaxia antiviral com valganciclovir é a estratégia de prevenção mais amplamente utilizada neste cenário, incluindo receptores de TH. No entanto, além da exposição prolongada à droga, que pode aumentar o risco de resistência e de efeitos colaterais, a profilaxia universal está associada à doença de início tardio, com incidência de até 18%, após a descontinuação da medicação.

No Serviço de Transplante Hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), a principal estratégia adotada para pacientes de alto risco (Doador CMV +/- receptor CMV -) consiste na monitorização semanal da viremia, com coleta de PCR quantitativo, seguida de tratamento preemptivo com ganciclovir EV se PCR > de 5000 UI/ml. Nos últimos anos, foi descontinuado o fornecimento de valganciclovir no nosso serviço, motivo pelo qual não realizamos de rotina, a estratégia profilática após a alta, exceto se disponibilidade da medicação.

A profilaxia antiviral e a terapia preemptiva têm suas vantagens e desvantagens. São escassos os ensaios clínicos que compararam diretamente as duas estratégias, e esses estudos apresentavam um número pequeno de pacientes, sendo a maioria em receptores de transplante renal. Um ensaio clínico recente, randomizado, controlado, que incluiu 205 receptores de fígado CMV D + / R-, demonstrou que a incidência da doença por CMV, em um ano, foi significativamente menor entre os pacientes que foram tratados com terapia preventiva quando comparados a profilaxia antiviral por 3 meses (9% & 19%, p=0,04). Resultados indiretos, incluindo a incidência

de infecção oportunista, rejeição e todas as causas de mortalidade, não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

A recorrência de viremia por CMV ocorre em até 35% dos receptores de TOS de alto risco. Na tentativa de reduzir a recorrência da doença, alguns centros optam pela profilaxia secundária com valganciclovir por 1-3 meses após a resposta clínica e virológica. No entanto, a eficácia dessa abordagem não está comprovada. Em estudos observacionais, a taxa de recidiva do CMV não foi significativamente diferente entre os pacientes que receberam ou não a profilaxia secundária. Se possível, a redução cautelosa da imunossupressão e o uso preferencial de everolimo devem ser considerados em quadros graves, em pacientes com linfopenia acentuada e naqueles com deficiência na função das células T específicas para CMV.

REFERÊNCIAS

- KOTTON, C.N.; KUMAR, D.; CALIENDO, A.M.; *et al.* The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. **Transplantation** [Internet]. v.102, n.6, p.900-931. 2018 Jun [cited 2021 aug 16]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2018/06000/The_Third_International_Consensus_Guidelines_on.13.aspx. doi:10.1097/TP.0000000000002191.
- MEESING, A.; RAZONABLE, R.R. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation. **Drugs.**, 2018, v.78, n.11, p.1085-1103.
- RAZONABLE, R.R.; HUMAR, A. Cytomegalovirus in solid organ transplant Recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. **Clin. Transplant.** [Internet]. v.33, n.9, p. e13512. 2019 Sep [cited 2021 jun 30]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13512>.doi: 10.1111/ctr.13512.

SINGH, N.; WINSTON, D.J.; RAZONABLE, R.R.; *et al.* Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive Donors: A Randomized Clinical Trial. **JAMA** [Internet]. v.323, n.14, p.1378-1387. 2020 Apr 14]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764457>. doi: 10.1001/jama.2020.3138.

SULLIVAN, T.; BRODGINSKI, A.; PATEL, G.; *et al.* The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients. **Transplantation.**, v.99, n.4, p.855-859, 2015.

CAPÍTULO 48

REJEIÇÃO CELULAR AGUDA

*José Telmo Valença Júnior
Lívia Melo Carone Linhares*

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 39 anos, realizou transplante hepático (TH) em fevereiro de 2021 por colangite esclerosante primária. Após trinta dias, evoluiu com aumento expressivo de aminotransferases (AST 980 U/L; ALT 1020 U/L), apesar de referir boa adesão ao tratamento e manter níveis séricos de tacrolimo entre 9 e 12 ng/mL. Ultrassonografia de abdome com doppler evidenciou índice de resistência da artéria hepática normal e ausência de dilatação de via biliar. Prosseguiu-se investigação com biópsia hepática (Foto 1). A amostra, com doze espaços porta, exibia moderado infiltrado inflamatório com linfócitos, eosinófilos e neutrófilos, além de irregularidade dos díctulos, vacuolização e focos de endotelite. Achados compatíveis com rejeição mediada por células T (RMCT) de grau moderado.

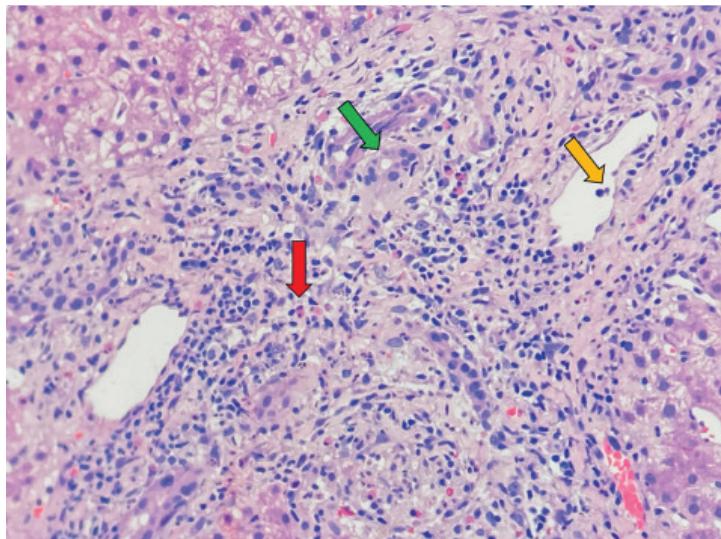


Foto 1- Lâmina de biópsia hepática (hematoxilina-eosina, X400)

Notas: Observa-se infiltrado inflamatório moderado no espaço-porta, contendo linfoblastos e eosinófilos (seta vermelha), agressão epitelial do ducto interlobular, com vacuolização citoplasmática e discreto pleomorfismo nuclear (seta verde), e infiltrado linfocitário agredindo endotélio venoso portal (seta amarela).

Realizada pulsoterapia com metilprednisolona (1000 mg/dia, por três dias) e mantido nível sérico de tacrolimo em torno de 10 ng/mL. Houve queda expressiva das aminotransferases por aproximadamente 15 dias, quando se estabilizaram em torno de 3 vezes o limite superior da normalidade. Neste momento, foi realizado PCR (*polymerase chain reaction*) para citomegalovírus (CMV), que demonstrou carga viral de 128.638 UI. Após 21 dias de ganciclovir, a carga viral negativou e as enzimas hepáticas normalizaram.

INTRODUÇÃO

O fígado possui função imunorregulatória única, que promove maior tolerância ao enxerto e dispensa a compatibilidade do

sistema HLA (*human leukocyte antigen*) entre doador e receptor, diferentemente do que ocorre com outros órgãos. Essa relativa tolerância está relacionada à exposição aos vários抗ígenos microbianos drenados pela veia porta, provenientes do trato gastrointestinal. Outra particularidade é a capacidade regenerativa desse órgão, que possibilita potencial reversão do dano celular causado por um episódio de rejeição.

Apesar disso, a RMCT, também conhecida como rejeição celular aguda (termo em desuso), ocorre em até 30% dos receptores, no primeiro ano após o TH. O real impacto de um episódio de RMCT precoce na sobrevida do paciente e do enxerto são controversos, mas, indubitavelmente, eventos repetidos ou refratários podem evoluir para rejeição crônica e aumentar as taxas de mortalidade e retransplante. Por esta razão, a maioria dos pacientes necessita de terapia imunossupressora durante toda a vida, o que confere um aumento do risco de infecções, neoplasias e doenças cardiovasculares.

As citocinas presentes no microambiente em que ocorre a apresentação dos抗ígenos do doador às células T CD4+ *naïve* do receptor determinam a linhagem em que esse linfócito irá se diferenciar, podendo induzir a uma resposta citopática ou imunorregulatória. A captação do órgão, a isquemia fria, o trauma cirúrgico e, por fim, a lesão de isquemia-reperfusão, induzem à liberação de citocinas pró-inflamatórias que geram o primeiro estímulo imunológico no receptor. A presença de interleucina (IL)-12 promove a ativação dos linfócitos T no padrão T *helper-1* (Th-1), que secretarão interferon gama, produzindo injúria celular. Em contraste, células T ativadas na presença de IL-4, se diferenciam em linfócitos Th-2, que irão produzir IL-4 e IL-5. O fator de transformação de crescimento (*transforming growth factor*- TGF) induz à expressão de Foxp3 e à diferenciação de células T em linfócitos T reguladores (Tregs), na ausência de citocinas pró-inflamatórias. Contudo, na

presença de IL-6 ou IL-21, o TGF irá estimular a diferenciação destas células em linfócitos produtores de IL-17 (Th-17), que são altamente citopáticos. Assim, a tolerância ou rejeição ao enxerto são determinados pelo equilíbrio relativo entre linfócitos citopáticos (Th-1 e Th-17) e linfócitos reguladores.

Fatores de risco para RMCT incluem receptores jovens e portadores de doença autoimune, tempo de isquemia fria prolongado, doador idoso e infecção por CMV. A vacinação no pós-TH também é descrita como gatilho. Destaca-se a má adesão à terapia imunossupressora, presente em até 15% a 40% dos casos, e muitas vezes associada à polifarmácia, falta de suporte social, depressão e baixo nível educacional e/ou cognitivo.

Não há sinais ou sintomas clínicos característicos da RCMT, e, na maioria das vezes, ela tem início assintomático, podendo evoluir, conforme a gravidade, com icterícia. A elevação das enzimas hepáticas pode levantar a suspeita, mas possui baixa especificidade e não se correlaciona com a gravidade. O padrão pode ser de lesão hepatocelular, colestática ou mista. Eosinófilos aumentados no sangue periférico podem reforçar a suspeita. Na falta de biomarcadores séricos específicos, a biópsia hepática é o exame “padrão-ouro”, apesar de ser invasiva e não isenta de complicações como dor e sangramento. A realização de biópsias protocolares pode beneficiar pacientes considerados de alto risco para rejeição. A RMCT caracteriza-se histologicamente por 3(três) achados principais: a) infiltrado inflamatório portal essencialmente linfocitário, com quantidade variável de eosinófilos; b) agressão ao ramo venoso portal (endotelite); e c) agressão ao epitélio ductal biliar (ductulite). Cada um desses itens recebe pontuação de acordo com a gravidade (1- leve, 2- moderado ou 3- acentuado), cuja soma irá compor o índice de atividade de rejeição (IAR).

A RMCT é classificada como precoce, quando ocorre até os seis meses de TH, ou tardia, quando ocorre após os seis primei-

ros meses. A RMCT precoce é o tipo mais comum e ocorre em 10-40% dos transplantados, principalmente no primeiro mês. A RMCT tardia possui particularidades como hepatite de interface ou hepatite lobular, infiltração por plasmócitos e perivenulite, definida como inflamação em zona 3 (centrilobular), e tipicamente menos ductulite que a RMCT precoce. Em até 10% dos casos, principalmente nos mais tardios, o quadro histológico assemelha-se ao da hepatite autoimune.

Drogas imunossupressoras são combinadas para atingir ação potente e segura no pós-TH inicial, sendo gradualmente reduzidas nos primeiros meses. Com a redução da inflamação no enxerto e o clareamento das células apresentadoras de抗ígenos do doador, o órgão transplantado progressivamente se adapta ao receptor, reduzindo a imunogenicidade e o risco de rejeição. A tolerância operacional pode ser alcançada em até 20% dos adultos e 65% das crianças que transplantaram o fígado.

DISCUSSÃO

A descoberta dos inibidores da calcineurina, substância que participa na transcrição do primeiro sinal para ativação do linfócyto T, foi um grande marco na sobrevida dos receptores de órgãos sólidos. Em 1970 descobriu-se a ciclosporina, e em 1984, o tacrolímo, droga com potência imunossupressora *in vitro* 50 a 100 vezes maior que a primeira. No entanto, a imunossupressão não evoluiu significativamente nos últimos trinta anos, e continuamos a utilizar medicamentos que não possuem alvo específico e, portanto, possuem maior potencial deletério. A imunossupressão ainda se baseia no julgamento clínico, nas enzimas hepáticas e nos níveis séricos dos imunossupressores, enquanto o real *status* imunológico do indivíduo é apenas presumido. Encontrar o nível de imunossupressão ideal não é tarefa fácil, devendo ser levados em consideração: idade do paciente, comorbidades, causa e tempo de transplante.

No caso relatado, apesar do nível teoricamente adequado de tacrolimo, o paciente evoluiu com RMCT moderada, reflexo de não possuirmos um bom marcador para a imunidade celular que oriente a individualização da imunossupressão. Por ser um indivíduo jovem, com doença autoimune, necessitava de níveis mais elevados de imunossupressores do que o usual.

Outro ponto relevante é a adesão à terapia imunossupressora. O paciente apresentava níveis séricos estáveis de tacrolimo, indicando boa aderência. No entanto, em muitos casos de RMCT, o próprio paciente afirma uso irregular ou observamos variação dos níveis séricos a despeito da manutenção da dose prescrita. Resalta-se a importância da abordagem multidisciplinar (psicólogos, farmacêuticos, enfermeiros, assistentes sociais) como parte da prevenção e tratamento da ocorrência de RMCT.

Biomarcadores séricos que indiquem rejeição ou tolerância ao enxerto estão sendo estudados e no futuro, provavelmente, se tornarão ferramentas importantes. A terapia personalizada e bem embasada será capaz de evitar episódios de rejeição por imunossupressão insuficiente, ou infecções e neoplasias causadas pelo excesso desta.

A terapia de primeira linha para a RMCT moderada e grave baseia-se no uso dos corticosteróides, além do aumento da imunossupressão de base para manutenção da resposta terapêutica. No caso da RMCT leve, apenas o aumento da dose do inibidor de calcineurina costuma ser suficiente.

Em nosso serviço, utilizamos metilprednisolona na dose de 1000 mg/dia por três dias, retornando para a dose de corticoide que o paciente utilizava anteriormente. Em 2002 conduziu-se um dos únicos estudos que compararam regimes de metilprednisolona no tratamento da RMCT em TH. Nesse estudo, o grupo A (18 pacientes) recebeu metilprednisolona na dose 1000 mg no primeiro dia, 200 mg no segundo, com redução gradual de 40 mg/d

até 20 mg/d, enquanto o grupo B (20 pacientes) recebeu três dias consecutivos de metilprednisolona 1000 mg/dia, retornando para 20 mg/dia no quarto dia. A resolução da rejeição (comprovada por biópsia) ocorreu em 83,3% do grupo A e 50% do grupo B ($p<0,05$), com menor incidência de infecções.

Aproximadamente, 60% a 90% dos episódios de RMCT precoce respondem a uma única pulsoterapia com corticosteróide. Uma segunda sessão pode ser necessária em 10% a 15% dos casos. Apenas 5% a 15% dos pacientes vão apresentar rejeição resistente ao corticóide, e nesses casos, a terapia de segunda linha utilizada atualmente é a timoglobulina.

A RMCT tardia que não responde ou responde parcialmente ao corticóide possui risco elevado de progredir para rejeição crônica e perda do enxerto. Felizmente, a frequência desse evento é baixa. No caso da rejeição com infiltrado plasmocitário, o tratamento é semelhante ao da hepatite autoimune, acrescentando ao esquema imunossupressor a prednisona (20 a 40mg/d) e azatioprina (1 a 2 mg/kg/dia). A prednisona deve ser reduzida em quatro a oito semanas, até dose de manutenção entre 5 e 10mg/dia. Novos dados sugerem o uso do micofenolato como substituto da azatioprina.

Uma vez ajustado o esquema imunossupressor, é importante atentar para possíveis complicações metabólicas e infecciosas. A pulsoterapia com corticosteróide está associada principalmente a hipertensão, hiperglicemia e alterações no sono e humor. Além disso, há maior predisposição a infecções bacterianas, virais e fúngicas, de forma que as profilaxias utilizadas nos primeiros meses após o TH devem ser instituídas novamente por período de três meses. No caso apresentado, o paciente apresentou reativação do CMV, diagnosticada por meio da vigilância da carga viral e tratada de forma preventiva. O uso do valganciclovir em dose profilática, quando disponível, é uma boa alternativa à vigilância infecciosa.

REFERÊNCIAS

- DEMETRIS, A.J.; BELLAMY, C.; HÜBSCHER, S.G.; *et al.* 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. **Am. J. Transplant.** [Internet]. v.16, n.10, p.2816-2835. 2016 Oct [cited 2021 jun 06]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.13909>.doi:10.1111/ajt.13909.
- GERMANI, G.; RODRIGUEZ-CASTRO, K.; RUSSO, F.P.; *et al.* Markers of acute rejection and graft acceptance in liver transplantation. **World J. Gastroenterol** [Internet]. v.21, n.4, p.1061-8. 2015 Jan 28 [cited 2021 jul 31]doi: 10.3748/wjg. v21.i4.1061.
- HARRINGTON, C.R.; YANG, G.Y.; LEVITSKY, J.; Advances in Rejection Management: Prevention and Treatment. **Clin. Liver Dis.** [Internet]. v.25, n.1, p.53-72. 2021 Feb [2021 jun 16]; Available from: doi: 10.1016/j.cld.2020.08.003.2020.02155/full. doi: 10.1016/j.cld.2020.08.003.
- RONCA, V.; WOOTTON, G.; MILANI, C.; CAIN, O. The Immunological Basis of Liver Allograft Rejection. **Front. Immunol** [Internet]. v.11, p.2155. 2020 Sep [cited 2021 jun 26]; Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.02155/full> doi: 10.3389/fimmu.2020.02155.
- SÁNCHEZ-FUEYO, A.; STROM, T.B. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. **Gastroenterology** [Internet]. 2011 Jan [2021 aug 14]; v.140, n.1, p.51-64. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)01610-0/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)01610-0/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F) doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.059.
- VOLPIN, R.; ANGELI, P.; GALIOTO, A.; *et al.* Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. **Liver Transpl.** [Internet]. v.8, n.6, p.527-34. 2002 Jun [cited 2021 jul 26]doi: 10.1053/jlts.2002.33456.

CAPÍTULO 49

REJEIÇÃO CRÔNICA NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

João Ivo Xavier Rocha

Ítalo Cordeiro Moreira

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, atualmente com 15 anos, transplantado de fígado aos 4(quatro) anos de idade, em 2013, por cirrose secundária a hepatite autoimune. Durante acompanhamento ambulatorial, passou a apresentar má adesão medicamentosa e diversos problemas familiares e sociais, incluindo relato de uso de drogas lícitas e ilícitas. Após aproximadamente 6 meses de acompanhamento irregular, verificou-se disfunção importante de enxerto. Biópsia hepática revelou rejeição crônica em fase de cirrotização. Evoluiu com colestase progressiva, mesmo com elevação do nível de tacrolímo. Em reunião multidisciplinar, com avaliação prévia da psicologia e do serviço social, foi decidido por retransplante hepático. Foi submetido a retransplante hepático, com doador falecido de 45 anos, em dezembro de 2020. Procedimento com boa perfusão do enxerto, com transfusão de 3(três) concentrados de hemácias, tempo de isquemia fria de 6 horas e quente de 30 minutos. O anatomo-patológico do explante evidenciou intensa ductopenia, compatível com rejeição crônica. Necessitou de terapia renal substitutiva temporária, recebendo alta no 20º dia de pós-operatório, com enzimas hepáticas normais. Em abril de 2021, cerca de 4 meses após o retransplante, apresentou elevação importante de amino-

transferases (AST=638 U/L e ALT=928 U/L) e bilirrubina total de 7,8mg/dl. Como havia relato de suspensão do tacrolimo, optamos por pulsoterapia imediata com 1(um) grama de metilprednisolona endovenosa por 3 dias. Apresentou melhora importante, clínica e laboratorial, recebendo alta hospitalar com enzimas hepáticas normais. Ultrassom com doppler dos vasos hepáticos sem achados anormais (artéria hepática com IR 0,6, ausência de dilatação de via biliar e bom fluxo portal). Biópsia hepática deste novo episódio evidenciou rejeição crônica tardia leve. Última consulta ambulatorial em dezembro de 2021, em uso de tacrolimo 7mg 2x dia com nível sérico de 7 ng/mL dia, prednisona 5 mg/dia, micofenolato de sódio 360mg 2x dia. Exames laboratoriais: AST=12 U/L; ALT=11 U/I; bilirrubinas=0,54 mg/dL; creatinina=1,2 mg/dL.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático é a terapia definitiva para pacientes com cirrose hepática descompensada. Os resultados atualmente são excelentes, com sobrevida média reportada por muitos grupos, em 5 anos, de aproximadamente 88%.

A imunossupressão baseada nos inibidores de calcineurina, a partir da década de 1980, alavancou os transplantes de órgãos sólidos. Mesmo assim, no transplante de fígado, a incidência de rejeição aguda é bastante elevada, variando de 25-46% no primeiro ano do transplante, principalmente nos primeiros 10 dias de pós-operatório e ocorrendo na quase totalidade dos casos nos primeiros 2 meses.

De uma forma geral, um único episódio de rejeição aguda não compromete a função do enxerto. Porém, episódios repetidos podem levar a disfunção hepática importante. A rejeição crônica no TH é bem menos frequente do que a observada nos transplantes renal e cardíaco, onde é uma causa comum de perda do enxerto.

A rejeição no transplante de fígado é classificada como aguda

ou crônica, dependendo do tempo de instalação, da reversibilidade e dos achados histológicos do infiltrado inflamatório. Os achados para ambos os tipos de rejeição, muitas vezes se sobrepõem, levando a dúvidas quanto ao uso das terminologias aguda e crônica. A rejeição celular aguda é bem definida pela tríade de *Snover* - inflamação periportal, colangite não destrutiva supurativa e endoteliite; enquanto a rejeição crônica é caracterizada pela ductopenia, frequentemente vista sem a presença de infiltrado inflamatório, mesmo que muitas vezes esteja acompanhada de endarterite ou isquemia de zona 3.

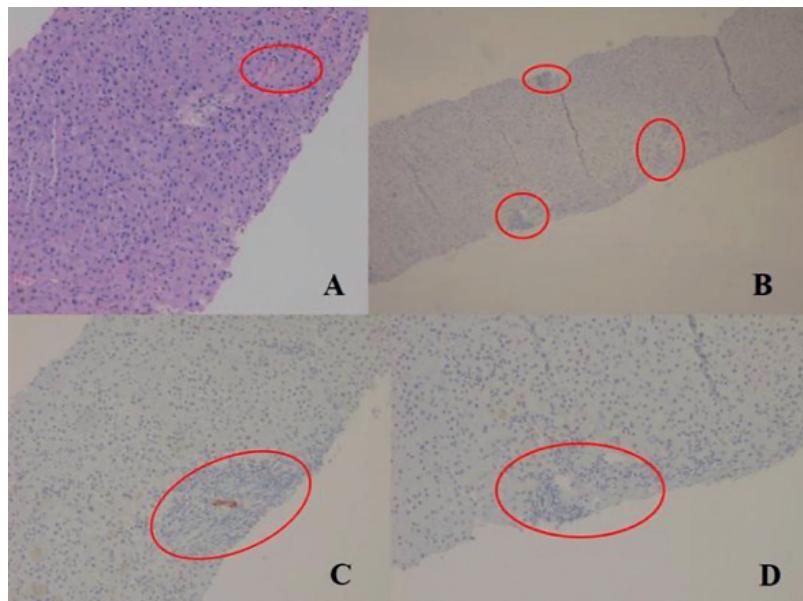


Figura 1 – Rejeição crônica

Fonte: (NARENDRA *et al*, 2017).

Notas: A: Atresia de espaços portais; B-D: Imuno-histoquímica com CK 19 mostrando a baixa predominância de ductos em paciente com rejeição crônica.

Aproximadamente 10% dos enxertos com biópsias de rejeição celular aguda, desenvolvem ductopenia. Esses pacientes podem evoluir com necessidade de retransplante por disfunção grave do enxerto devido a rejeição crônica.

A rejeição celular é um fenômeno imunológico mediado por células T e complexos de histocompatibilidade. Alguns fatores de risco, sabidamente conhecidos, como etnia negra, cirrose por hepatopatia autoimune ou por infecção pelo vírus da hepatite C, doador idoso, tempo de isquemia fria prolongada e hepatite fulminante são associadas a maior risco de rejeição. Em contrapartida, pacientes transplantados por cirrose alcoólica parecem menos predispostos a desenvolvê-la.

A rejeição crônica geralmente se apresenta como uma doença colestática progressiva, associada a disfunção importante do enxerto. Ela ocorre em 3-17% dos receptores, e sua incidência é menor em pacientes utilizando regimes imunossupressores baseados em tacrolimo.

Os diagnósticos diferenciais da disfunção do enxerto após transplante de fígado estão representados no quadro abaixo:

Quadro 1 – Diagnósticos diferenciais da rejeição crônica

CATEGORIA	ETIOLOGIA	TEMPO APÓS TRANSPLANTE
Complicações cirúrgicas	Trombose da artéria hepática	Mais comum nos primeiros dias de pós-operatório
	Complicações biliares	A qualquer momento
Infecções	Citomegaloviroses e infecções virais atípicas	Mais chances nos primeiros meses

Continuação

Rejeição	Rejeição Celular Aguda	A qualquer momento, principalmente nos 3 meses iniciais
	Rejeição Crônica	Meses a anos após transplante
	Mediada por anticorpos	Variável na literatura, dependente da imunologia envolvida
	Mediada por plasmócitos	Meses a anos após transplante
Recorrência da doença de base	Hepatite C, Hepatite B, Esteato-hepatite não alcoólica, Hepatite Autoimune, Cirrose biliar primária, Colangite esclerosante primária	Geralmente 1(um) ano após o transplante, vírus podem se manifestar a qualquer momento

Fonte: Adaptado de Narenda *et al*, 2017.

De uma forma geral, fatores autoimunes são predisponentes tanto para a rejeição aguda quanto para a crônica. Condições clínicas autoimunes que levaram a cirrose hepática e a necessidade do transplante de fígado estão associadas a maior risco para rejeição, como a colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária e hepatite autoimune.

Outros fatores de risco que podem ser citados são infecção por citomegalovírus, baixo nível ou não aderência aos imunossupressores, extremos de idade dos receptores, elevada idade dos doadores, doador masculino e receptor feminino, tempo de isquemia fria elevada e receptores de doadores falecidos.

No transplante hepático com doador vivo, receptor e doador geralmente mantêm grau de parentesco próximo; apesar de

não haver consenso nos estudos, fatores genéticos devem manter as menores taxas de rejeição aguda e crônica vistas nesta população.

A rejeição crônica também é mais comum em pacientes que apresentam múltiplos episódios de rejeição aguda e parece também ter relação com a severidade desses episódios. Pacientes retransplantados por rejeição crônica também apresentam maior risco de desenvolver episódios de rejeição no novo enxerto.

DISCUSSÃO

A rejeição crônica é uma das principais causas de disfunção tardia do enxerto hepático, podendo ser responsável pela baixa sobrevida observada nesses pacientes. Os resultados do transplante de fígado, de uma forma geral, melhoraram com adoção de regimes imunossupressores mais modernos. Enquanto na era da ciclosporina, a rejeição crônica era muito mais frequente, com a introdução de esquemas baseados em tacrolimo, essa taxa caiu para cerca de 3%.

O fígado transplantado parece diferir de outros órgãos sólidos pelo fato da rejeição crônica poder ser revertida em alguns pacientes. De uma forma geral, o tratamento da rejeição crônica é a otimização da terapêutica imunossupressora, baseada na possível identificação de fatores confundidores, reservando o retransplante para aqueles não respondedores.

A patogênese da rejeição crônica é multifatorial e complexas vias da imunidade estão envolvidas em todo o processo. Alguns estudos tentaram mostrar benefício no uso de inibidores da mTOR (sirolimo e everolimo), como um agente adicional potencializador do regime imunossupressor nesses pacientes. Essas medicações parecem prover um sítio adicional de ação na cascata da imunidade envolvida em todo este processo e ainda prover uma imunossupressão adicional, poupando efeitos colaterais dos inibidores da calcineurina ou dos corticoides em doses mais elevadas. Alguns estudos chegaram a reportar que, com a adição dessas medicações,

a rejeição crônica poderia ser revertida em até metade dos casos. Em um estudo usando inibidores da mTOR em 16 pacientes com rejeição crônica, Nishita e colaboradores encontraram resposta satisfatória em 8(oito) desses pacientes.

A sobrevida global e a do enxerto são menores em pacientes submetidos ao retransplante de fígado. No entanto, essa é a única opção após falha da otimização da imunossupressão e com a evolução da disfunção do enxerto. O retransplante apresenta grau de dificuldade técnica superior, podendo transformar o ato operatório em um grande desafio, mesmo para muitos cirurgiões experientes.

No caso em discussão, a má adesão à terapia medicamentosa, foi o fator primordial. Adolescentes transplantados requerem atenção especial da equipe multiprofissional, incluindo apoio psicológico. Mesmo em pacientes com boa adesão terapêutica, novos episódios de rejeição são extremamente comuns, requerendo vigilância contínua.

REFERÊNCIAS

- ASCHER, N.L.; STOCK, P.G.; BUMGARDNER, G.L.; *et al*; Infection and rejection of primary hepatic transplant in 93 consecutive patients treated with triple immunosuppressive therapy. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.167, n.6, p.474-484. 1988.
- BEYZAEI, Z.; SHOJAZADEH, A.; GERAMIZADEH, B.; The role of regulatory T cells in liver transplantation, **Transplant Immunology** [Internet]., v.70, n.3, 2021 [cited 2021 jul 31]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327421001520?via%3Dihub.doi: https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101512>.
- DEMETRIS, A.J.; RUPPERT, K.; DVORCHIK, I.; *et al*. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. **Transplantation**, v.74, n.9, p.1290–1296. 2002.

DOUSSET, B.; CONTI, F.; CHERRUAU, B.; *et al.* Is acute rejection deleterious to long-term liver allograft function? **J. Hepatol.**, 1998; v.29, n.4, p.660–668.

NARENDRA, S.C.; SAIGAL, S.; RINKESH, K.; *et al.* Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. **J. Clin. Exp. Hepatol** [Internet]. v.7, n.4, p.358–366.2017[cited 2021 jun 08];Available from: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(17\)30467-X/full-text.doi:https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.10.003](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(17)30467-X/full-text.doi:https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.10.003).

SEILER, C.A.; RENNER, E.L.; CZERNIAK, A.; Early acute cellular rejection: no effect on late hepatic allograft function in man. **Transpl. Int.**; v.12, n.3, p.195–201, 1999.

SHAKED, A.; GHOBRIAL, R.M.; MERION, R.M.; *et al.* Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. **Am. J. Transplant.**; v.9, n.2, p.301–308, 2009.

WIESNER, R.H.; LUDWIG, J.; VAN HOEK, B.; *et al.* Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. **Hepatology**, v.14, n.4 Pt 1, p.721–729, 1991.

CAPÍTULO 50

DISFUNÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO

Dirk Schreen
Humberto de Freitas Campos Costa

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 62 anos, portador de cirrose hepática de etiologia alcoólica, em abstinência há 8 anos, com histórico de múltiplos episódios de internação devido à encefalopatia hepática e paracenteses de alívio por ascite refratária. Na admissão ao serviço, apresentava estado geral regular, icterícia, ascite tensa e edema em membros inferiores. Os exames laboratoriais à admissão mostraram Hb = 11,8g/dL; leucócitos = 8160/ μ L; plaquetas = 96000/ μ L; bilirrubinas totais = 3,4mg/dL, albumina = 2,7; RNI = 1,74; AST 58U/L; ALT 42U/L; creatinina = 2,02mg/dL e ureia 59mg/dL. Grupo sanguíneo A, classificado como CHILD C13 e MELD-Na 24. Imagens abdominais (US e TC) mostravam sinais de hepatopatia crônica e presença de ascite moderada/acentuada. Endoscopia digestiva alta evidenciou varizes de esôfago de grosso calibre. O paciente foi inscrito na fila de transplante de fígado com MELD-Na 27. Após 63 dias, foi internado para transplante hepático com doador falecido por AVC hemorrágico, 46 anos, do grupo sanguíneo A. Após anestesia geral e monitorização, foi realizada hepatectomia pela técnica *piggyback* e anastomoses padrão com o enxerto, com transfusão de 4(quatro) concentrados de hemácias, 2(dois) plasmas frescos congelados e 10 crioprecipitados. Após o transplante, o paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica,

acidose moderada a importante, elevação do lactato, e dificuldade em despertar, com os seguintes exames: AST = 7296U/L; ALT = 1121U/L; bilirrubinas = 6,71mg/dL; RNI = 3,2; ureia = 62mg/dL; creatinina = 2,7mg/dl; plaquetas 28.000/ μ L. US doppler de urgência com vasos hepáticos normais. Com a hipótese diagnóstica de não função primária do enxerto, foi relistado como prioridade máxima para retransplante, de acordo com a legislação vigente. Em menos de 24 horas, recebeu novo enxerto de doador falecido por AVC hemorrágico, 69 anos, do grupo sanguíneo O. O explante apresentava vasos pérviros, porém, com extensas áreas de necrose (Foto 1). O TH foi realizado pela tecnica *piggyback* modificada por anastomose cava-caval látero-lateral, com transfusão de 4(quatro) concentrados de hemácias, 2(dois) plasmas frescos congelados, 10 crioprecipitados, 1(um) buffycoat de plaquetas e 1g de ácido aminocaproico. Evoluiu com bom funcionamento do novo enxerto, queda progressiva das enzimas e resolução da colestase, recebendo alta no 13º P.O. À alta, apresentava Hb= 7,9g/dL; leucócitos=12.410/ μ L, plaquetas=144.000/ μ L; sódio=134mMol/L; AST=32mg/dL; ALT=78mg/dL; bilirrubina total=1,24mg/dL e RNI=1,1. Evoluiu com insuficiência renal, necessitando de hemodiálise por mais 4 meses após a alta, tendo tido intercorrências como infecção do cateter e pielonefrite. Hoje, mais de 1(um) ano após o transplante, segue em acompanhamento ambulatorial regular, em uso de dose baixa de tacrolimo, com enzimas e função hepática normais e creatinina em torno de 1,7mg/dL.

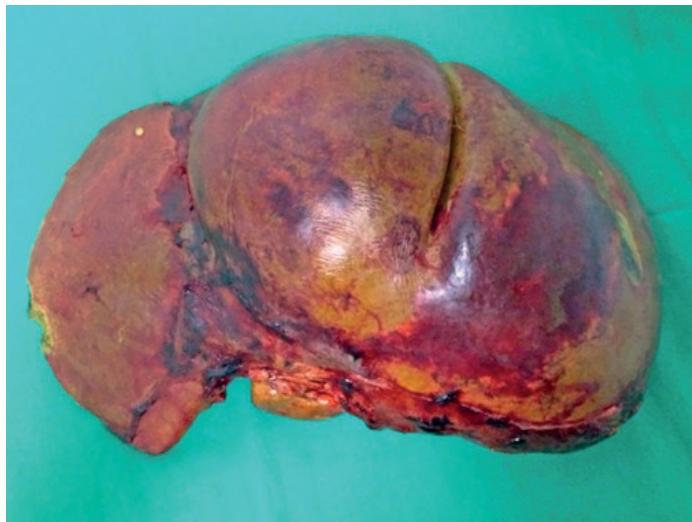


Foto 1 – Explante com extensas áreas de necrose, compatível com NFE

INTRODUÇÃO

O bom funcionamento do enxerto no pós-operatório do transplante é condição imprescindível para a boa evolução do paciente. Alterações em sua função podem aumentar, em muito, a morbimortalidade no pós-operatório. É importante o reconhecimento precoce dessas situações, para que a conduta mais apropriada seja tomada. Em boa parte desses casos, o retransplante acaba por ser o tratamento necessário.

A incidência de disfunção primária do enxerto (DPE) varia muito conforme o serviço, pois depende de uma série de fatores, desde condições do pré-operatório, até intercorrências no intra e pós-operatório. Depende, também, dos critérios utilizados para sua definição. Neste quesito, embora a literatura em geral classifique a disfunção do enxerto considerando as enzimas hepáticas e outros parâmetros laboratoriais (vide Quadros 1, 2 e 3 abaixo), é importante observar que trata-se de uma situação clínica, mais

do que um diagnóstico laboratorial. Assim, podemos nos deparar com pacientes que apresentam níveis elevados de enzimas hepáticas ou alterações importantes das provas de coagulação, mas que evoluem sem intercorrências, enquanto outros, com enzimas mais próximas do aceitável, acabam por ter má evolução.

Quadro 1 – Classificação da Função Hepática após o Transplante de Fígado

Situação	Sigla	Condições para o diagnóstico
Função Normal	NIF	Enxerto com função normal ou rápida recuperação
Função Inicial Ruim ou Disfunção Precoce do Enxerto	IPF ou EGD	Função do enxerto ruim com elevação das transaminases e persistência de hiperbilirrubinemia
Não Funcionamento Primário	PNF	Morte ou necessidade de retransplante na primeira semana do pós-operatório
Não Funcionamento Primário Tardio	dPNF	Função inicial normal ou limítrofe, que evolui para morte ou necessidade de retransplante entre os dias 8 e 30
Disfunção por Desproporção Enxerto/Receptor	SFSD	IPF ou EGD em situações em que a relação peso do enxerto/peso do receptor é inferior a 0.8%
Não Funcionamento por Desproporção Enxerto/Receptor	SFSNF	PNF em situações em que a relação peso do enxerto/peso do receptor é inferior a 0.8%

Fonte: PETROWSKY; BUSUTTIL, 2015.

Quadro 2 – Definição de Função Inicial Ruim e Disfunção Precoce do Enxerto

Autor, Ano	Termo	Critérios para Definição
Ploeg <i>et al</i> ®, 1997	Função Inicial Ruim	- TGO acima de 2000 unidades/L nos primeiros 7 dias - Tempo de Protrombina acima de 16s nos primeiros 7 dias
Ardiet <i>et al</i> ®, 1999	Disfunção Inicial do Enxerto Grave	- TGO ou TGP acima de 2500 unidades/L nos 3 primeiros dias
Nanashima <i>et al</i> ®, 2002	Função Inicial do Enxerto Ruim	- TGO ou TGP acima de 1500 unidades/L nos 3 primeiros dias
Silbermuer <i>et al</i> ®, 2007	Função Inicial do Enxerto Ruim	- TGO acima de 25000 unidades/L e - Necessidade de fatores de coagulação por mais de 2(dois) dias
Olthoff <i>et al</i> ®, 2010	Disfunção do Enxerto Precoce	Um ou mais dos critérios: - Bilirrubina acima de 10mg/dL no 7ºPO - INR igual ou acima de 1.6 no 7ºPO - TGO ou TGP acima de 2000 unidades/L nos primeiros 7 dias

Fonte: (PETROWSKY; BUSUTTIL, 2015).

Para facilitar a discussão do tema, vamos considerar a DPE como a ocorrência tanto da função inicial ruim (FIR), quanto do não funcionamento do enxerto (NFE). Segundo a literatura, a FIR ocorre em 16% a 27% dos pacientes, enquanto a NFE ocorre de 2% a 10%. É compreensível que grupos ou países que precisem se utilizar de doadores com critérios expandidos tenham maior incidência de DPE.

A DPE pode ser causada por variadas situações, incluindo desde fatores relacionados ao doador, até intercorrências durante a cirurgia ou características do receptor. O quadro a seguir resume as principais causas, de acordo com a literatura.

Quadro 3 – Fatores de risco para DPE

Fatores relacionados ao doador

- Idade avançada
- Esteatose do enxerto acima de 30%
- Na acima de 155mEq/L
- Uso de vasopressores em doses elevadas
- AVC como causa de óbito
- Permanência prolongada em UTI
- Intervalo prolongado entre a morte encefálica e a captação
- Small-for-size (enxerto com menos de 0.8% do peso do receptor)

Fatores relacionados à captação

- Isquemia fria maior que 12h
- Doador com coração parado

Fatores relacionados à cirurgia

- Tempo cirúrgico prolongado
- Sangramento importante, requerendo politransfusão
- Instabilidade importante, com uso de altas doses de vasopressores

Fatores relacionados ao receptor

- Retransplante
- Paciente com grande necessidade de suporte intensivo no pré-operatório
- Uso de vasopressores em doses elevadas
- Insuficiência renal

Fonte: (PETROWSKY; BUSUTTIL, 2015).

A possibilidade de DPE pode ser prevista desde o momento da captação. Embora nenhum dos fatores citados anteriormente (vide Quadro 3) seja absoluto na determinação da ocorrência da DPE, a presença de um ou mais deles deve servir de alerta para o possível risco.

Já durante a cirurgia, a produção de bile é um bom preditor do funcionamento do enxerto e sua ausência sugere alguma disfunção. Durante o pós-operatório, a suspeita do quadro clínico de DPE ocorre quando se observa hipotensão refratária, falha no despertar, acidose, aumento do lactato sérico, hipotermia, hipoglicemia, quase sempre acompanhados de disfunção renal, associados à elevação das enzimas hepáticas (AST e ALT) e coagulopatia.

Embora haja outros quadros clínicos que devam ser considerados no diagnóstico diferencial, notadamente quadros sépticos, o conjunto dessas alterações no pós-transplante precoce deve imediatamente levar à suspeita da DPE. A elevação das bilirrubinas pode ocorrer mais tarde, mas nem sempre está associada à DPE. É essencial, nesta fase, descartar complicações vasculares como trombose da artéria hepática ou da veia porta, através de US Doppler. Essas situações são passíveis de resolução cirúrgica.

A DPE, com frequência, evolui com recuperação da função hepática. No entanto, disfunção renal com necessidade de hemodiálise, e infecções associadas, aumentam o tempo de internamento e os custos, além de reduzirem a sobrevida do paciente. Independentemente da realocação ou não do paciente na fila de transplante, o tratamento deve priorizar a substituição das funções vitais alteradas pela DPE. Assim, suporte hemodinâmico com vasopressores, ventilação mecânica prolongada por rebaixamento do nível de consciência ou coma, correção da acidose através da reposição de bicarbonato ou diálise, evitar hipoglicemias, corrigir distúrbios da coagulação através da reposição de plasma, dentre outros, são as principais condutas necessárias nesta fase.

Em muitos casos, após dois ou três dias, há uma gradual recuperação da função hepática, levando à estabilização do quadro e retirada gradativa das medidas de suporte. O aparecimento de um eventual enxerto durante esse período deve levar a equipe a pesar o risco-benefício de uma nova intervenção. No entanto, na experiência do nosso serviço, quando não há uma clara recuperação do paciente nos três primeiros dias de pós-operatório, o retransplante deve ser realizado.

Em casos mais extremos, em que se nota que o próprio enxerto isquêmico agrava a situação hemodinâmica, há grupos que advogam a hepatectomia total com shunt porto-caval, mantendo o paciente anepático até o retransplante, e colocando-o em prioridade máxima na lista de transplante

DISCUSSÃO

Embora não haja uma estatística real de DPE no nosso serviço, esses casos ocorrem com frequência, devido a múltiplos fatores como a necessidade de utilização de enxertos com critérios expandidos, desafios logísticos, problemas na captação e as próprias dificuldades inerentes ao transplante. No entanto, a grande maioria desses pacientes acaba por ter boa evolução, quer seja por se recuperarem progressivamente com as medidas de suporte, quer seja por serem submetidos a um retransplante a tempo.

Compreensivelmente, acabam por ter tempo de internação em UTI e hospitalar mais prolongado, com maiores custos em seu tratamento, especialmente se desenvolvem insuficiência renal dialítica ou quadros sépticos. Mesmo tardivamente, parte desses pacientes acabam por ter mais complicações, com reinternações mais frequentes, complicações decorrentes de colestase e relacionadas à necessidade prolongada de diálise.

O paciente aqui descrito apresentou quadro característico de NFE. Foi rapidamente relistado e recebeu o retransplante em 24 horas. Ainda assim, acabou por desenvolver disfunção renal dialítica. Teve um período de internação de 14 dias, quando o habitual do serviço é de aproximadamente 7 dias, e voltou a apresentar complicações ambulatoriais, com problemas relacionados ao cateter de diálise e reinternação por pielonefrite.

Concluindo, a DPE é uma situação potencialmente letal, que deve ser evitada a todo custo pelas equipes de transplante. Para tanto, cuidados na seleção dos doadores, na técnica de captação, no acondicionamento e transporte do enxerto, e evitar intercorrências durante a cirurgia se tornam ferramentas fundamentais para evitar esses quadros e suas terríveis consequências.

REFERÊNCIAS

- AGOPIAN, V.G.; PETROWSKY, H.; KALDAS, F.M.; *et al.* The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single centre. **Ann. Surg.**, v.258, n.3, p.409-421, 2013.
- DERBISZ, K.; KRÓL, R.; NYLEC, M.; *et al.* Recipient-related preoperative and intraoperative risk factors for primary graft dysfunction after orthotopic liver transplantation. **Transplant. Proc.**, v.50, n.7, p.2018-2021, 2018.
- JOHNSON, S.R.; ALEXOPOULOS, S.; CURRY, M.; Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. **Am. J. Transplant.**, v.7, p.1003-1009, 2007.
- NEVES, D.B.; SALVALAGGIO, P.; RUSI, M.B.; Disfunção primária do enxerto hepático: definições, critérios diagnósticos e fatores de risco. **Einstein**, v.14, n.4, p.567-572, 2016.
- NOVELLI, G.; ROSSI, M.; POLI, L.; *et al.* Primary nonfunction: timing retransplantation versus hemodynamic parameters and kidney function. **Transplant Proc.**, v.40, n.6, p.1854-1857, 2008.
- PETROWSKY, H.; BUSUTTIL, R.W.; Graft Failure. In: BUSUTTIL RW, KLINTMALM GB. **Transplantation of the liver**. 3. ed. Saunders. p.960-974, 2014.
- SALVIANO, M.E.M.; LIMA, A.S.; TONELLI, I.S.; *et al.* Disfunção e não função primária do enxerto hepático: revisão integrativa. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.46, n.1, 2019.
- SILBERHUMER, G.R.; POKORNY, H.; HETZ, S.H.; *et al.* Combination of extended donor criteria and changes in Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. **Transplantation**, v.83, n.5, p. 588-592, 2007.

CAPÍTULO 51

COMPLICAÇÕES BILIARES

Amaury de Castro Filho

Miguel Ângelo Nobre e Sousa

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza

Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 56 anos, portador de hipertensão portal por esquistossomose, complicada por hemorragia digestiva alta em 2013. Dois anos depois, evoluiu com ascite volumosa, icterícia e encefalopatia grau 2. As sorologias de hepatites virais e os marcadores para hepatite autoimune foram negativos, sendo estabelecido o diagnóstico de cirrose criptogênica. Ultrassonografia abdominal com doppler foi compatível com cirrose, esplenomegalia, sem nódulos suspeitos de carcinoma hepatocelular e com sistema portal pérvio. Endoscopia digestiva alta evidenciou varizes esofágicas de fino e médio calibre, com cicatrizes de ligaduras anteriores e gastropatia hipertensiva portal intensa. Foi inscrito na lista de transplante hepático (TH) com MELD 27. Recebeu enxerto de doador falecido por intoxicação exógena por inibidor da acetilcolinesterase (popularmente conhecido por “chumbinho”), de 24 anos. TH realizado pela técnica padrão do serviço, incluindo anastomose colédoco-colédoco término-terminal contínua com fio absorvível 6.0. Transfundido com 5(cinco) unidades de concentrados de hemácias e 3(três) de plasma fresco congelado. Os tempos de isquemia quente e fria foram de 23 minutos e de 6 horas, respectivamente. O tempo total de

cirurgia foi de 4:40 horas. Evoluiu com boa função do enxerto e disfunção renal não dialítica, tendo alta hospitalar no 7º dia. No sexto mês após o TH, foi observada discreta alteração de enzimas canaliculares, ocasião em que foram solicitados novamente os testes sorológicos das hepatites virais e os autoanticorpos, com resultados negativos. Vias biliares e vasos hepáticos normais à ultrassonografia doppler. Com a persistência das alterações laboratoriais, foi realizada biópsia hepática percutânea, após um ano do TH, que mostrou arquitetura lobular preservada, ausência de agressão à placa limitante e ausência de reação ductular. A imunossupressão foi mantida com tacrolimo e micofenolato mofetil. Um ano e dois meses após o TH, paciente apresentou prurido intenso, em associação com elevação significativa das enzimas canaliculares. Colangiorressonância revelou acentuado afilamento do colédoco no plano da anastomose, associado a moderada ectasia das vias biliares intra-hepáticas a montante, com diâmetro máximo do colédoco do dador de 16,5 mm (Foto 1). Realizada colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), com papilotomia, dilatação da estenose e aposição de prótese plástica de 10F. Foram realizadas mais 3(três) sessões, com intervalos de 3 a 5 meses, para colocação adicional de próteses plásticas de 10F. Ao final de 1(um) ano, todas as próteses biliares foram retiradas e o paciente permaneceu em acompanhamento clínico, sem prurido, com enzimas canaliculares e aminotransferases normais (Foto 2). Quatro anos e três meses após TH, paciente permanece assintomático, porém, apresentou nova elevação das enzimas canaliculares. Colangiorressonância evidenciou subestenose da anastomose biliar, com discreta dilatação a montante. No momento, em tratamento conservador.



Foto 1 – Colangiorressonância – pré-tratamento



Foto 2 – Controle após 4(quatro) sessões de tratamento endoscópico

INTRODUÇÃO

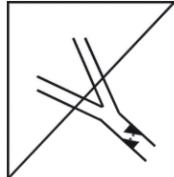
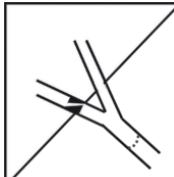
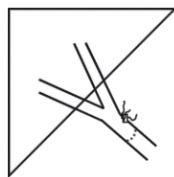
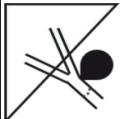
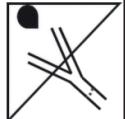
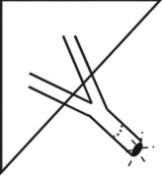
As complicações biliares (CB) são frequentes desde o início da história dos TH, quando Sir Roy Calne descreveu a reconstrução biliar como o calcanhar de Aquiles do TH. Foi publicada, em 1977, uma série de 93 casos de TH, dos quais 32 apresentaram esse tipo de complicações. Nessa mesma série, o autor afirma que não há chance de sobrevida no paciente imunossuprimido se as complicações biliares não forem diagnosticadas e tratadas precocemente. Nesses estudos, a morbidade das CB era de 34-50% e a mortalidade de 25-30%.

Nas últimas duas décadas, com os avanços na seleção e cuidados intensivos com os doadores, na captação e preservação dos enxertos e nas técnicas de implante, a incidência das CB foi reduzida de forma sensível. No entanto, as CB ainda ocorrem em 10-30% dos casos de TH resultando em uma taxa de mortalidade de até 10%.

Foi estudado o intervalo de tempo para o aparecimento das CB em 217 casos de TH. Nesse estudo, 38% das complicações foram identificadas no período peri-operatório (30 dias iniciais após a cirurgia), e 66% delas ocorreram nos primeiros 3 meses. O intervalo total de tempo foi de poucos dias após o transplante até mais de 7(sete) anos após a cirurgia.

Há uma grande variedade de potenciais complicações biliares, como mostra o Quadro 1, entretanto, a estenose biliar (EB) e a fistula biliar (FB) são as mais comuns. A maior parte dos casos de EB ocorre ao nível da anastomose (80% dos casos) e é observada em 9% a 12% dos TH com doadores falecidos. A EB pode também ocorrer fora do sítio da anastomose (20% dos casos). As FB compreendem os vazamentos oriundos da anastomose ou do orifício de inserção do tubo T e são relatadas em 5% a 10% dos transplantes de fígado. Os defeitos de enchimento da via biliar, como os cálculos e a lama biliar, aparecem em 5% dos casos.

Quadro 1 – Complicações biliares após transplante de fígado

Complicações	Localização	Incidência	Tempo de incidência
Estenose biliar na anastomose		4 – 9 %	Na maior parte dos casos, no 1º ano após o TH, podendo ocorrer até 10 anos após o TH.
Estenose biliar não anastomótica		2 – 20 %	Precoce (no 1º ano): isquêmica. Tardia (após o 1º ano): imunomodulação.
Fístula biliar		1 – 25 %	Precoce (no 1º trimestre): isquemia local ou complicaçao cirúrgica. Tardia: remoção do tubo T.
Biloma	Extra-hepático  Intra-hepático 	-	Tardio
Disfunção do esfínter de Oddi		2 – 5 %	Mediana de 35 semanas (denervaçao cirúrgica do esfínter de Oddi)

Fonte: Adaptado de Magro *et al*, 2021.

As estenoses são as complicações biliares tardias mais frequentes. Entretanto, podem ocorrer precocemente e, geralmente, são ocasionadas por falha técnica. Na fase tardia, são o resultado de insuficiência vascular e cicatrização com fibrose. As estenoses biliares ocorrem em aproximadamente 3% a 14% de todos os TH realizados, e contabilizam até 40% de todas as CB. As fistulas têm incidência de 1% a 25% dos transplantes hepáticos realizados.

Em uma grande revisão sistemática na qual foram incluídos 61 estudos publicados entre 1990 e 2009, com um total de 14.359 casos de TH, a CPER foi indicada como tratamento inicial em 58% dos centros de referência e em 83% dos casos de estenose biliar com uma taxa de sucesso de 57%. A colangiografia percutânea trans-hepática foi utilizada como primeira abordagem em 15% dos casos e a revisão cirúrgica em 4%. Aproximadamente 98% dos casos foram tratados com sucesso por uma ou mais dessas terapias. A taxa de retransplante para os casos de estenose foi de 1% e a mortalidade foi de 1%.

A abordagem padrão na terapia endoscópica é a dilatação da estenose seguida da colocação de múltiplas próteses plásticas. A maioria das estenoses pós TH não podem ser totalmente dilatadas na primeira sessão de CPER sendo necessários procedimentos sequenciais com dilatação e aposição de próteses adicionais, no intuito de promover dilatação progressiva. Ao final de 1(um) ano de tratamento, retiram-se todas as próteses plásticas com uma taxa de resolução das estenoses pós TH de >90% dos casos.

A terapia endoscópica vem se desenvolvendo de forma significativa, com a utilização de novos materiais, como as próteses metálicas autoexpansivas totalmente recobertas. Os benefícios potenciais destas próteses são a relativa simplicidade de colocação, quando comparado com as múltiplas próteses plásticas, além da necessidade de apenas dois procedimentos de CPER durante todo o tratamento. Por outro lado, o risco de deslocamento da prótese

metálica recoberta constitui um possível fator negativo que pode prejudicar a eficácia do tratamento final.

Em estudo prospectivo de 2017, concluiu-se que o tratamento das EB pós TH com as próteses metálicas oferece um menor tempo de tratamento, com menor número de procedimentos endoscópicos, e com a mesma eficácia que o tratamento com próteses plásticas.

Mais recentemente, um estudo coreano comparou a taxa de resolução e a taxa de recorrência após 12 meses das estenoses biliares pós TH comparando a aposição de próteses metálicas autoexpansivas totalmente recobertas com a aposição de próteses plásticas. Os autores observaram uma taxa menor de resolução funcional no grupo tratado com próteses plásticas em comparação com o grupo tratado com próteses metálicas. Por outro lado, a taxa de recorrência após 1(um) ano não apresentou diferença estatística significativa.

Um estudo recente europeu comparou o sucesso e custos relacionados ao tratamento com próteses metálicas autoexpansivas totalmente recobertas versus próteses plásticas nas EB pós TH. Os autores demonstraram o sucesso funcional de 73% com as próteses metálicas e 93% com as próteses plásticas, sem diferença estatística. Por outro lado, a necessidade de retratamento foi superior no grupo das próteses metálicas em comparação com o grupo das próteses plásticas. Este resultado se associou com uma maior migração das próteses metálicas quando comparado com as próteses plásticas (29% x 2,6%). Apesar disso, os custos gerais foram semelhantes nos dois grupos estudados. As diferenças observadas nos estudos sugerem a necessidade de avaliações locais, a fim de determinar, no nosso meio, qual a melhor abordagem endoscópica em relação ao tratamento das EB pós TH.

A CPER, atualmente, é o padrão para o tratamento primário das estenoses biliares relacionadas ao TH. A taxa de sucesso é alta. Apesar dos riscos de colangite e pancreatite, estes são menores quan-

do comparados com a abordagem cirúrgica ou percutânea. Apresenta a desvantagem de necessitar de múltiplas intervenções e possui custo elevado. Contudo, esta mesma possibilidade de múltiplas intervenções, permite o tratamento das recorrências das estenoses.

DISCUSSÃO

O manejo das CB pós TH requer uma equipe multidisciplinar composta por cirurgiões, endoscopistas e radiologistas intervencionistas. Como as CB são uma entidade heterogênea e com causas multifatoriais, é necessária uma estratégia terapêutica bem delineada. Na literatura mundial, a incidência varia de 10% a 30% e a mortalidade é de até 10%.

No acompanhamento pós-operatório, ao se suspeitar de CB, é essencial descartar complicações arteriais como estenose ou trombose. Como a via biliar é irrigada exclusivamente pela artéria hepática, a trombose arterial acarreta isquemia e necrose biliar, frequentemente com formação de fistulas e abscessos. Nessas situações, geralmente é indicado o retransplante. Avaliação inicial deve ser realizada com ultrassom doppler dos vasos hepáticos e, caso não seja conclusivo, angiotomografia. Uma vez excluídas as complicações arteriais, a co-langiorressonância é o principal exame para adequada avaliação e planejamento do tratamento das complicações biliares.

No nosso serviço, o padrão é a anastomose terminoterminal entre o colédoco do doador e do receptor, de forma contínua, utilizando um fio absorvível de polidioxanona 6-0. Eventualmente, quando há uma grande desproporção, com o hepatocolédoco do enxerto dilatado ou nos casos de colangite esclerosante primária com comprometimento da via biliar extra-hepática, optamos por uma derivação biliodigestiva em Y de Roux. Importante seccionar a via biliar do enxerto mais proximal, que está mais vascularizada, e não incluir o ducto cístico na anastomose. A oclusão do ducto cístico pode levar a mucocele e compressão biliar (Foto 3).

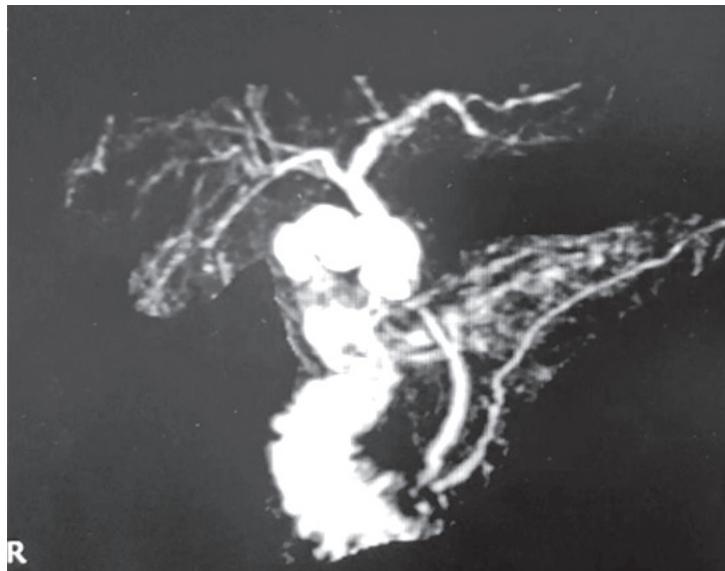


Foto 3 – Mucocele do ducto cístico

Em estudo realizado no nosso serviço, com produção de dissertação de mestrado, a incidência de CB foi de 23,4%, com predominância das estenoses biliares ($n = 80$) seguido das fistulas biliares ($n = 09$). Na análise multivariada, os fatores de risco identificados foram a morte do doador de origem cerebrovascular e o tempo de isquemia fria prolongado. Na maioria dos casos, foram tratados por endoscopia. No entanto, pacientes com estenoses tardias e grande dilatação de via biliar do enxerto (> 15 mm), foram tratados de forma primária por derivação biliodigestiva.

Em conclusão, o tratamento endoscópico é a primeira opção no manuseio das CB pós TH. Em casos de falha terapêutica da endoscopia, ou em casos específicos, a intervenção cirúrgica com realização de derivação biliodigestiva apresenta bons resultados. É importante que essas condutas sejam discutidas em reunião multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

- AKAMATSU, N.; SUGAWARA, Y.; HASHIMOTO, D Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. **Transpl. Int.**, 2011 , v.24, n.4, p.379-392.
- CANTÙ, P.; SANTI, G.; ROSA, R.; *et al.* Cost analysis of a long-term randomized controlled study in biliary duct-to-duct anastomotic stricture after liver transplantation. **Transpl. Int.**, v.34, n.5, p.825-834.2021.
- KAFFES, A.; GRIFFIN, S.; VAUGHAN, R.; *et al.* A randomized trial of a fully covered self-expandable metallic stent versus plastic stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation. **Therap. Adv. Gastroenterol.** v.7, n.2, p.64–71, 2014.
- MACIAS-GOMEZ, C.; DUMONCEAU, J.M.; Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: An evidence -based review. **World J. Gastrointest. Endosc.**, v.7, n.6, p.606-616.2015;
- MAGRO, B.; TACELLI, M.; MAZZOLA, A.; *et al.* Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. **Hepato Biliary Surg. Nutr.**, v.10, n.1, p.76-92.2021.
- STARZL, T.E.; PUTNAM, C.W.; HANSBROUGH, J.F.; *et al.* Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. **Surgery**. v.81, n.2, p.212-221.1977.
- SUNG, M.J.; JO, J.H.; LEE, H.S.; *et al.* Optimal drainage of anastomosis stricture after living donor liver transplantation. **Surg. Endosc.**, v.35, n.11, p.6307-6317. 2021.
- TAL, A.O.; FINKELMEIER, F.; FILMANN, N.; *et al.* Multiple plastic stents versus covered metal stent for treatment of anasto-

motic biliary strictures after liver transplantation: a prospective, randomized, multicenter trial. **Gastrointest. Endosc.**, v.86, n.6, p.1038-1045.2017.

WOJCICKI, M.; MILKIEWICZ, P.; SILVA, M.; Biliary tract complications after liver transplantation: a review. **Dig. Surg.**, v.25, n.4, p. 245-257; 2008.

CAPÍTULO 52

PROFILAXIA DE REINFECÇÃO E HEPATITE DE NOVO PELO VÍRUS B

*Elodie Bomfim Hyppolito
Crislene Santos de Oliveira Brasil
Adalgisa de Souza Paiva Ferreira*

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 58 anos, portador de cirrose hepática criptogênica, complicada por ascite moderada e encefalopatia hepática grau II, MELD-Na 22. Apresentava o seguinte perfil sorológico: HBsAg não reagente; anti-HBc-total não reagente; anti-HBs não reagente (título 9,2 UI/l). Aceitou receber fígado de doador falecido por acidente vascular encefálico isquêmico, HBsAg não reagente, anti-HBcIgG reagente e anti-HBs reagente. O transplante transcorreu sem maiores intercorrências, com tempo total de cirurgia 6,4 horas. Paciente foi submetido a imunossupressão padrão do serviço (tacrolimo + prednisona). Evoluiu com boa função do enxerto e alta hospitalar no 7º dia. O explante evidenciou cirrose macronodular com discreta atividade, reação ductular moderada, siderose grau II e trombo antigo na veia porta. Paciente evoluiu bem, sem complicações até 2 anos e 7 meses de TH, quando apresentou súbita elevação de transaminases (AST=21 U/L, ALT=313 U/L). Ultrassonografia abdominal com doppler mostrou esteatose grau II, vasos normais e ausência de dilatação da via biliar. Foi submetido a biópsia hepática, que constatou discreto infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos, sem agressão à placa limitante; esteatose macrogoticular

em 50% dos hepatócitos; moderada balonização; esteato-hepatite e ausência de fibrose. No seguimento investigativo, foi evidenciada sorologia positiva para hepatite B (HBsAg reagente; anti-HBc IgM reagente; HBeAg reagente; anti-HBe não-reagente; anti-HBs reagente; PCR-HBV=6.249.791 UI/mL). Foi considerado como caso de hepatite *de novo* (HDN) por hepatite B e iniciado tratamento com Entecavir (ETV) 0,5 g/dia. Após 3 meses, o PCR-HBV caiu para 1.994 UI/mL e mostrou-se indetectável após 10 meses do início do tratamento. Atualmente, as enzimas hepáticas encontram-se completamente normais.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é importante causa de transplante hepático (TH) no mundo, seja por levar à cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular. A infecção pelo HBV, inicialmente, era uma contraindicação ao TH, pois a reinfecção do receptor era universal e muitas vezes grave, levando à hepatite fibrosante, cirrose precoce e perda do enxerto em até 50% dos casos. Na década de 1990, o uso de imunoglobulina contra Hepatite B (HBIG) reduziu significativamente o risco de infecção do enxerto, melhorando os resultados, porém, elevando significativamente o custo. O surgimento dos análogos de nucleos(t)ide (ANs) permitiu a realização de TH nessa população com segurança e custos viáveis. A lamivudina (LAM) foi inicialmente usada, mas a resistência logo se tornou uma questão importante. O surgimento do tenofovir (TNF) em 2001 e do entecavir (ETV), em 2005, tornou simples e acessível a profilaxia da reinfecção do HBV no enxerto hepático.

O acesso aos agentes antivirais (HBIG e/ou ANs) tornou possível, ainda, o uso de enxertos de doadores com positividade para o anti-HBc, permitindo a expansão da disponibilidade de doadores. É importante saber que há a possibilidade de doadores anti-HBc reagente abrigarem o vírus oculto da hepatite B (HBV),

ou seja, haver a presença de HBV DNA hepático e/ou sérico, sem evidência sorológica de infecção (HBsAg não reagente), pois o tecido hepático pode reter DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) e RNA pré-genômico nos núcleos dos hepatócitos. A imunossupressão pós-transplante pode ser um gatilho para o aumento da replicação do cccDNA. Dessa forma, há um risco de transmissão do HBV quando esses enxertos são transplantados em receptores HBsAg não reagente (infecção por HBV *de novo*).

A presença do HBsAg no sangue e/ou a presença do HBV DNA na biópsia hepática definem recorrência após TH da hepatite B ou HDN. A recorrência após TH pode ocorrer nos primeiros 15 dias ou a qualquer momento após o TH, se for interrompida a profilaxia.

A reinfecção do enxerto após TH é descrita na literatura como sendo inferior a 5% quando a profilaxia é feita adequadamente. Mesmo nos pacientes com recidiva da hepatite B após o TH, atualmente, o uso contínuo dos ANs de alta potência previne a perda do enxerto e evoluções desfavoráveis.

Não há consenso sobre uma profilaxia padrão contra a infecção por HBV no pós TH. Diferentes tipos de ANs são usados, com ou sem HBIG. A presença do anti-HBs, induzindo por imunidade natural ou vacina, pode ter efeito positivo na prevenção da infecção *de novo* pelo HBV, mas títulos baixos podem ter importância no aparecimento da infecção. A HBIG pode ser usada para neutralizar as partículas virais pela ligação ao HBsAg, enquanto os ANs podem ser usados para inibir a transcriptase reversa viral com a consequente inibição da replicação do DNA do HBV. A combinação de HBIG e ANs pode ser usada. Cada serviço adota estratégias baseadas na disponibilidade de profilaxia no país.

O serviço de TH do HUWC/UFC revisou recentemente seu protocolo e estabeleceu como rotina as seguintes condutas na abordagem de receptores portadores de hepatite B:

a. Condutas Pré-TxH em portadores da Hepatite B no HUWC-UFC

Serão aceitos para TH pacientes preferencialmente sem evidências de replicação viral (HBV-DNA negativo) ou com baixa replicação viral, definida por:

Se HBeAg (+): PCR-HBV < 10^5 cópias/ml ou < 20000UI/ml

Se HBeAg (-): PCR-HBV < 10^4 cópias/ml ou < 2000UI/ml

Se houver replicação viral presente, sem medicação específica, iniciar ETV 0,5mg/dia e reavaliar HBV-DNA após 2 meses. Se o paciente for encaminhado já em uso de TNF, sem antecedente de resistência à LMV, trocar pelo entecavir pelo risco de nefrotoxicidade associado ao TNF.

Em caso de antecedente de resistência à LMV é preferível o tratamento com TNF 300mg/dia, em dose corrigida pela função renal.

Nos casos de hepatite fulminante os pacientes serão transplantados de acordo com os critérios do *King's College*, independentemente do PCR- HBV.

b. Condutas Pós-TxH em portadores de Hepatite B no HUWC-UFC

Todos os pacientes transplantados por hepatite B deverão utilizar antiviral + HBIG.

Antiviral: pacientes sem antiviral pré-Tx, usar ETV 0,5 mg/dia. Se LMV pré-Tx, com resistência, usar TNF 300 mg/dia. Manter por tempo indeterminado em todos os pacientes.

HBIG: Fase anepática: 2000 UI, EV. A seguir, 1000 UI/dia, IM, por 7 dias. Pacientes estratificados como de alto risco para reinfecção, devem continuar a receber HBIG por 1(um) ano. Primeiro mês: 800 UI/semana, IM. Segundo ao 12º mês: 800 UI/mês, IM.

Em adaptação às últimas diretrizes da *American Association for Study on Liver Disease* (AASLD) e da *European Association for*

the Study of the Liver (EASL), serão considerados de baixo risco e, portanto, terão o uso de HBIG restrito aos 7 primeiros dias pós TH, os seguintes pacientes:

- PCR-HBV indetectável;
- HBeAg não reagente;
- boa adesão;
- ausência de resistência à LMV;
- ausência de coinfeção HIV;
- ausência de coinfeção hepatite Delta

* O papel da coinfeção HBV-HDV na recidiva pós Tx é controverso, haveria relatos inclusive de melhor sobrevida dessa população, o que faz supor que possa ser um fator de proteção. Essa hipótese está sendo testada em avaliação retrospectiva neste serviço, o que poderá alterar esse protocolo, se for oportuno.

Vacina: após o 12º mês, vacinar para Hepatite B com esquema de 4 doses dobradas (0,1, 2 e 6 meses).

DISCUSSÃO

Como já comentado, atualmente o TH para portadores de Hepatite B é seguro e faz parte da prática clínica. O serviço do HUWC é referência para pacientes da região Norte do Brasil, tendo acumulado experiência nessa população. Em levantamento publicado em 2018, foram avaliados os 69 pacientes transplantados por hepatite B entre 2002 e 2011. A sobrevida em 4 anos foi excelente, sendo superior nos infectados HBV-HDV (95%; n=29) que nos moinfectados HBV (75%; n=40).

O caso apresentado, no entanto, refere-se a um receptor sem hepatite B (sorologia negativa e explante sem sinais histopatológicos de hepatite B), que recebe o fígado de um doador anti-HBc IgG reagente e manifesta sinais de hepatite *de novo* (HDN) por hepatite B, no pós TH tardio.

Vários estudos demonstraram boa sobrevida em longo prazo com o uso de enxertos anti-HBc reagentes: sobrevida do enxerto

em 10 anos de 76,8% para o grupo anti-HBc reagente e 78,4% para o grupo anti-HBc não reagente; demonstraram ainda uma incidência geral de HDN de 2,8%, desde que realizada profilaxia adequada.

Uma metanálise recente relatou incidência de HDN estimada em 57% em estudos sem profilaxia, e de 5% em estudos com terapia profilática para HBV. Nos receptores virgens de HBV, mesmo naqueles que adquiriram imunidade prévia (ou seja, anti-HBs detectável antes do TH), a presença de anti-HBs não confere imunidade absoluta para HDN, e o título de anti-HBs tende a cair após o TH. Apesar de um estudo atual ter sugerido que pacientes com título de anti-HBs superior a 100 UI/l pré-TH apresentavam menor risco de HDN, outros estudos não evidenciaram efeito protetor significativo.

De toda forma, a imunidade ativa com a vacina contra hepatite B como um tratamento profilático seguro, eficaz e econômico para prevenir a HDN pós-TH tem atraído atenção crescente nos últimos anos. Seu uso é recomendado para obter e manter um título de anti-HBs adequado para pacientes antes e após o TH com enxerto anti-HBc reagente, possivelmente diminuindo o risco de HDN.

Recomenda-se, no entanto, que os agentes antivirais com melhores perfis de resistência sejam adotados para todos os transplantados com fígado anti-HBc reagente, independentemente do status anti-HBs do receptor.

A HBIG, usada para neutralizar partículas virais por ligação ao HBsAg, não seria necessária nos casos de enxerto infectado por HBV oculto, pois é usada principalmente para prevenir a infecção do enxerto. Seu uso como imunoprofilaxia passiva, e por tempo limitado, tem menos efeito na prevenção da HDN em muitos estudos.

A literatura evidencia que profilaxia exclusiva com ANs pode ter excelente eficácia na prevenção da HDN. A LAM foi o primeiro e mais usado antiviral oral, tendo se mostrado eficaz nessa população, apesar da taxa de resistência viral progressivamente

crescente. Mais recentemente, ANs mais novos e potentes, com melhor perfil de resistência, como TNF e ETV, foram considerados opções de primeira linha para o tratamento da infecção crônica pelo HBV. Há relato de casos de HDN em pacientes que receberam monoterapia com LAM, mas nenhum relato com uso de ETV. O risco de HDN é extremamente raro usando ETV isolado, sem HBIG, em receptores virgens de HBV que receberam enxerto anti-HBc reagente.

O uso de enxertos anti-HBc positivos em receptores HBsAg positivos é menos preocupante, uma vez que tais receptores irão requerer profilaxia para o HBV por toda a vida, e não há risco de transmitir uma “nova” infecção. Não parece haver um risco aumentado de recorrência de CHC ou do surgimento de novo CHC em pacientes que foram transplantados com enxertos anti-HBc reagente.

No HUWC/UFC, a orientação é aceitar preferencialmente enxertos anti-HBc reagentes para receptores portadores de hepatite B, que seguirão esquema de profilaxia já previsto. Como segunda opção, aceitar para receptores anti-HBc reagente e/ou anti-HBs reagentes, mediante termo de consentimento informado. O risco baixo, mas definitivo, de HDN deve ser levado em consideração, e a necessidade de profilaxia para o HBV por toda a vida deve ser explicitada. Consideramos ainda que, frente aos bons resultados do TH com enxertos anti-HBc reagente, os receptores virgens de HBV devem ter a oportunidade de receber tais enxertos, com consentimento informado.

Os agentes antivirais são geralmente bem tolerados, com efeitos colaterais e interações medicamentosas mínimas, portanto, a adesão geralmente não é um problema.

Todos os pacientes HBsAg-negativos que receberem enxertos HBsAg-negativos, mas anti-HBc-positivos, independentemente da presença do anti-HBs devem receber terapia antiviral de longo prazo para prevenir a reativação viral.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de atenção à Saúde. Portaria SAS/MS Nº 469. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas:** medicamentos excepcionais. PCDT do Ministério da Saúde Profilaxia da Reinfecção da Hepatite B Pós-Transplante Hepático. Porto Alegre: Ministério da Saúde; 2002.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. **J. Hepatol.** v.67, n.2, p. 370–398.2017.

HARMANÇO, Ö.; SELÇUK, H.; HABERAL, M.; Prophylaxis against recurrence in liver transplantation patients with hepatitis B virus: What is new? **J. Clin. Transl. Hepatol.** [Internet]. v.2, n.4, p.259–265. 2014 [cited 2021 aug 03]; Available from: <https://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2014.00023>. doi: 10.14218/JCTH.2014.00023.

LEI, M.; YAN, L.N.; YANG, J.Y.; WEN, T.F.; *et al.* Safety of hepatitis B virus core antibody-positive grafts in liver transplantation: A single-center experience in China. **World J Gastroenterol** [Internet]. v.24, n.48, p.5525-5536. 2018 Dec [cited 2021 jun 25]; Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i48/5525.htm>. doi: 10.3748/wjg. v24.i48.5525.

LIMA, D.S.; MURAD JÚNIOR, A.J.; BARREIRA, M.A.; Liver transplantation in hepatitis delta: south america experience. AR-QUIVOS DE **Gastroenterol.**, v.55, n.1, p.14-17. 2018.

NASIR, M.; WU, G.Y.; Prevention of HBV Recurrence after Liver Transplant: A Review. **J. Clin. Transl. Hepatol.** [Internet]. v.8, n.2, p.150-160. 2020 Jun [cited 2021 jul 13]; Available from: https://www.xiahepublishing.com/2310_8819/ArticleFullText.aspx? sid=2&id=10.14218%2fJCTH.2020.00003. doi: 10.14218/JCTH.2020.00003.

TERRAULT, N.A.; LOK, A.S.F.; MCMAHON, B.J.; *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD Hepatitis B Guidance. **Hepatology**, v.67, n.4, p.1560-1599.2018.

WONG, T.C.; FUNG, J.Y.; CUI, T.Y.; *et al.* Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis. **J. Hepatol.** [Internet]., v.70, n.6, p.1114-1122. 2019 Jun [cited 2021 jul 23]. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30139-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30139-4/fulltext). doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.003.

YANG, Y.; HUANG, A.; ZHAO, Y.; Effect of hepatitis B surface antibody in patients with core antibody-positive liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. **Hepatol. Int.** [Internet]., v.14, n.2, p.202-211. 2020 mar [cited 2021 jun 30] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12072-020-10021-5>. doi: 10.1007/s12072-020-10021-5.

CAPÍTULO 53

DIABETES MELLITUS APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Daniel Duarte Gadelha

Virgínia Oliveira Fernandes

Manuela Montenegro Dias de Carvalho

Renan Magalhães Montenegro Júnior

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, é submetido a transplante de fígado devido a cirrose por vírus da hepatite C. Em consulta de retorno, 2 meses após o transplante, queixava-se de poliúria e polidipsia, apresentando os seguintes exames: glicemia (jejum) =338mg/dL, glicohemoglobina A1c (HbA1c) =6,3%, AST=227 U/L, ALT=302 U/L, creatinina=1,8mg/dL, com clearance de creatinina estimado (CKD-EPI) =43mL/min/1,73m². Peso=111kg; altura=1,69m; IMC=38kg/m². Imunossupressão com tacrolimo 10mg/dia e micofenolato sódico 1440mg/dia. Antecedentes: história familiar de Diabetes Mellitus tipo 2 (mãe e dois irmãos), obesidade. Foi encaminhado para o Serviço de Endocrinologia, sendo iniciada insulinoterapia, esquema basal-bolus, 0,5 UI/kg/dia (insulina glargina 32 UI e insulina asparte 08 UI antes do café, do almoço e do jantar). Foram recomendadas mudanças de estilo de vida, consistindo em alimentação balanceada e prática de exercícios leves. Ao longo dos 6 meses seguintes, com a redução das doses de imunossupressores, paciente começou a apresentar episódios frequentes de hipoglicemia. A insulina asparte foi completa-

mente retirada, mantendo somente a dose de insulina glargina em 18 UI/dia. Trazia os seguintes exames: glicose (jejum) =133mg/dL, HbA1c=7,4%, AST=46, ALT=55, creatinina=1,0mg/dL, com CKD-EPI=87mL/min/1,73m². Peso=99kg; IMC=34,6kg/m². Optou-se por suspender a insulinização e iniciar sitagliptina 100mg/dia e metformina 1,5g/dia. Três meses após, trouxe novos exames: glicose=94mg/dL, HbA1c=6,5%, AST=44 U/L, ALT=51 U/L, creatinina=1,1mg/dL, com CKD-EPI=78mL/min/1,73m².

INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos sólidos é considerado um excelente tratamento para os pacientes com falência de órgãos. A melhoria das técnicas cirúrgicas, do manejo perioperatório e a evolução das drogas imunossupressoras (especialmente após a introdução do tacrolimo) têm permitido taxas de sucesso crescentes, refletindo-se no aumento da sobrevida média do enxerto e do paciente. Por outro lado, foi observado um risco cardiovascular consideravelmente elevado nessa população, com aumento concomitante do risco de morte prematura devido a fatores como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus (DM). O DM que ocorre após o transplante de órgãos é um importante fator de risco para a sobrevida do paciente e ocorre em cerca de 20-40% dos transplantados hepáticos.

O DM diagnosticado após o transplante era antes denominado “Diabetes Mellitus de início recente” (*New-Onset Diabetes Mellitus – NODAT*). Entretanto, tal termo ficava inadequado em muitos casos, uma vez que o paciente já diabético previamente ao transplante poderia apenas não ter sido diagnosticado no momento devido. Assim, desde 2014, em consenso publicado sobre o tema, se tem adotado o termo “Diabetes Mellitus Pós-Transplante - DMPT (*Post-Transplant Diabetes Mellitus - PTDM*)”, o qual se refere ao momento em que o diagnóstico de DM ocorre, e não quando a doença realmente teve início. O diagnóstico de DMPT segue os mesmos

critérios para outros tipos de DM, conforme definido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes, adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL, para normalidade da glicose em jejum. ¹
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200 ^a	–	≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018.

Nota: OMS: Organização Mundial da Saúde; HbA1c: hemoglobina glicada; DM: diabetes *mellitus*.

* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

^a Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

O DMPT apresenta, contudo, algumas particularidades. O consenso de 2014 pontua algumas limitações da HbA1c, não devendo ser utilizada isoladamente como critério diagnóstico, principalmente no primeiro ano após o transplante. Vários fatores podem interferir com a confiabilidade do método nos primeiros meses de transplante: anemia, oscilações na função renal e inibição da proliferação de células vermelhas na medula óssea por ação das drogas imunossupressoras. Assim, o teste oral de tolerância à glicose de 75g (TOTG 75g) não apresenta as limitações da HbA1c, sendo mais sensível do que a glicemia de jejum, portanto, adotado como método padrão-ouro para o diagnóstico de DMPT.

A fisiopatologia do DMPT é multifatorial, conforme descrito na Figura 1.

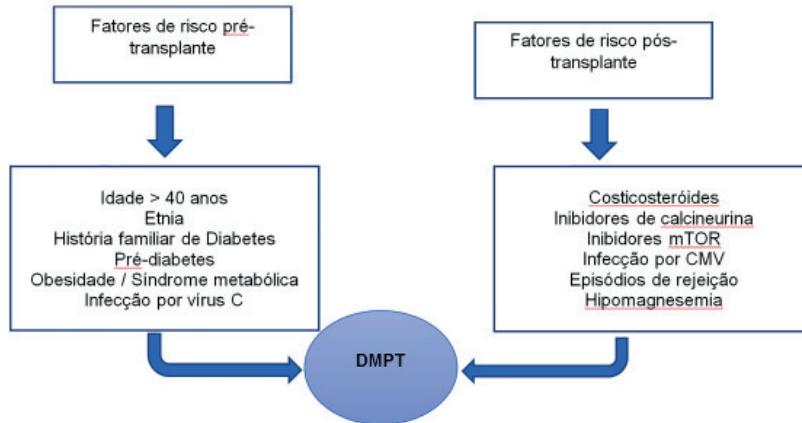


Figura 1 – Fisiopatologia do diabetes *mellitus pós-transplante* (DMPT)

A imunossupressão é o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento de DMPT. O tacrolimo, principal inibidor de calcineurina utilizado em transplantes, reduz a secreção de insulina pelas células-β pancreáticas, aumentando o risco de DMPT. Os inibidores mTOR (sirolimo e everolimo) parecem atuar ocasionando tanto disfunção de células-β quanto redução na sensibilidade à insulina. Os glicocorticóides induzem ou pioram a resistência à insulina preexistente, aumentam a gliconeogênese hepática e, a longo prazo, estimulam o apetite e o ganho de peso. O micofenolato mofetil e a azatioprina, por outro lado, parecem não apresentar impacto significativo no metabolismo da glicose ou na ação insulínica, e não aumentam o risco de DMPT.

O tratamento do DMPT vai depender de alguns fatores, como o tempo de transplante, grau de descompensação glicêmica, taxa de filtração glomerular e fatores socioeconômicos. Nos primeiros meses após o transplante, deve-se considerar a insulinoterapia. Após isso, as drogas orais são geralmente adequadas. Esta sequência

é o oposto do que geralmente se faz com o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Muitos pacientes conseguem desmamar a insulinoterapia precocemente, mantendo-se em esquemas terapêuticos somente com antidiabéticos orais. Essa permuta geralmente é possível quando as necessidades diárias de insulina estão < 20 unidades/dia. Apesar de poucas drogas serem validadas para o tratamento do DMPT, com mais evidência em pacientes transplantados renais. A pioglitazona e os inibidores de dipeptidil-peptidase 4 (i-DPP4) têm se mostrado seguros e sem interação com as drogas imunossupressoras.

DISCUSSÃO

O paciente relatado apresenta risco aumentado para o desenvolvimento de DMPT: idade > 40 anos, portador do vírus da hepatite C, obesidade e história familiar de DM. Observa-se que, de fato, foi o desfecho ocorrido, com descompensação glicêmica em consultas de retorno.

A fragilidade da glicohemoglobina em diagnosticar DMPT em fases precoces do pós-transplante é evidenciada. O valor de HbA1c=6,3% encontra-se na faixa compatível com pré-diabetes, embora com glicemia de jejum bastante elevada (338 mg/dL), havendo sintomas de hiperglicemia. Portanto, embora preencha critérios para diagnóstico de DM, não seria possível se considerasse somente a HbA1c. Atribui-se tal achado a dois fatores: 1) Hiperglicemia de instalação rápida, sem tempo hábil para elevação da HbA1c (50% do valor da A1c refere-se ao mês precedente ao exame, 25% ao mês anterior a este e os 25% remanescentes ao terceiro ou quarto mês antes do exame); 2) A HbA1c sofre vários interferentes nessa fase: doses elevadas de imunossupressores e variações significativas na função renal, dentre outros.

Optou-se por insulinoterapia, devido ao curto tempo de transplante (2 meses) e à redução da taxa de filtração glomerular (TFG). Observa-se que, com o seguimento, paralelamente à redu-

ção das doses dos imunossupressores e redução da glicotoxicidade, com melhor controle do DM, foi possível realizar o desmame da insulinoterapia. A partir desse momento, com a melhora da função renal e estabilidade das doses de imunossupressores (doses de manutenção), foi possível suspender a insulina e realizar a troca por antidiabéticos orais. A metformina é a opção terapêutica de primeira linha que, além de baixo custo e distribuição gratuita na rede básica nacional, traz a larga experiência no nosso grupo, do Ambulatório de Diabetes e Transplante, do HUWC-UFC/EB-SERH, nesses pacientes. Os iDDP-4 apresentam também ótima eficácia e segurança, com respaldo na literatura, dessa forma, sendo opção considerada na abordagem terapêutica oral dos pacientes com DMPT.

Em conclusão, o DMPT é uma condição prevalente que apresenta características peculiares no seu diagnóstico e no seu manejo. A abordagem especializada e sistemática pode beneficiar sobremaneira o seu prognóstico.

REFERÊNCIAS

- AHMED, S.H.; BIDDLE, K.; AUGUSTINE, T.; Post-Transplantation Diabetes Mellitus. **Diabetes Therapy**. v.1, n.4, p.779-801, 2020;
- HECKING, M.; SHARIF, A.; ELLER, K.; Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. **Transplant. International.**, v. 34, n.1, p.27-48.
- JENSSEN, T.; HARTMANN, A.; Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. **Nat. Rev. Endocrinol.**, v.15, n.3, p.172-188. 2019.
- SHARIF, A.; HECKING, M.; VRIES, A.P.J.; *et al.* Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: Recommendations and future directions. **Am. J. Transplant.**, v.14, n.9, p.1992-2000. 2014.

SHIVASWAMY, V.; BOERNER, B.; LARSEN, J.; Post-transplant diabetes mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. **Endoc.**, v.37, n.1, p.37-61. 2016.

Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes. **Posicionamento Oficial SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD 2017/2018**: atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo, 2018.

CAPÍTULO 54

DOENÇA RENAL CRÔNICA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Yago Sucupira Amaral

Felipe Guedes Bezerra

Claudia Maria Costa de Oliveira

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 50 anos, portador de cirrose hepática por álcool, submetido a transplante hepático em abril de 2017, com doador falecido. Imunossupressão inicial com tacrolimo, micofenolato sódico e prednisona. Como antecedentes patológicos, referia diabetes mellitus tipo 2 desde 2014, evoluindo com bom controle glicêmico, em uso de doses baixas de metformina. Creatinina pré-transplante de 0,8mg/dL (TFGe CKD-EPI 104,2 mL/min/1,73m²), sem anormalidades em sumário de urina. TH sem maiores intercorrências imediatas, tendo recebido alta hospitalar após 7 dias.

Em outubro de 2017 foi evidenciada proteinúria de 24 horas (PTN) de 722 mg, sem alteração da função renal e com HbA1c 6,7%. Iniciado bloqueador do receptor de angiotensina e observação clínica, não sendo observada redução de proteinúria (março/2018: 604mg/24 horas). Devido ao quadro de diarreia frequente associado ao uso de micofenolato, optou-se pela conversão para everolimo em abril de 2018.

Após introdução do inibidor mTOR, o paciente evoluiu com aumento nos níveis de proteinúria, chegando a 7,6 g/24 ho-

ras em setembro de 2019, com creatinina de 1,1mg/dL na ocasião (TFGe CKD-EPI = 76,8mL/min/1,73m²). Decidiu-se pela suspensão do everolimo, com reintrodução de micofenolato sódico. A PTN de 24 h regrediu para 4,1g, com função renal estável, HbA1c 5,6% e glicemia de jejum 123 mg/dL. Uma biópsia renal foi indicada, devido persistência de proteinúria nefrótica e creatinina de 1,2mg/dL (TFGe CKD-EPI 70,1 mL/min/1,73m²).

A biópsia renal evidenciou um corte de 39 glomérulos, sendo 21 globalmente esclerosados (54%). Os glomérulos não esclerosados exibiam difuso aumento da matriz mesangial e da celularidade, com alças finas e esclerose segmentar em 2 glomérulos. Fibrose intersticial e atrofia tubular em cerca de 10% do fragmento. Arteríolas exibiam luz reduzida e marcada hialinose concêntrica (Fotos 1 e 2). Segundo correlação clínico-patológica, os achados morfológicos poderiam corresponder a nefropatia diabética com esclerose glomerular segmentar secundária. Entretanto, a imuno-fluorescência revelou positividade para C3c (++ segmentar), C1q (++ segmentar), Fibrinogênio (++ granular em alças) e IgM (++ granular em alças), revelando como diagnóstico mais provável uma glomeruloesclerose segmentar e focal primária *de novo* (GESF) em receptor de TH.

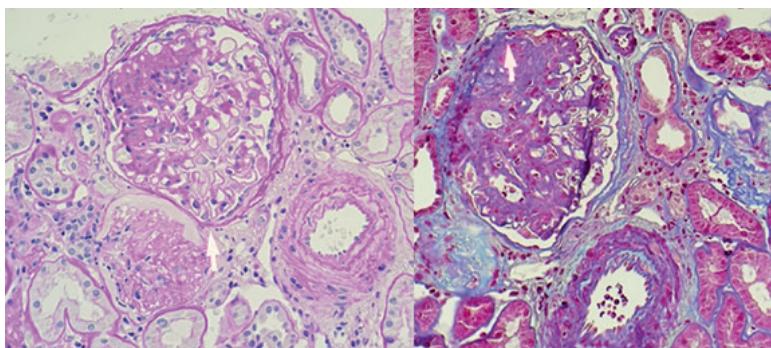


Foto 1 – Glomérulo com lesão de GESF, com área de sinéquia e glomérulo com esclerose global (MASSON, 400x)

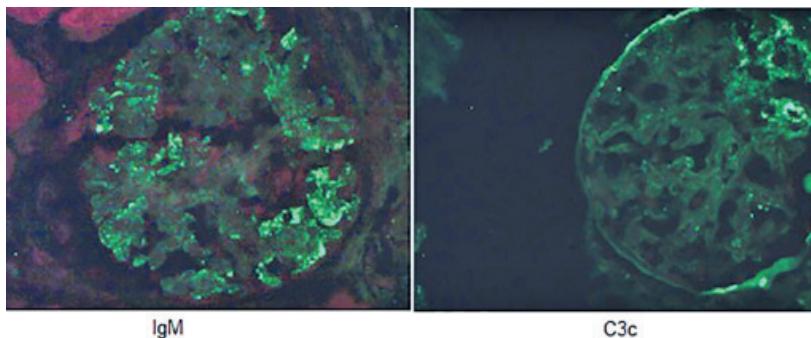


Foto 2 – Imunofluorescência positiva para C3c (++ segmentar) e IgM (++, granular em alças)

INTRODUÇÃO

Com o aumento das taxas de sucesso de transplante hepático (TH), complicações tardias são cada vez mais comuns nessa população, especialmente a doença renal crônica (DRC). Estima-se uma incidência cumulativa de DRC (definida como Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] $< 30\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$) entre receptores de TH de 18% em 5 anos. Entre os fatores de risco para a disfunção renal pós-transplante hepático, destacam-se o uso de inibidores de calcineurina (INC), a idade avançada, menor TFGe antes do transplante, eventos de lesão renal aguda perioperatória, o sexo feminino, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a diabetes mellitus (DM).

A DRC é um importante fator contribuinte para a mortalidade pós-transplante em receptores de transplante não renal, estando associada ao aumento de mais de quatro vezes no risco de morte nessa população. O declínio de TFGe nestes pacientes pode ser dividido em duas fases. A primeira fase é encontrada nos primeiros 4 meses pós-transplante, caracterizando-se como uma queda abrupta na TFGe, primariamente associada ao esquema

imunossupressor inicial. A segunda fase é a redução gradual e constante da TFG.

É fundamental a rápida detecção de uma eventual piora da função renal, a fim de que sejam adotadas medidas efetivas para impedir ou atenuar a sua progressão. Os INC (ciclosporina e tacrolimo) induzem nefrotoxicidade e são responsáveis pela diminuição da função renal tanto em contexto agudo quanto crônico, como demonstrado em estudos de biópsia renal. Vale ressaltar que, no contexto da nefrotoxicidade aguda, há uma diferença essencial entre os rins nativos e os rins transplantados, que é a ausência de inervação do rim transplantado. Nos rins nativos, o efeito estimulante da ciclosporina na atividade do nervo simpático tem um papel no aumento da resistência vascular renal, e secundariamente na redução da TFG, o que não se observa nos rins transplantados. Portanto, no caso do TH, os rins são nativos, e o efeito nefrotóxico agudo dos INC pode ser mais relevante.

Entre as estratégias para minimizar as doses utilizadas dos INC e, portanto, sua nefrotoxicidade, encontra-se a associação dos inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTOR), os quais, por sua vez, têm seus efeitos colaterais renais próprios, como a proteinúria, muitas vezes em níveis nefróticos e a glomeruloesclerose segmentar e focal.

Nos receptores de TH, é fundamental a vigilância contínua da função renal e adoção de medidas para preservar a função renal e retardar a progressão de seu declínio, entre elas, evitar o uso de drogas nefrotóxicas (anti-inflamatórios não esteroidais, aminoglicosídeos, sulfametoazol-trimetoprim, anfotericina B) e implementar o controle estrito de comorbidades associadas, especialmente HAS e DM.

DISCUSSÃO

Desde a adoção do modelo de alocação para TH baseado no MELD, a incidência de doença renal crônica estágio 5 aumentou

significativamente, uma vez que a creatinina sérica é um componente com peso excessivo nesse escore e não é um indicador muito confiável da função renal nos pacientes com cirrose, devido à diminuição da massa muscular e na síntese de creatinina. Pelas mesmas razões, as equações baseadas na creatinina para calcular a TFGe também não são confiáveis, com tendência a superestimar a função renal nesses pacientes. A ocorrência de DRC estágios 4-5 aumenta substancialmente o risco de morte pós-transplante. Dado que a maioria das causas tardias de mortalidade pós-TH se deve a comorbidades não hepáticas, o atendimento personalizado direcionado à modificação dos fatores de risco pode melhorar a sobrevida pós-transplante.

Entre todos os receptores de transplante de órgão sólido não renal, os receptores de transplante hepático têm a segunda maior incidência de DRC pós-transplante, incluindo doença renal estágio 5 (incidência cumulativa de 5 anos de 18%-22%), apesar do nível mais baixo de imunossupressão com inibidores de calcineurina, em comparação com candidatos a transplante de coração e pulmão.

Uma pontuação para estimar o risco de DRC aos doze meses após transplante (definida como TFGe < 30mL/min) pode ser calculada usando a seguinte equação:

Risco de progressão para TFGe < 30 ml / min aos doze meses pós-transplante = - 1,8 + (0,001 × duração do dano renal em dias) + (0,64 × proteinúria em g/24hs) + (0,013 × creatinina sérica em μ mol/L) + (1,5 se hipertensão arterial sistêmica associada)

Para pacientes com pontuação acima de 2,16, esta equação teve alta sensibilidade (99,2%) e especificidade (100%) para prever DRC pós-transplante. Entretanto, este estudo carece de uma coorte de validação.

A DRC é um fator de risco independente para piores desfechos entre pacientes submetidos a TH. Uma das principais causas é

atribuída ao uso dos inibidores de calcineurina, uma das drogas mais comuns para manejo de imunossupressão nessa população. O efeito nefrotóxico desta classe pode ser dose-dependente, tendo demonstrado que níveis de tacrolimus ≥ 10 e ≥ 8 ng/mL com 1 e 5 anos pós-transplante, respectivamente, foram fatores de risco independentes para DRC. Os INC causam vasoconstrição de arteríolas aferente e eferente, reduzindo o fluxo glomerular e a TFG, através de disfunção endotelial, diminuição da liberação de vasodilatadores (como prostaglandinas e óxido nítrico) e aumento de vasoconstritores (como endotelina e tromboxano). O uso crônico destas medicações pode levar à vacuolização tubular, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), atrofia tubular e fibrose intersticial com padrão “em faixa” (característico dos INC), além de hialinose arteriolar nodular. Mais raramente, pode haver indução de microangiopatia trombótica (MAT), devendo sempre ser aventada essa hipótese diagnóstica frente ao paciente com disfunção renal, anemia e trombocitopenia. O histopatológico, em casos de MAT crônica, pode evidenciar um padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa, com imunofluorescência negativa. A estratégia mais efetiva para reduzir a nefrotoxicidade dos INC é a diminuição de seus níveis sanguíneos, quando possível. Outras estratégias incluem o uso de bloqueadores dos canais de cálcio (que reduzem a vasoconstrição renal) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (devido efeitos antifibróticos).

Sirolimo e everolimo pertencem à classe de inibidores da mTOR, e também estão associados à nefrotoxicidade, especialmente em associação com ciclosporina (sinergismo nefrotóxico). Proteinúria é um dos seus principais paraefeitos, possivelmente por redução da reabsorção tubular de proteínas, desregulação podocitária e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), podendo levar a um quadro histopatológico de GESF colapsante. Baixos níveis de proteinúria podem ser conduzidos com introdução de bloqueadores do SRAA, enquanto altos níveis demandam conversão de imunossupressão.

Os inibidores da calcineurina e da mTOR também estão relacionados à indução de diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade, levando à síndrome metabólica pós-transplante hepático e de outros órgãos. Diabetes Mellitus Pós-Transplante (DMPT) é um importante fator de risco independente para mortalidade cardiovascular, sendo também causa de DRC em receptores de transplante, ao induzir doença renal associada ao diabetes (antigamente chamada de nefropatia diabética), da mesma forma que pacientes diabéticos não submetidos a transplante de órgãos sólidos.

Dislipidemia também pode ser encontrada em pacientes submetidos a TH, devido ao uso de inibidores de mTOR, cessação de realização de atividades físicas no contexto pós-operatório e aumento da ingestão de carboidratos, sendo um importante catalisador da progressão da DRC, devendo ser prontamente identificada e controlada. Aproximadamente 30-70% dos pacientes submetidos a TH terão sobrepeso ou obesidade, especialmente no primeiro ano pós-transplante, associado ao uso de corticóide e aumento de apetite pela resolução da cirrose. Por sua vez, a obesidade é uma importante causa de GESF secundária e progressão da DRC.

No paciente do presente caso, foi detectado aumento da proteinúria, chegando a níveis nefróticos, após a introdução do everolimo (inibidor de mTOR), não ocorrendo resolução da PTN após a sua suspensão. À microscopia óptica, o histopatológico foi inicialmente sugestivo de alterações renais relacionadas à condição de DM preexistente ao TH (aumento da matriz mesangial, hialinose arteriolar, glomeruloesclerose global em 54% dos glomérulos e lesões de GESF, atribuídas inicialmente à lesão secundária ao diabetes ou INC).

A doença renal diabética se desenvolve em aproximadamente 30% dos diabéticos tipo 1 e 40% dos diabéticos tipo 2, sendo a principal causa de DRC no mundo. A doença renal diabética induz mudanças estruturais, incluindo espessamento da membrana

basal glomerular, fusão dos processos podocitários, perda de podócitos com desnudamento da membrana basal glomerular e expansão da matriz mesangial. Por outro lado, as lesões de glomeruloesclerose segmentar global ou GESF estão descritas entre os achados de nefrotoxicidade crônica dos INC. O dano glomerular crônico associado aos INC ocorre em função da isquemia glomerular, secundária à hialinose arteriolar severa. A glomeruloesclerose global é o dano mais comum, mas também pode ser encontrada lesão de GESF, causada pela hiperfiltração dos glomérulos remanescentes. Outras causas de GESF em transplantes de órgãos sólidos, além da nefrotoxicidade dos INC, são doença primária recorrente e discrepância entre o tamanho do doador e receptor (estas no caso de transplante renal), GESF secundária a outras causas de glomeruloesclerose ou GESF como doença primária *de novo*.

Entretanto, os achados da IMF falaram contra o diagnóstico de nefropatia diabética, uma vez que a positividade para IgM e C3c, em conjunto com as lesões de esclerose segmentar e focal favorecem o diagnóstico de GESF primária *de novo* (afastando assim as possibilidades de GESF secundária ao DM ou uso de tacrolimo). A IMF na doença renal diabética geralmente revela somente coloração linear para IgG na membrana basal glomerular e tubular. Além disto, o adequado controle glicêmico do paciente e a história de DM há menos de cinco anos, também falam contra doença renal diabética, embora no caso de DM2 a nefropatia diabética já pode estar presente ao diagnóstico, uma vez que não é possível determinar com precisão há quanto tempo a doença teve início. A doença renal não diabética em pacientes com DM incluiu nefropatia por IgA (3–59%), nefropatia membranosa (7–35%), glomeruloesclerose segmentar focal (17–38%) e nefrite intersticial aguda (18–49%), realçando a importância da biópsia renal em casos de doença renal diabética somente com diagnóstico clínico.

No Quadro 1 estão discriminadas as principais causas de DRC em receptores de TH, segundo estudo com realização de biópsias renais. Outras alterações descritas na avaliação histológica da causa de DRC em TH são GESF, microangiopatia trombótica e necrose tubular aguda. A biópsia renal é uma ferramenta valiosa em receptores de TH com insuficiência renal, proteinúria e/ou hematúria, mas os riscos/benefícios devem ser avaliados cuidadosamente.

Quadro 1 – Resultados de biópsia renal realizada em receptores de transplante hepático encaminhados para avaliação nefrológica

Achado histológico	Percentual
Nefrotoxicidade por INC	48%
Alterações vasculares hipertensivas	44%
Glomerulonefrite membranoproliferativa	17%
Nefropatia diabética	9%
Nefropatia por IgA	9%
Glomerulonefrite focal e proliferativa com crescentes	4%

Fonte: Adaptado de O’Riordan *et al.*, 2009.

O sucesso a longo prazo na manutenção da função renal em receptores de TH pode ser alcançado pela redução precoce (1–12 meses pós-TH) dos INC, geralmente em combinação com agentes imunossupressores não nefrotóxicos. Por outro lado, não há evidências substanciais que a redução ou eliminação da terapia com INC em favor de inibidores da mTOR melhore a função renal quando realizada mais de 1(um) ano após o TH, mas há evidências de que o uso de micofenolato e a redução concomitante na terapia com INC resultam em melhora da função renal quando realizada 1(um) ano após o TH. Portanto, a modificação precoce da imunossupressão é melhor do que modificação tardia na prevenção de deterioração da função renal pós-TH.

No presente caso, o uso de inibidores de SRAA, o controle pressórico e glicêmico rigoroso e evitar drogas nefrotóxicas estão entre as principais condutas relacionadas à nefroproteção nesse paciente.

A doença renal crônica (DRC) é uma complicação comum após o transplante de fígado. A etiologia da DRC é multifatorial e só pode ser avaliada com precisão pela histologia renal. Além disso, a biópsia renal em pacientes com DRC após TH parece segura, pode oferecer opções terapêuticas específicas e evitar mudanças desnecessárias na imunossupressão.

REFERÊNCIAS

- ALICIC, R.Z.; ROONEY, M.T.; TUTTLE, K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]., v.12, n.12, p.2032-2045. 2017 Dec [cited 2021 May 15]. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/12/12/2032>. doi: 10.2215/CJN.11491116.
- BENTATA, Y.; Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif. Organs* [Internet]. v.44, n.2, p.140-152.2020 Feb [cited 2021 jun 01]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aor.13551>.doi: 10.1111/aor.13551.
- CHOUDHARY, N.S.; SARAF, N.; SAIGAL, S.; Long-term Management of the Adult Liver Transplantation Recipients. *J. Clin. Exp. Hepatol.* [Internet]. v.11, n.2, p.239-253.2021 [cited 2021 jun 03]; Available from: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(20\)30097-9/fulltext](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(20)30097-9/fulltext).doi: 10.1016/j.jceh.2020.06.010.
- FAROUK, S.S.; REIN, J.L.; The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? *Adv. Chronic. Kidney Dis.* [Internet]. v.27, n.1, p.56-66. 2020 Jan [cited 2021 jun 12]; Available from: [https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(19\)30146-6/fulltext](https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(19)30146-6/fulltext). doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006.

LEVITSKY, J.; O'LEARY, J.G.; ASRANI, S.; *et al.* Protecting the Kidney in Liver Transplant Recipients: Practice-Based Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. **Am. J. Transplant** [Internet]. v.16, n.9, p.2532-44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.13765>. doi: 10.1111/ajt.13765.

LI, Y.; LI, B.; WANG, W.; *et al.* Risk factors for new-onset chronic kidney disease in patients who have received a liver transplant. **Exp Ther Med.** [Internet]. v.15, n.4, p.3589-3595. 2018 [cited 2021 jun 16]; Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.5823>. doi:10.3892/etm.2018.5823.

MORARD, I.; MENTHA, G.; SPAHR, L.; *et al.* Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels. **Clin. Transplant.** [Internet]., v.20, n.1, p.96-101. 2006 Jan-Feb [cited 2021 jun 20]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0012.2005.00447.x>. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00447.x.

OJO, A.O.; HELD, P.J.; PORT, F.K.; *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. **N. Engl. J. Med.** [Internet]. v.349, n.10, p.931-40. 2003 Sep [cited 2021 jun 22]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021744>.doi: 10.1056/NEJMoa021744.

O'RIORDAN, A.; DUTT, N.; CAIRNS, H.; HEATON, N.; *et al.* Renal biopsy in liver transplant recipients. **Nephrol. Dial. Transplant** [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 jun 13]; v.24, n.7, p.2276-82. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/24/7/2276/1914800>.doi: 10.1093/ndt/gfp112.

SHARMA, P.; BARI, K.; Chronic Kidney Disease and Related Long-Term Complications After Liver Transplantation. **Adv. Chronic. Kidney Dis.** [Internet]. v.22, n.5, p.404-411. 2015 [cited 2021 jun 19]; Available from: <https://www.ackdjournal.com>.

org/article/S1548-5595(15)00081-6/fulltext. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.001.

WELKER, M.W.; WEILER, N.; BECHSTEIN, W.O.; *et al.* Key role of renal biopsy in management of progressive chronic kidney disease in liver graft recipients. **J. Nephrol.** [Internet]. v.32, n.1, p.129-137. 2019 Feb [cited 2021 jun 30]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-018-0506-2.doi:10.1007/s40620-018-0506-2>.

CAPÍTULO 55

TRANSPLANTE HEPÁTICO E COVID - 19

Dirk Schreen

Glaydson Assunção Ponte

José Huygens Parente Garcia

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 71 anos, com diagnóstico de cirrose hepática de etiologia alcoólica, etilista por 35 anos e em abstinência há 4 anos, com histórico de múltiplas parecentes de alívio por ascite refratária, além de episódios de encefalopatia. Antecedente de tabagismo por 35 anos, interrompido há 1(um) ano. Após avaliação inicial, foi incluído em fila de transplante de fígado, com MELD 20. O transplante foi realizado em maio de 2021. Evoluiu no pós-operatório com disfunção primária do enxerto, com instabilidade hemodinâmica, acidose e hiperlactatemia, atingindo AST de 13.488 U/L e RNI de 7,7. Apesar das alterações laboratoriais, não apresentou encefalopatia importante e se recuperou do quadro sem necessidade de retransplante, mas evoluiu com disfunção renal dialítica. Na ausência de outras intercorrências importantes, recebeu alta no 10º dia de pós-operatório, com encaminhamento para seguir em terapia dialítica ambulatorial. Três dias após a alta hospitalar, o paciente apresentou febre de baixa intensidade e dispneia em casa, sendo trazido novamente ao hospital. À admissão, tinha saturação periférica de 84%, hipotensão leve, temperatura de 37,9 °C. Leucograma com 7.300 leucócitos/ μ L, com 90% de neutrófilos e 367 linfócitos/ μ L. Na gasometria, já

em cateter de O₂ 2l/min, tinha pO₂ de 67mmHg, com saturação de 94%. Demais exames de admissão não apresentavam alterações importantes, com exceção de ureia e creatinina, tendo realizado diálise na véspera. Devido ao contexto epidemiológico e o quadro clínico sugestivo, foi solicitada pesquisa de antígeno SARS-CoV2 e tomografia de tórax. O antígeno resultou positivo e a tomografia mostrou alterações enfisematosas importantes, acometendo o ápice de ambos os pulmões e opacidades com atenuação em vidro fosco com distribuição multifocal discreta, acometendo menos de 10% do parênquima pulmonar (Foto 1). Necessitou inicialmente de noradrenalina para a estabilização da pressão, sendo medicado com piperacilina-tazobactam e vancomicina. A imunossupressão foi reajustada, sendo suspenso o micofenolato e reduzido tacrolimo para 4mg/dia. O corticóide não foi suspenso totalmente devido à proximidade com o transplante, sendo reduzido para 50mg de hidrocortisona ao dia. Paciente evoluiu com rápida estabilização do quadro clínico, permitindo desmame da noradrenalina, e melhora do quadro pulmonar, tolerando a retirada gradual do oxigênio suplementar.

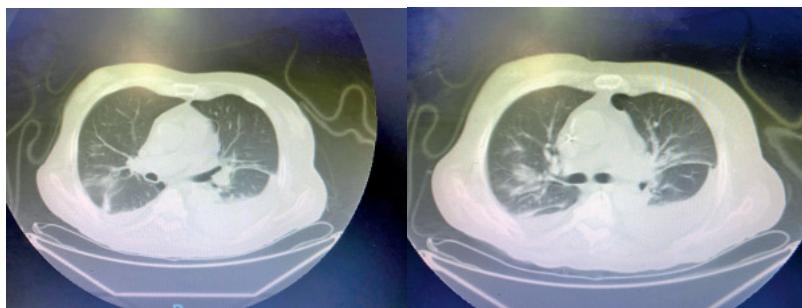


Foto 1 – TC de tórax na admissão com lesões em vidro fosco < 10% dos pulmões

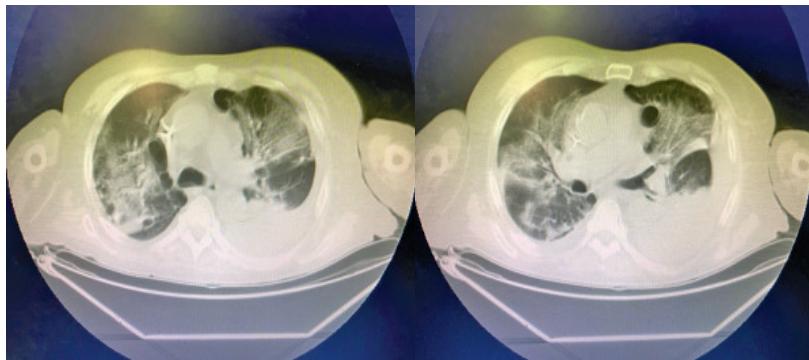


Foto 2 – TC no 7º dia de evolução com > 50% comprometimento pulmonar

Transferido para a enfermaria, permaneceu estável por cerca de 7 dias, quando passou a apresentar novamente dessaturação. Não houve instabilidade hemodinâmica ou intolerância à diálise. Repetida a tomografia de tórax, houve extensão do acometimento pulmonar para cerca de 50% do parênquima, associada a moderado derrame pleural bilateral (Foto 2). Decidido por iniciar dexametasona 10mg duas vezes ao dia e heparina 5.000U subcutânea 3 vezes ao dia. Voltou a apresentar melhora do quadro pulmonar, permitindo novamente o desmame do oxigênio suplementar. Neste período, chegou a precisar de, no máximo, 5l/min de O₂. Completou 10 dias de piperacilina-tazobactan e vancomicina com resultado de culturas negativas. Com a melhora do quadro clínico, recebeu alta no 14º dia de internação (23º dia pós-transplante). Foi reinternado após 4 dias, mais uma vez, com quadro sugestivo de broncopneumonia, sendo medicado com meropenem e recebendo novamente alta após 7 dias. Suspendeu a hemodiálise em julho de 2021 por recuperação da função renal. Atualmente está em acompanhamento ambulatorial, em uso de baixa dose de tacrolimo associado a micofenolato sódico.

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada da ocorrência de vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Tratava-se de um novo coronavírus, não previamente identificado em seres humanos, divulgado pelas autoridades chinesas em 7 de janeiro de 2020.

Esse novo coronavírus, posteriormente denominado SARS-CoV-2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome*), é responsável por uma infecção respiratória com apresentação clínica extremamente heterogênea, variando desde quadros assintomáticos a insuficiência respiratória grave, podendo levar ao óbito.

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto de SARS-CoV-2 constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Em 11 de fevereiro de 2020, a OMS nomeou a doença causada pelo novo coronavírus de COVID-19, um acrônimo de “Doença do Coronavírus 2019” e, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia.

O Brasil identificou o primeiro caso de COVID-19 no dia 26 de fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo. A declaração de transmissão comunitária no país ocorreu no início de março e no dia 12 do mesmo mês, foi registrada a primeira morte pela doença, também em São Paulo. No final do mês de março, já havia casos suspeitos da doença em praticamente todos os estados da Federação. Com isso, muitos serviços considerados de suma importância tiveram suas atividades paralisadas, inclusive na área da saúde, cujo foco passou a ser o atendimento de casos graves de COVID-19.

Nesse contexto, muitas cirurgias eletivas foram suspensas, incluindo as de transplante. Globalmente, os programas de transplante hepático foram afetados pela pandemia. O número de transplantes de órgãos sólidos foi reduzido mesmo em regiões onde a prevalência de COVID-19 não era elevada, demonstrando o impacto da pandemia nos serviços de saúde.

As principais sociedades hepáticas recomendaram limitar os transplantes de fígado a pacientes com altos escores MELD, com risco de descompensação aguda ou progressão de carcinoma hepatocelular. No entanto, devido aos potenciais danos da infecção pelo SARS-CoV-2 neste grupo de pacientes, as organizações médicas sugeriram que os órgãos de doadores falecidos com COVID-19 não fossem elegíveis para transplante, mesmo que provenientes de pacientes assintomáticos ou com quadro clínico leve. Desde então, muitas entidades têm recomendado a triagem dos doadores, para evitar o transplante inadvertido de órgãos de um doador infectado por SARS-CoV-2.

Devido à escassez de órgãos elegíveis para transplante e ao alto risco de morte na lista de espera, discute-se a utilização de doadores de fígado de pacientes positivos para COVID-19, em casos selecionados. O racional é a baixa proporção de casos com viremia sustentada e a ausência de transmissão de COVID-19 relacionada à transfusão, bem como à escassez de evidências de infecção por SARS-CoV-2 no fígado. Contudo, um caso de hepatite associada ao SARS-CoV-2 no receptor de um aloenxerto hepático de doador vivo, cujo doador posteriormente testou positivo para COVID-19, foi descrito. Além disso, deve-se considerar que os potenciais riscos de um transplante de doador positivo para COVID-19 não se limitam ao receptor, mas também à própria equipe de trabalho. Assim, o rastreamento dos doadores constitui uma estratégia importante para a segurança do paciente e da equipe.

Nesse sentido, a maioria das sociedades recomenda a avaliação criteriosa da história clínica e epidemiológica, além da testagem para a identificação do RNA viral por técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), em amostras biológicas dos doadores e receptores de transplantes.

O aumento do risco de COVID-19 em pacientes submetidos a transplante hepático é questionável. Análises de bancos de dados internacionais têm mostrado que a chance de contrair

SARS-CoV-2 em receptores de transplantes de órgãos sólidos é comparável à população geral. Com relação à mortalidade, apesar das especulações de que pacientes transplantados possam estar em maior risco de desfechos adversos, devido à coexistência de comorbidades e ao uso de imunossupressores, a evolução da infecção por SARS-CoV-2 neste grupo de pacientes permanece incerta.

Um estudo baseado nos registros internacionais COVID-Hep e SECURE-CIRRHOSIS, que avaliaram dados de 151 pacientes transplantados oriundos de 18 países e 627 pacientes não transplantados, mostraram que não houve diferença na taxa de internamento e na mortalidade entre aqueles transplantados *versus* não transplantados. Nesse estudo, o transplante hepático não foi associado a maior risco de morte após ajuste para variáveis confundidoras, como idade, sexo e outras comorbidades associadas a desfechos desfavoráveis.

Entre os receptores de transplante hepático, o tratamento da COVID-19 deve seguir os mesmos fundamentos da terapia utilizada na população geral, com uma ressalva para o uso dos imunossupressores. O consenso da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) recomenda que, em pacientes transplantados de fígado com diagnóstico de COVID-19, uma redução moderada da imunossupressão deva ser considerada.

DISCUSSÃO

A pandemia pela Covid-19 acarretou um impacto negativo nas doações de órgãos e, consequentemente, nos transplantes, no Brasil e no mundo. Uma nota técnica do Ministério da Saúde de 25/03/2020 recomendava evitar a busca presencial de potenciais doadores de órgãos; suspensão dos transplantes de córneas, com exceção dos casos de urgência; captação de órgãos somente em doadores com RT PCR SarsCov-2 indetectável; avaliar os riscos / benefícios dos transplantes.

De início, houve a suspensão dos transplantes renais na maioria dos serviços do Nordeste. Comparando o ano de 2019 com 2020, tivemos uma queda nas doações de órgãos de 13%. O transplante pulmonar foi o mais comprometido, com diminuição de 39%, seguido do renal com 25% e coração com queda de 17%. O transplante hepático foi o menos comprometido, com queda de 9%. O nosso serviço de TH permaneceu ativo durante os 2 anos de pandemia, embora com redução do número de procedimentos. Em 2019, antes da pandemia, realizamos 163 TH; em 2020, 112 TH e em 2021, 128 TH. A União Europeia divulgou uma diminuição de 17,7% dos TH em 2020, como consequência da pandemia pela Covid-19.

Durante os anos de 2020/2021, quando realizamos 240 TH, somente 1(um) receptor adquiriu Covid-19 durante o pós-operatório precoce. Atualmente, todos os receptores realizam o RT PCR, antes de entrar no centro cirúrgico.

Em um estudo multicêntrico avaliando 111 pacientes transplantados de fígado que contraíram Covid-19, a mortalidade foi de 18%. A presença de micofenolato no esquema de imunossupressão foi um fator de risco independente de mortalidade.

O protocolo do serviço em receptores com Covid-19 é a suspensão imediata do micofenolato e manutenção ou redução do inibidor de calcineurina, de acordo com a gravidade do caso, como adotado no paciente em discussão. Deve-se evitar a suspensão completa da imunossupressão.

REFERÊNCIAS

- COLMENERO, J.; RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ, M.; SALCETO, M.; *et al.* Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. **J. Hepatol.**, v.74, n.1, p.148 -155, 2021.

DI MAIRA, T.; BERENGUER, M.; COVID-19 and liver transplantation. **Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.**, v.17, n.9, p.526-528, 2020.

FIX, O.K.; HAMEED, B.; FONTANA, R.J.; *et al.* Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. **Hepatology**, v.72, p.287-304, 2020.

JAYASEKERA, C.R.; VIKRAM, H.R.; RIFAT, Z.; *et al.* Solid organ transplantation from SARS-CoV-2 infected donors to uninfected recipients: a single-center experience. **Transplant. Direct.** v.8, n.2, p.e1286, 2022.

MARI, G.M.; CRIPPA, J.; CASCIARO, F.; *et al.* A 10-step guide to convert a surgical unit into a COVID-19 unit during the COVID-19 pandemic. **Int. J. Surg.**, v.78, p.113-114, 2020.

SOREIDE, K.; YAQUB, S.; HALLET, J.; *et al.* A risk model of admitting patients with silent SARS-CoV-2nfection to surgery and development of severe postoperative outcomes and death. **Annals of Surgery**, v.273, n.2, p.208-216, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update** [Internet]. WHO; [cited 2021 jul 08] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus**. [cited 2021 jul 08] Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.

CAPÍTULO 56

NEOPLASIAS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS DE NOVO APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Caroline Celestino Girão Nobre
Raquel Lima Sampaio
José Huygens Parente Garcia

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 50 anos, procedente de Sorocaba-SP, com diagnóstico de cirrose por vírus da hepatite C há 14 anos, grupo sanguíneo A. Realizou transplante hepático há 5 anos por apresentar carcinoma hepatocelular (CHC) dentro dos Critérios de Milão (Foto 1). Avaliação anatomo-patológica do explante revelou CHC moderadamente diferenciado, sem invasão angiolinfática e com estadiamento patológico pT2.

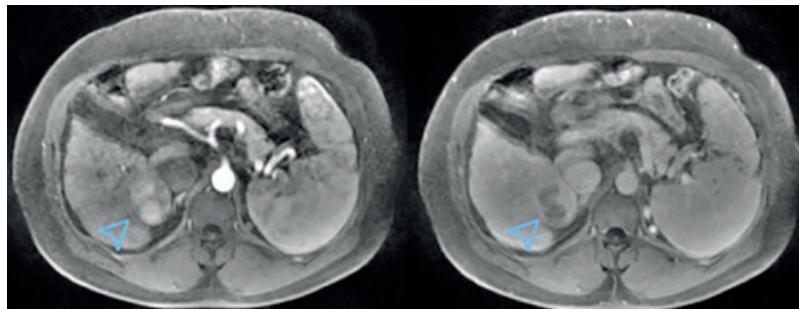


Foto 1 – Pré TH- nódulo hepático contrastado em fase arterial (esquerda), seguido de saída rápida de contraste (washout) à direita

Tratou hepatite C pós TH, com resposta virológica sustentada e passou a apresentar má aderência terapêutica e seguimento irregular. Após mais de 1(um) ano sem avaliação, comparece à consulta relatando estar sem queixas, porém com resultado de TC de tórax (realizada por sintomas gripais e diagnóstico de COVID-19, já resolvido) que evidenciava nódulo em topografia renal/adrenal direita. Referia uso de tacrolimo na dose de 3mg/dia. Ressonância magnética de abdome evidenciou formação expansiva no terço superior do rim direito, em continuidade com falha de enchimento sugestivo de trombo com realce pós-contraste e restrição a difusão na lesão que preenche a veia renal ipsilateral, atingindo a veia cava inferior (VCI) e estendendo-se superiormente por cerca de 9,6cm, expandindo e preenchendo/deformando a veia cava infra-hepática, com fina rima de fluxo de contraste em apenas parte de seu aspecto medial. Diâmetros axiais máximos da lesão de cerca de 6,3 x 4,7cm (Foto 2).

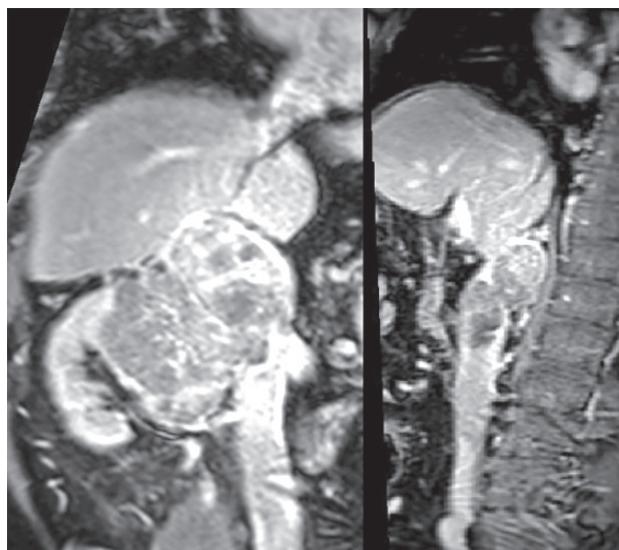


Foto 2 - Cinco anos pós-TH: formação expansiva em terço superior de rim direito com invasão de veia renal ipsilateral e veia cava inferior

Após estadiamento com TC de tórax (não identificada metástases a distância), foi decidido por nefrectomia direita com ressecção de segmento de veia cava em monobloco e, como havia shunt esplenorenal pérvio na ressonância (Foto 3), ligadura e secção de veia renal esquerda, sem a necessidade de reimplante.

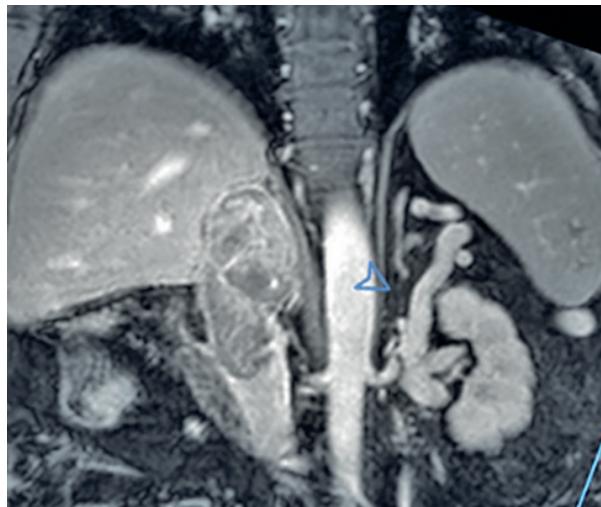


Foto 3 - Shunt esplenorenral (ponta de seta)

Paciente foi admitido para procedimento oncológico, com os seguintes exames laboratoriais: Hb = 13,5 g/dL; plaquetas = 156.000/mm³; Ur = 51 mg/dL; Cr = 1,2 mg/dL; RNI = 1. Foi realizada nefrectomia total direita com ressecção de veia cava inferior, logo abaixo das veias hepáticas, em monobloco. A VCI foi reconstruída com enxerto vascular de poliéster (Dacron®), com ligadura de veia renal esquerda, sem realização de reimplante (Foto 4). Durante o procedimento, após ligadura de veia renal esquerda, houve 700 ml de diurese, demonstrando a boa drenagem do rim através de shunt esplenorenral prévio. Durante evolução pós-operatória, o paciente evoluiu com piora de função renal (Cr de até 2,5 mg/dL), porém sem contração de diurese ou necessidade de hemodiálise. A imu-

nossupressão foi alterada de tacrolimo para everolimo e observou-se, ambulatorialmente, melhora progressiva da função renal (mantendo Cr em torno de 1,8 mg/dL). O anatomo-patológico da peça cirúrgica mostrou carcinoma pouco diferenciado, com células oncocíticas, comprometendo parênquima e pelve renal e tecido adiposo perirrenal. Paciente segue em acompanhamento conjunto com oncologia clínica e em remissão de doença há mais de 7 meses.

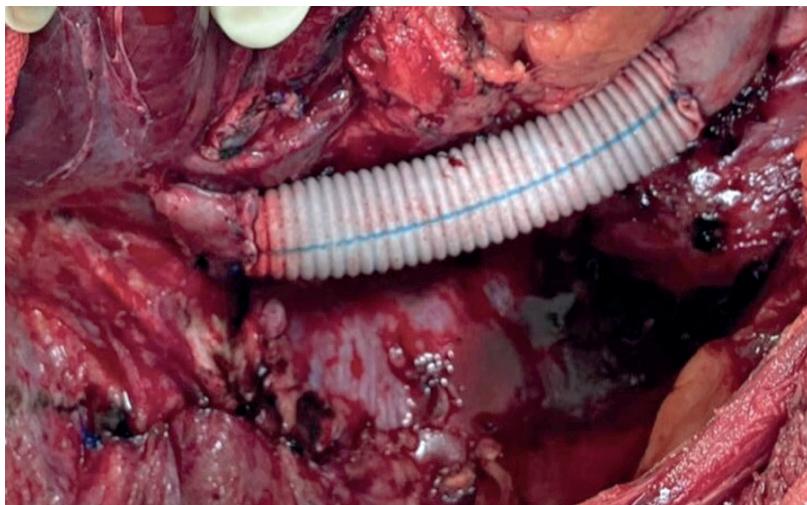


Foto 4 – Prótese substituindo a veia cava

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o tratamento para doença hepática crônica em estágio final e falência hepática aguda. Nas últimas décadas, houve progresso das técnicas e tecnologias relacionadas, levando a um aumento significativo de sobrevida, principalmente no pós-operatório inicial.

Em relação a sobrevida mais tardia, não houve diferença significativa, e isso pode ser explicado pelo aparecimento de complicações tardias, com destaque para doenças cardíovasculares e neoplasias *de novo*.

O risco de neoplasias *de novo* já é bem estabelecido, atualmente, e este risco estimado é 1.4-4.9 vezes maior nos pacientes submetidos a TH do que a população geral. O excesso de risco é particularmente maior em cânceres de pele não melanoma e doenças linfoproliferativas, porém, há risco também para neoplasias de órgãos sólidos.

Vários fatores podem ser relacionados ao aumento na incidência de neoplasias *de novo* em pacientes submetidos a transplantes, incluindo exposição solar, duração e tipo de imunossupressão utilizada para evitar rejeição, infecção viral oncogênica concomitante, idade, gênero e história de etilismo e tabagismo. Pelo menos 4(quatro) vírus podem se comportar como carcinogênicos em pacientes transplantados, são eles o vírus Epstein-Barr (EBV), Herpes Vírus Humano 8 (HHV-8), Papilomavírus Humano (HPV) e Poliomavírus de células de Merkel (MCV).

O acompanhamento e rastreio oncológico rotineiro nesses pacientes são imprescindíveis para a detecção de lesões pré-malignas, e para a detecção precoce de neoplasias que podem resultar em maior índice de cura.

DISCUSSÃO

Um estudo retrospectivo francês que avaliou 11.226 pacientes submetidos a TH, mostrou que há evidências de aumento de risco para neoplasias pulmonares, orofaríngeas, laríngeas, esofágicas, renais e colorretais. O risco foi ainda mais significativo para neoplasias que têm relação com consumo de tabaco.

Na literatura, um dos principais fatores de risco para o aparecimento de neoplasias *de novo* é o uso de imunossupressores, principalmente inibidores de calcineurina, como a ciclosporina e o tacrolímo, que podem promover uma progressão da neoplasia pela via de produção de fator de transformação do crescimento beta (TGF- β). A escolha da droga imunossupressora pode interferir nesta evolução.

Inibidores de mTOR (sirolimo, everolimo) parecem ter benefício na diminuição de ocorrência de neoplasias *de novo*, sendo estes mais utilizados em pacientes com necessidade de controle oncológico.

Neste caso apresentado, o paciente fazia uso de tacrolimo e, após a cirurgia para retirada do tumor, teve seu esquema trocado para everolimo na intenção de minimizar o risco de neoplasia *de novo* e de recorrência do tumor renal.

Quando todos os cânceres são considerados, a idade média no diagnóstico é aproximadamente 40 anos e o período médio de latência é de 3 a 5 anos após o transplante, aproximadamente. Esse paciente foi diagnosticado após 5 anos do transplante hepático.

O paciente em questão apresentava alguns fatores de risco para aparecimento de neoplasia *de novo* em rim, tais como história prévia de etilismo e imunossupressão, além de perda de seguimento ambulatorial, com demora na detecção da neoplasia.

Alguns estudos sugerem um acompanhamento mais rigoroso de pacientes submetidos a TH, incluindo tomografia de tórax e abdome anuais, exames urológicos, ginecológicos e dermatológicos, e colonoscopia, porém, a falta de acesso aos exames, a sobre-carga do sistema e o caráter invasivo destes exames, tornam esse acompanhamento inviável e não indicado para nossos pacientes.

Até o presente momento, o nosso serviço não conta com protocolo de rastreio específico para pacientes após TH, sendo o rastreio de neoplasias usual para idade e sexo. Estamos em busca de melhorias para adequar a realidade dos nossos pacientes à segurança da detecção de neoplasia precoce. Em pacientes com boa adesão e acompanhamento regular, isto se torna possível com os exames complementares usuais.

Apesar do rotineiro e disponível acompanhamento multi-disciplinar oferecido nos nossos ambulatórios do TH, com enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais, a má aderência terapêutica

e a perda de seguimento de alguns pacientes ainda são pontos que prejudicam o tratamento pós-transplante. Como no caso relatado, a despeito de contato da equipe, paciente permaneceu 15 meses sem comparecer às suas consultas ambulatoriais.

Em conclusão, o risco aumentado de neoplasia *de novo* em pacientes submetidos a TH é considerável e torna mandatório o seguimento regular dos pacientes a longo prazo. Além disso, faz-se necessária a orientação objetiva e enfática para diminuição de hábitos que possam ser fatores de risco, tais como o tabagismo. No mais, a possibilidade da detecção precoce e a avaliação resolutiva por equipe experiente permite bons resultados no tratamento dessas enfermidades.

REFERÊNCIAS

- DUMORTIER, J.; MAUCORT-BOULCH, D.; POINSOT, D.; *et al.* Immunosuppressive regimen and risk for de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. **Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.**, v.42, n.5, p.427-435.
- FINKENSTEDT, A.; GRAZIADEI, I.W.; OBERAIGNER, W.; *et al.* Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. **Am. J. Transplant.** v.9, n.10, p. 2355-61, 2009.
- MANZIA, T.M.; ANGELICO, R.; GAZIA, C.; *et al.* De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal data and review of literature. **World. J. Gastroenterol.** v.21, 25, n.35, p.5356-5375, 2019.
- SÉRÉE, O.; ALTIERI, M.; GUILLAUME, E.; *et al.* Longterm Risk of Solid Organ De Novo Malignancies After Liver Transplantation: A French National Study on 11,226 Patients. **Liver. Transpl.** v.24, n.10, p.1425-1436, 2018.

CAPÍTULO 57

ANÁLISE CRÍTICA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO PELO MUNDO.

Ben-Hur Ferraz-Neto

Darius F. Mirza

Quase seis décadas após a iniciativa pioneira de Thomas Starzl ao realizar o 1º transplante de fígado em 1963 e Roy Calne na Inglaterra em 1968, este campo da medicina se desenvolveu de maneira muito rápida, especialmente, nos últimos 20 anos, de tal forma que em todo o mundo, cerca de 30.000 destes procedimentos são realizados anualmente até o início da pandemia do SARS COV 2. Este extraordinário progresso acabou por tornar o transplante de fígado vítima do seu próprio sucesso e, consequentemente, criar novos desafios para resolvê-los. Todos os cinco continentes contribuíram para esse processo, cada um a sua maneira e com base em seus estágios de desenvolvimento, com o progresso do transplante de fígado como especialidade, levando várias dessas soluções a serem adotadas mundo a fora.

O objetivo deste capítulo, além de fazer uma análise crítica sobre a situação atual do transplante de fígado no mundo, é encorajar futuros pioneiros a acreditarem que o que parece impossível inicialmente, está muito mais perto do que parece e pode ser atingido.

Os autores destacam a coragem e a visão do Professor Huygens Garcia, que com a intenção de oferecer um procedimento extremamente complexo como o transplante de fígado aos seus pacientes e a seu Estado, acabou por conseguir reunir um grupo de profissionais de altíssima qualidade e dedicação e, mais impor-

tante, de forma extremamente humilde, sempre procurando ouvir e implementar o que havia de melhor em outros centros do Brasil e do mundo. Com esta abordagem, o Grupo de Transplante de Fígado iniciado no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará em 2002 e atuando também no Hospital São Carlos, completa 20 anos e, superando suas maiores dificuldades iniciais, acabou por se transformar no maior centro de transplante de fígado do Brasil por vários anos seguidos.

Os autores, que desenvolveram suas experiências em vários lugares e lideraram grupos de Transplante de Fígado na Inglaterra, Brasil e Índia, fazem uma análise crítica da situação do transplante de fígado no mundo, como introdução aos 20 anos de experiência deste grupo que agora publica, exclusivamente com base em seus próprios dados, um livro comemorativo dos seus 2000 transplantes de fígado realizados.

Ao analisarmos os dois continentes pioneiros neste procedimento, podemos observar a liderança dos Estados Unidos da América e Europa durante décadas e sua influência no desenvolvimento de outros centros pelo mundo, compartilhando suas dificuldades, erros e acertos. À medida que cresciam as indicações de transplante de fígado e o número de enxertos disponíveis se tornava cada vez mais escasso, alternativas foram sendo criadas, especialmente com a finalidade de aumentar o pool de doadores.

Na Europa e Estados Unidos da América, o aumento do número de doadores foi alcançado com a ampliação nos critérios de aceitação de enxertos que até então eram considerados marginais ou limítrofes, mais recentemente denominados doadores de critérios expandidos. Várias publicações demonstraram a segurança em utilizar tais enxertos e criaram indicadores para facilitar a análise de seus riscos e benefícios. Esses países também investiram fortemente na área de doação de órgãos de doadores falecidos, estabelecendo caminhos padronizados para doação após a morte

encefálica e ampliando o número de doadores com aqueles de coração parado, legalmente permitidos. Esta última situação ainda não estabelecida no Brasil.

Na esteira das soluções, especialmente voltadas aos transplantes de fígado pediátricos, surgiu o início do uso de transplantes com fígados reduzidos (Bismuth & Houssin, 1984) e com *Split livers* em 1987 por Pichlmayr e cols (1987), práticas hoje rotineiras nestes continentes, mas que ainda merecem maior utilização em locais como a América do Sul, especialmente o Brasil. Vale ressaltar, que este desequilíbrio entre o número de doadores e potencias receptores, tem levado várias áreas do mundo a atingirem taxas inaceitáveis de mortalidade em lista de espera. Dentre as alternativas para obtenção de enxertos que se tornaram necessárias, uma delas, iniciada por Raia e cols em nosso meio, foi a realização do primeiro caso de transplante inter-vivos, em 1989. Especialmente, nos países do oriente, devido a baixa possibilidade de um transplante de fígado com doador falecido, o transplante inter-vivos ganhou força e hoje é realizado rotineiramente, somando mais de 10.000 destes transplantes realizados anualmente. Países como o Japão, Coréia do Sul e Índia, lideram os transplantes inter-vivos no mundo e, atualmente, nos ensinam muito sobre esta modalidade cirúrgica. No entanto, os riscos inerentes ao doador vivo sempre estarão presentes e devem permanecer no foco da discussão.

Vários obstáculos devem ser superados para o sucesso de um programa de transplante de fígado. Reduzir a mortalidade em lista de espera e melhorar os resultados requer considerar e se capacitar para o uso de todas as técnicas possíveis, disponíveis e culturalmente aceitáveis. Atualmente, a liderança do Oriente em técnicas complexas que envolvem os transplantes inter-vivos, incluindo monosegmentos, *dual grafts*, e técnicas de reconstrução venosas, nos propicia aprendizados extraordinários e incentiva a sua utilização. Infelizmente, o continente africano, com seus desafios, não

desenvolveu amplamente o transplante, com modesta atividade no transplante de fígado na África do Sul e no Egito.

Destacando o Brasil no contexto do transplante de fígado, podemos observar um enorme desenvolvimento nos últimos 20 anos. Passamos de 671 transplantes de fígado realizados anualmente em 2002 (ano da inauguração do serviço do Ceará) para 2033 em 2021, exatamente 20 anos depois. Fomos de 4 doadores por milhão de população em 2002 para 18,1 em 2019 (antes da pandemia). O Ceará foi destaque, juntamente com Paraná e Santa Catarina em doação de órgãos que apresentaram, em 2019 e 2020, índices de 21, 41 e 47 doadores por milhão de população, respectivamente.

A legislação brasileira evoluiu muito neste período e o Brasil acabou por se posicionar como o segundo País no mundo em número absoluto de transplantes de fígado com doadores falecidos, ficando apenas atrás dos EUA. Todavia, a análise de resultados e uma auditoria constante, com a finalidade de melhoria contínua, ainda carece de ser realidade.

Outro aspecto fundamental para a realização da alta complexidade cirúrgica que envolve o transplante de fígado é o seu financiamento e sustentabilidade econômica, com efetiva análise de custos e benefícios. Neste sentido, os continentes do planeta também têm formas diferentes de atuação. Vejamos os Estados Unidos da América que apesar da liderança em inovação e realização de transplantes de fígado, tem um sistema de financiamento que não atinge a população toda e requer seguros privados para a cobertura da maioria dos transplantes. Na Europa, ao contrário, a maioria dos países conta com uma saúde pública mais abrangente oferecendo uma medicina mais socializada e inclusiva, historicamente incluindo o transplante de fígado em seus orçamentos. A Índia, por sua vez, não conta com um sistema público de saúde que contemple o transplante de fígado, mas tem viabilizados seus mais de 2000 procedimentos anuais com paga-

mento privado e custos que os posicionam entre os transplantes mais baratos do planeta. Certamente, nossa atenção deveria estar mais voltada a este País, para aprendermos com ele, como baratear o procedimento e assim oferecê-lo para mais candidatos de maneira economicamente sustentável.

Destacando mais uma vez o Brasil, que conta com um Sistema Público de Saúde que abrange todos os tratamentos existentes e, com isso o transplante de fígado, para 100% da população, temos 97% dos transplantes realizados com financiamento público. Mesmo com uma realidade que conta com um forte sistema privado de saúde no Brasil, conhecido como Saúde Suplementar, incluindo 25% da população (aproximadamente 50 milhões de habitantes), o transplante ainda não se inclui nas suas obrigatoriedades. Esta é uma discussão em andamento e que deve ser modificada em breve pela Agência Nacional de Saúde Suplementar. Um dos maiores riscos atuais da manutenção e desenvolvimento do transplante de fígado no Brasil é o seu financiamento, pois os recursos econômicos para um procedimento hoje são os mesmos de uma década atrás, enquanto a inflação neste mesmo período foi de 91,5% (figura 1).



Figura 1 – Inflação no Brasil de 2011 a 2021

Mais recentemente, as máquinas de perfusão de enxertos foram introduzidas no arsenal terapêutico dos transplantes. Se iniciou pelo rim, mas se expandiu para outros órgãos e, hoje, a perfusão de enxertos hepáticos está ganhando espaço rapidamente nos países de primeiro mundo. A possibilidade de se programar a cirurgia de forma mais eletiva, de avaliar a viabilidade do órgão doado e de ampliar o pool de doadores limítrofes tem criado grandes perspectivas para a disseminação desta tecnologia.

Não poderíamos deixar de destacar nesta publicação que durante os últimos 2 anos, o mundo sofreu com a pandemia do novo Coronavírus (SARS COV 2) e não foi diferente para a atividade transplantadora mundial. Os números de transplantes despencaram, assim como o número de doadores de órgãos. O mundo, em especial a saúde, tem se concentrado na necessidade de conter as contaminações e mortes pelo vírus, muitas vezes sem sucesso. Faltaram leitos hospitalares, recursos financeiros, recursos humanos e doadores. No Brasil, após duas décadas de crescimento contínuo da atividade transplantadora, regredimos aos patamares de 2016 (figura 2). Infelizmente, isto também aconteceu em vários outros países.

Número anual conforme tipo de doador

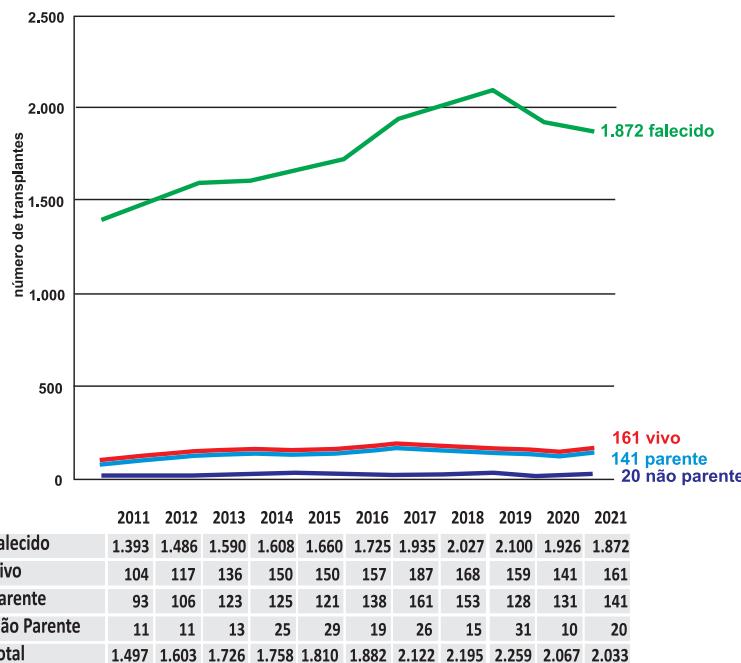


Figura 2 – Número de transplantes de fígado no Brasil entre 2011 e 2021
Fonte: ABTO

Analisando todas estas informações, podemos concluir que a atividade transplantadora é muito diferente das outras atividades médicas. Necessita e depende de fatores externos, principalmente da sua possibilidade em gerar doadores de órgãos. Não adianta contarmos com a mais complexa infraestrutura tecnológica, caso não tenhamos enxertos para o transplante. Uma das chaves do sucesso do Programa de Transplantes do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, foi a união

entre a vontade médica de desenvolver a especialidade no Estado, por meio das lideranças médicas envolvidas no transplante e na doação de órgãos, juntamente com o suporte político para que isso acontecesse.

O transplante de órgãos, especificamente o transplante de fígado, é uma atividade de política de saúde, pública ou privada, mas que envolve a colaboração de todos os envolvidos. Isto vai desde a atividade assistencial, propriamente dita, até os mais altos escalões da liderança administrativa e política para sua realização. Existem vários locais mundo onde esta colaboração tem sido efetiva e promove o contínuo desenvolvimento dos programas de transplante de fígado, e temos certeza de que o Ceará é um deles.

Os autores felicitam todos os que participaram e desenvolveram este programa de sucesso que agora celebra, merecidamente, seu árduo trabalho e a maior recompensa médica: o sucesso no tratamento de pessoas e salvamento de vidas e, ao mesmo tempo, continuar a melhorar os padrões de cuidados médicos para pacientes tão enfermos!

Referências

- O'NEILL, S; SRINIVASA, S; CALLAGHAN CJ, WATSON CJE; *et al. Novel Organ Perfusion and Preservation Strategies in Transplantation - Where Are We Going in the United Kingdom?* v.104, n. 9, p. 1813-1824. 2020. Doi: 10.1097/TP.0000000000003106.
- BATTULA, N.R; PLATTO, M; ANBARASAN, R; PERERA, M.T; *et al. Intention to Split Policy: A Successful Strategy in a Combined Pediatric and Adult Liver Transplant Center.* v.265, n.5, p. 1009-1015. 2017. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001816.
- NASRALLA, D; COUSSIOS, C.C; MERGENTAL, H; AKHTAR, M.Z; *et al. A randomized trial of normothermic*

preservation in liver transplantation. Consortium for Organ Preservation in Europe. *Nature.* v.557, n.7703, p. 50-56. 2018. Doi: 10.1038/s41586-018-0047-9. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29670285

RAIA S, NERY JR, MIES S. *Lancet. Liver transplantation from live donors.* v.2, n. 8661, p. 497. 1989 Aug 26. Doi: 10.1016/s0140-6736(89)92101-6. PMID: 2570198

THORBURN, D; TAYLOR, R; WHITNEY, J; ADAIR, A; *et al.* **Resuming liver transplantation amid the COVID-19 pandemic.** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* v.6, n.1, p. 12-13. 2021. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30360-5.

Visite nosso site:
www.imprensa.ufc.br



Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará - UFC
Av. da Universidade, 2932 - Benfica
CEP: 60020-181 - Fortaleza - Ceará - Brasil
Fone: (85) 3366.7485 / 7486
imprensa@prolad.ufc.br